HAL
open science

Pronostic de la démence

Mathilde Fleur Grégoire Grégoire-Delva

To cite this version:

Mathilde Fleur Grégoire Grégoire-Delva. Pronostic de la démence. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0016 . tel-01138962

HAL Id: tel-01138962

https://theses.hal.science/tel-01138962v1

Submitted on 3 Apr 2015

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.

UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN

Année 2014 Thèse n°2140

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Société, politique, santé publique

Spécialité : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 février 2014
Par Fleur GREGOIRE-DELVA
Née le 15 février 1979 à Toulouse

Titre de la Thèse

PRONOSTIC DE LA DEMENCE

Membres du jury :

Pr Christophe TZOURIO	Président
Pr Sandrine ANDRIEU	Rapporteur
Pr Bruno VELLAS	Rapporteur
Pr Simone MATHOULIN-PELISSIER	Examinateur
Pr Pierre-Marie PREUX	Examinateur
Pr Jean-François DARTIGUES	Directeur de thèse

RESUME

Mieux connaitre le pronostic de la démence peut aider à anticiper la prise en charge de la maladie. Au niveau individuel, le besoin d'obtenir de l'information sur les évolutions possibles de la maladie est la première attente des aidants. Au niveau sociétal, d'un point de vue santé publique, il semble nécessaire que les politiques de santé puissent anticiper les besoins en matière de prise en charge, d'aide à domicile, de structure d'accueil, d'équipes spécialisées, de gestionnaires de cas pour les cas complexes. L'objectif général de cette thèse était d'étudier le pronostic des sujets atteints de démence pour améliorer la prise en charge des malades atteints de maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés. Les travaux de cette thèse ont été réalisés à partir des cas incidents de démence de deux cohortes en population : la cohorte Paquid (Personnes Agées QUID) et la cohorte des Trois Cités. Dans une première partie, nous avons étudié le pronostic de la survie. Globalement, il semble difficile de prédire le décès à partir de facteurs pronostiques seulement liés à la démence. Les décès dans la démence peuvent être liés à la démence elle-même mais aussi à d'autres causes non liées à la démence et sont donc difficiles à prédire. Dans une deuxième partie nous nous sommes intéressés au pronostic des capacités fonctionnelles. Peu de littérature existe sur l'évolution et le pronostic des capacités fonctionnelles. Nous avons montré une hiérarchie de l'atteinte des activités de bases de la vie quotidienne chez les sujets déments avec une atteinte dans un premier temps de la toilette ou de l'habillage puis dans un deuxième temps de la locomotion ou de l'alimentation. D'un point du vue pragmatique, étudier le passage vers l'incapacité à la toilette ou à l'habillage a un réel intérêt pour améliorer la prise en charge des patients. Les facteurs pronostiques indépendants de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage ajustés sur le risque de décès étaient : un âge supérieur à 80 ans au moment du diagnostic de démence, un diagnostic de démence vasculaire, l'atteinte de trois ou quatre activités sur l'échelle des quatre IADL de Lawton et une santé subjective mauvaise ou très mauvaise au moment du diagnostic de démence. Les travaux de cette thèse nous ont permis de mieux connaitre l'évolution des capacités fonctionnelles dans la démence. Toutefois, il est difficile de prédire l'évolution de la maladie, la démence étant une maladie multi-factorielle pour laquelle il existe une variabilité interindividuelle très importante concernant la progression de la maladie.

Mots clés : pronostic, évolution, survie, capacités fonctionnelles, démence

ABSTRACT

Title: prognosis of dementia

A better understanding of the prognosis of dementia could help to provide appropriate care in the disease. At individual level, the need to obtain information on the possible evolution of the disease is caregivers' prime expectation. At societal level and from a public health point of view, it seems necessary that health policies anticipate needs in care, home care, case managers... The general objective of this thesis was to study the prognosis of dementia to improve the care of patients with Alzheimer's disease or related disorders. We worked from incident cases of dementia of two population-based, long-term cohort studies: Paquid (Personnes Agées QUID) cohort and the Three Cities. First, we studied survival prognosis. Overall, it seems difficult to predict death from only prognostic factors related to dementia. The death in dementia may be linked to dementia itself but also to other factors non-related to dementia and therefore difficult to predict. Secondly, we studied the prognosis of functional abilities. Few literature exists on the functional evolution in dementia. We identified a perfect hierarchy in the sequence of occurrence of total disability in 4 basic activities of daily living: bathing and/or dressing, followed by transferring and/or feeding. From a pragmatic point of view, characterizing the dependency in bathing or dressing is crucial to improve care in dementia. The independent prognosis factors on bathing and dressing disabilities occurrence, adjusted on death risk were: age greater than 80 years at time of diagnosis of dementia, a diagnosis of vascular dementia, disabilities in three or four activities out of the four IADL scale of Lawton and poor or very poor subjective health at time of diagnosis of dementia. Based on this thesis, we have a gained a better knowledge of the evolution of functional abilities in dementia. However, it is difficult to predict the course of the disease; dementia being a multifactorial disease for which there is a very high interindividual variability on the progression of the disease.

Keywords: prognosis, evolution, survival, functional capacity, dementia

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes

Articles publiés :

F Delva, C Pimouguet, C Helmer, K Péres, B Bréchat, M Legoff, H Jacqmin-Gadda, H Amieva, JM Orgogozo, S Auriacombe, C Berr, C Tzourio, P Barberger-Gateau, JF Dartigues. A simple score to predict survival with dementia: a useful tool for physicians. *Neuroepidemiology* 2013; 41:20-28

Fleur Delva, Sophie Auriacombe, Luc Letenneur, Alexandra Foubert-Samier, Alain Bredin, Anne Clementy, Chrystelle Latxague, Emmanuel Puymirat, Guillaume Ballan, Jean-Phillipe Delabrousse-Mayoux, Laurent Glénisson, Lise Mazat, Umberto Spampinato, Muriel Rainfray François Tison, Jean-François Dartigues. Natural history of functional decline in Alzheimer disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2013 Dec 10

F. Delva, A. Edjolo, K. Pérès, C. Berr, P. Barberger-Gateau, JF. Dartigues. Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia. Accepté dans *The Journal of Nutrition, Health and Aging*

Articles soumis :

Clément Pimouguet, **Fleur Delva**, Mélanie Le Goff, Yaakov Stern, Florence Pasquier, Claudine Berr, Christophe Tzourio, Jean-François Dartigues, Catherine Helmer. Survival and early recourse to care for dementia: a population based study. Soumis sous forme révisée, deuxième révision mineure à *Alzheimer and Dementia*

Autres publications

Khadim Dramé, Gayo Diallo, **Fleur Delva**, Jean François Dartigues, Evelyne Mouillet, Roger Salamon, Fleur Mougin. Reuse of termino-ontological resources and text corpora for building a multilingual domain ontology: an application to Alzheimer's disease. *J Biomed Inform* 2013 Dec 29

Gabelle A, Richard F, Gutierrez LA, Schraen S, **Delva F**, Rouaud O, Buée L, Dartigues JF, Touchon J, Lambert JC, Berr C. Plasma Amyloid-β Levels and Prognosis in Incident Dementia Cases of the 3-City Study. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33(2):381-91.

Leone E, Deudon A, Bauchet M, Laye M, Bordone N, Lee JH, Piano J, Friedman L, David R, **Delva F**, Brocker P, Yesavage J, Robert PH. Management of apathy in nursing homes using a teaching program for care staff: the STIM-EHPAD study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(4):383-92.

Delva JC, Déglise S, Bérard X, Dubuisson V, **Delva F**, Stecken L, Ducasse E, Midy D. In-Situ Revascularisation for Secondary Aorto-enteric Fistulae: The Success of Silver-coated Dacron is Closely Linked to a Suitable Bowel Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 44(4):417-24.

Dartigues JF, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, Orgogozo JM, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Richard-Harston S, **Delva F**, Foubert-Samier A, Barberger-Gateau P. Paquid 2012: illustration and overview. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2012; 10(3):325-31.

Delva F, Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S. Referral of elderly cancer patients to specialists: action proposals for general practitioners. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):935-41

Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, **Delva F**, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012; 23(8) :2166-72.

F. Delva, E. Marien, M. Fonck, M. Rainfray, JL. Demeaux, Ph. Moreaud, P. Soubeyran, A. Sasco, S. Mathoulin-Pélissier. Factors influencing general practitioners for the referral of elderly cancer patients. *BMC Cancer.* 2011; 11:5.

Ce travail de thèse a donné lieu aux communications orales ou affichées suivantes :

F. Delva, C. Pimouguet, C. Helmer, K. Pérès, H. Amieva, JM. Orgogozo, S. Auriacombe, C. Berr, C. Tzourio, P. Barberger-Gateau, JF. Dartigues. Prédiction de la survie dans la démence : un score utilisable en pratique clinique. 11ème réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. Toulouse mai 2012. (Communication orale)

F. Delva, A. Edjolo, K. Pérès, C. Berr, C. Tzourio, P. Barberger-Gateau, JF. Dartigues. Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia. Alzheimer's Association International Conference. Boston juillet 2013. (Communication affichée)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe Tzourio d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, qu'il trouve ici le témoignage de ma grande reconnaissance.

A Madame le Professeur Sandrine Andrieu, à Monsieur le Professeur Bruno Vellas et à Monsieur le Professeur Pierre-Marie Preux de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de faire le déplacement à Bordeaux à l'occasion de la soutenance. Qu'ils soient assurés de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Simone Mathoulin-Pélissier d'avoir accepté de lire et de juger ce travail dans un domaine différent du sien. Vous m'avez formé durant mes années d'internat et je suis ravie d'avoir l'occasion de retravailler avec vous.

A Monsieur le Professeur Jean-François Dartigues, pour votre passion et votre enthousiasme qui nous permettent de toujours explorer de nouvelles idées. Travailler avec vous et dans votre équipe a été un vrai plaisir durant ces quatre dernières années.

Aux équipes Paquid et Nutrition

A tous mes amis

A mes parents, ma famille et belle-famille

Et surtout à Jc, Adrien, Victoire et …

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION GENERALE 1
2. ETATS DES CONNAISSANCES : DEMENCE ET MALADIE D'ALZHEIMER 3
2.1. Critères diagnostiques : démence et maladie d'Alzheimer 3
2.1.2. Physiopathologie 5
2.1.2.1. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer 5
2.1.3. Pronostic 8
3. OBJECTIFS ET PLAN 29
4. METHODES 31
4.1. L'étude Paquid (Personnes Agées QUID) [91] 31
4.2. L'étude des Trois Cités (3C) [101] 33
4.3. Facteurs pronostiques étudiés 35
5. PRONOSTIC DE LA SURVIE 38
5.1. Score pronostique pour prédire la survie à cinq ans chez des sujets déments en population générale 38
5.1.1. Introduction 38
5.1.2. Méthodes 39
5.1.3. Article (publié dans Neuroepidemiology) 41
5.1.4. Discussion 42
5.1.5. Conclusion et perspectives 43
5.2. Survie et recours aux soins précoces dans la démence 44
5.2.1. Introduction 44
5.2.2. Méthodes 45
5.2.3. Article (article soumis sous forme révisée, deuxième révision mineure à Alzheimer and Dementia) 46
5.2.4. Discussion 67
5.2.5. Conclusion et perspectives 68
5.3. Travail complémentaire 69
5.3.1. Méthodes 69
5.3.2. Résultats 72
5.3.3. Discussion 77
6. PRONOSTIC DES CAPACITES FONCTIONNELLES 80
6.1. Revue de la littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer 80

6.1.1. Introduction 80
6.1.2. Méthodes 80
6.1.3. Article (publié dans Journal of Alzheimer's Disease) 82
6.1.4. Discussion 112
6.2. Hiérarchie des activités de bases de la vie quotidienne dans la démence 114
6.2.1. Introduction 114
6.2.2. Méthodes 115
6.2.3. Article (accepté dans The Journal of Nutrition, Health and Aging) 117
6.2.4. Discussion 141
6.2.5. Conclusion et perspectives 142
6.3. Facteurs pronostiques de l'incapacité à la toilette ou à l'habillage 143
6.3.1. Introduction 143
6.3.2. Méthodes 145
6.3.3. Résultats 148
6.3.4. Discussion 156
7. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 161

1. INTRODUCTION GENERALE

Pronostic vient du latin *prognosticus*, issu du grec ancien *προγνωστικός* (prognostikos) qui peut se décomposer en deux parties : *πρό*- (pro-) + *γνωστικός* (gnostikos, “de ou pour connaître”) ou de *γιγνώσκω* (gignosko, “apprendre à savoir, percevoir, apprendre”) [1]. Le besoin de connaitre le futur est retrouvé dans la littérature dès l’antiquité. Ainsi dans la Grèce antique, l’oracle était la réponse donnée par un dieu à une question personnelle, concernant généralement le futur. Toutefois l’oracle était souvent une parole énigmatique, sibylline nécessitant une interprétation. A Delphes, l’oracle était rendu par une prophétesse nommée la Pythie. Les oracles de la Pythie ont tenu une place importante dans l’organisation politique grecque. Les oracles subissaient l’influence du peuple de Delphes, pro-aristocrate et conservateur et étaient souvent défavorables à Athènes qui était plutôt démocrate. Ainsi au cours du temps, les oracles ont favorisé les Mèdes, les Spartes et Philippe de Macédoine au dépend d’Athènes [2]. A cette époque la prédiction du futur se faisait donc par divination. En se référant au Petit Larousse Illustré, édition 2010, prédire est défini par : « annoncer ce qui doit se produire soit par intuition, soit par divination, soit par des règles certaines, soit par conjecture ou par raisonnement. ». En médecine, le pronostic est la prédiction par le médecin de l’évolution de la maladie, du développement futur de l'état de son patient. Cela correspond à la description de l’évolution la plus probable d’une situation. Le pronostic est étudié en médecine à partir de modèles statistiques permettant d’estimer la probabilité de survenue d’évènements importants au cours de l’histoire naturelle de la maladie. Toutefois, quelle que soit la méthode utilisée pour prédire (intuition, divination, raisonnement…), aucune ne permet de connaitre de manière exacte ce qui va se passer dans le futur.

La maladie d’Alzheimer (MA) est un problème majeur de santé publique. En effet c’est une maladie fréquente et dont la fréquence augmente. Elle évolue lentement, la survie avec la maladie est donc longue et elle est non curable. C’est une maladie qui évolue vers une dépendance très lourde et un état grabataire. Et elle est coûteuse pour l’individu, sa famille et la société avec un problème majeur du reste à charge. Elle a ainsi des répercussions sur la qualité de vie du malade mais aussi sur son entourage. En France, d’après les données de l’étude Pixel, près de sept malades sur dix atteints de MA vivent à domicile [3]. L’aidant est soit leur conjoint, soit l’un de leurs enfants. Le temps passé à s’occuper du malade est estimé à plus de 6 heures au cours d’une journée pour 70 % des époux et 50 % des enfants. Et une famille sur trois n’a aucune aide extérieure pour la prise en charge du malade. Ainsi c’est à

l'aidant que revient la prise en charge quotidienne du patient au cours de la maladie. En France, un plan national a été mis en place en 2008 : Plan Alzheimer 2008-2012. Ce plan était organisé autour de trois axes :

- Santé : pour améliorer la qualité de vie des malades et de leur famille
- Recherche : pour mieux connaitre la maladie
- Solidarité : pour se mobiliser pour un enjeu de société

Pour améliorer et aider à la prise en charge à domicile des malades, deux nouveaux dispositifs ont été mis en place dans le cadre du Plan Alzheimer. Les Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer (MAIA) qui ont pour objectifs d'offrir une réponse graduée et adaptée à chaque situation et d'assurer une prise en charge et un accompagnement personnalisés des malades et de leurs familles. Et les Equipes Spécialisées Alzheimer (ESA) qui peuvent sur prescription médicale intervenir au domicile des patients et assurer, dès le diagnostic, l'éducation thérapeutique, un bilan d'adaptation du logement, la réhabilitation et la stimulation cognitive et, le cas échéant, en cas de crise, la prise en charge des troubles du comportement. Lors de l'évaluation du Plan Alzheimer, ces deux dispositifs ont été évalués et sont amenés à perdurer.

Un autre objectif du Plan Alzheimer était « *d'Améliorer l'accès au diagnostic et d'optimiser le parcours de soins* ». Il comprenait entre autres la mesure n°8 : « *élaboration et mise en œuvre d'un dispositif d'annonce et d'accompagnement* ». Mettre en place une consultation d'annonce nécessite de connaitre l'histoire naturelle de la maladie et notamment le pronostic au moment du diagnostic. En effet, en médecine, la prise en charge des patients doit être adaptée à leur pronostic, comme c'est le cas, par exemple chez les sujets atteints de cancer. Chez une femme ayant un cancer du sein pour lequel plusieurs types de traitements sont possibles, le choix du traitement va être fait selon les facteurs pronostiques du cancer : par exemple le type de cancer, le stade au moment du diagnostic, le grade ou le statut des récepteurs hormonaux. Dans la MA et les syndromes apparentés, en absence de traitement efficace permettant de guérir la maladie, de nombreuses mesures ont été mises en place pour améliorer la prise en charge des malades et faciliter le travail de l'aidant familial. Toutefois pour une meilleure utilisation des ressources et dans un contexte de ressources de plus en plus limitées, il est important de connaitre le pronostic de cette maladie. La littérature scientifique mondiale sur le pronostic de la démence notamment en termes de survie est assez riche. Mais un des points essentiels dans l'étude du pronostic d'une maladie est la représentativité de l'échantillon étudié. La prise en charge des patients est un facteur pronostique potentiellement majeur. Les études pronostiques réalisées dans d'autres pays où la prise en charge des patients

est différente de la prise en charge française ne permettent pas d'extrapoler les résultats aux patients français. En France il n'existe pas d'étude exhaustive ou représentative de l'ensemble des sujets atteints de démence. Il a été montré à partir de la cohorte populationnelle des Trois Cités (3C), qu'en France près de deux tiers des sujets ayant une démence n'étaient pas diagnostiqués [4]. Or les facteurs liés au sous diagnostic sont probablement non indépendants de la forme de la maladie, de son évolution, de son agressivité, de la présence ou non de troubles du comportement etc…, ces facteurs ayant probablement un impact significatif en termes de pronostic. Il semble donc particulièrement important pour étudier le pronostic de travailler à partir d'échantillons issus de la population générale.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont porté sur le pronostic de la démence en termes de survie et de capacités fonctionnelles en cohortes populationnelles

2. ETATS DES CONNAISSANCES : DEMENCE ET MALADIE D'ALZHEIMER

2.1. Critères diagnostiques : démence et maladie d'Alzheimer

2.1.1. Critères diagnostiques de démence

La démence est un terme qui inclut un grand nombre de maladies. Ainsi en 2002, Duyckaers et Pasquier écrivent « **La** démence a cessé d'exister : ce sont **les** démences qui nous occupent aujourd'hui, c'est-à-dire une constellation d'affections dont nous ne connaissons probablement encore qu'un petit nombre. Il y a 20 ou 30 ans, une vision d'ensemble était encore possible » [5]. La conception actuelle de la démence ne date que de ces 30 dernières années avec la parution de la troisième édition du manuel de diagnostic et de statistiques des maladies mentales (DSM) par l'Association Psychiatrique Américaine. Dans la cinquième édition du DSM (DSM-V), la dénomination du syndrome démentiel disparait et est remplacée par troubles neurocognitifs majeurs et mineurs [6].

Les troubles neurocognitifs majeurs sont définis par :

A. La preuve d'un déclin cognitif **<u>significatif</u>** par rapport à un niveau antérieur de performance d'une ou plusieurs fonctions cognitives basée à la fois sur :
   1- l'histoire de la maladie par le patient, un informant fiable ou le clinicien qui ont observé un déclin **<u>significatif</u>** des fonctions cognitives

2- une détérioration **substantielle** des performances cognitives, préférentiellement documentée par une évaluation neuropsychologique standard, ou, si elle est absente, par une évaluation clinique quantifiée

B. Le déficit cognitif **interfère** avec les activités de la vie quotidienne (au minimum besoin d'assistance pour les **activités complexes** instrumentales de la vie quotidienne)

C. Le déficit cognitif n'est pas expliqué par un état confusionnel

D. Le déficit cognitif n'est pas mieux expliqué par une autre maladie psychiatrique

Les troubles neurocognitifs mineurs sont définis par :

A. La preuve d'un déclin cognitif **plus modeste** par rapport à un niveau antérieur de performance d'une ou plusieurs fonctions cognitives basée à la fois sur :

1- l'histoire de la maladie par le patient, un informant fiable ou le clinicien qui ont observé un **léger** déclin des fonctions cognitives

2- une **légère** détérioration des performances cognitives, préférentiellement documentée par une évaluation neuropsychologique standard, ou, si elle est absente, par une évaluation clinique quantifiée

B. Le déficit cognitif **n'interfère pas** avec les activités de la vie quotidienne (les **activités complexes** instrumentales de la vie quotidienne sont préservées)

C. Le déficit cognitif n'est pas expliqué par un état confusionnel

D. Le déficit cognitif n'est pas mieux expliqué par une autre maladie psychiatrique

Dans la suite de cette introduction, nous présentons seulement les critères diagnostiques et la physiopathologie de la MA (la MA étant l'étiologie la plus fréquente des démences (65 à 70 % des cas)).

2.1.1.1. Critères diagnostiques de la MA

En 2011, de nouveaux critères diagnostiques de la MA ont été publiés [7]. Ces nouveaux critères définissent trois stades de la maladie : (1) MA préclinique, (2) MA prodromale caractérisée par des troubles cognitifs légers (ou Mild Cognitive Impairment (MCI)) due à la MA et (3) démence due à la MA. Ces nouveaux critères permettent de mieux décrire le processus physiopathologique de la MA.

Dans la phase pré-symptomatique, les capacités cognitives sont normales mais il existe des changements au niveau physiopathologique. Toutefois, tous les sujets ayant une MA au stade

préclinique ne développeront pas la maladie étant donné que certains mourront avant d'atteindre les stades ultérieurs. L'hypothèse jamais vérifiée jusqu'à maintenant est qu'un individu ayant des caractéristiques physiopathologiques de MA développera une MA s'il vit assez longtemps [8].

La phase prodromale de la MA (ou MCI) est caractérisée par le début des troubles cognitifs qui sont typiquement retrouvés en mémoire épisodique mais ces troubles n'entrainent pas un retentissement significatif sur les activités de la vie quotidienne.

La troisième phase, la démence due à la MA est définie par un retentissement significatif des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne.

2.1.2. Physiopathologie

2.1.2.1. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

D'un point de vue macroscopique, il est retrouvé dans la MA une atrophie cérébrale non homogène qui concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal [9]. Mais cette atrophie est aspécifique et seul l'examen anatomopathologique permet un diagnostic de certitude. Deux types de lésions permettent d'établir un diagnostic neuropathologique de certitude de la MA : l'accumulation **extracellulaire** de peptide Aβ (ou plaque amyloïde) et l'accumulation **intracellulaire** de protéine Tau (dégénérescences neurofibrillaires). Le peptide Aβ qui est naturellement produit dans le cerveau s'accumule en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'élimination enzymatiques ou cellulaires. L'agrégation de peptides Aβ forme les plaques séniles caractéristiques de la MA [10]. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est composée d'une protéine normale, la protéine Tau qui est anormalement phosphorylée. Cette protéine va s'accumuler en forme de torche dans les neurones pyramidaux ou sous forme de boule dans les neurones des noyaux sous-corticaux.

La chronologie d'apparition de ces lésions est encore inconnue et plusieurs hypothèses sont discutées mais l'hypothèse dominante actuelle reste celle de la cascade amyloïde (figure 1). Selon cette hypothèse, il existerait une altération du processus de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) qui entrainerait une augmentation de la production ou réduirait la clairance du peptide Aβ dans le cortex [11].

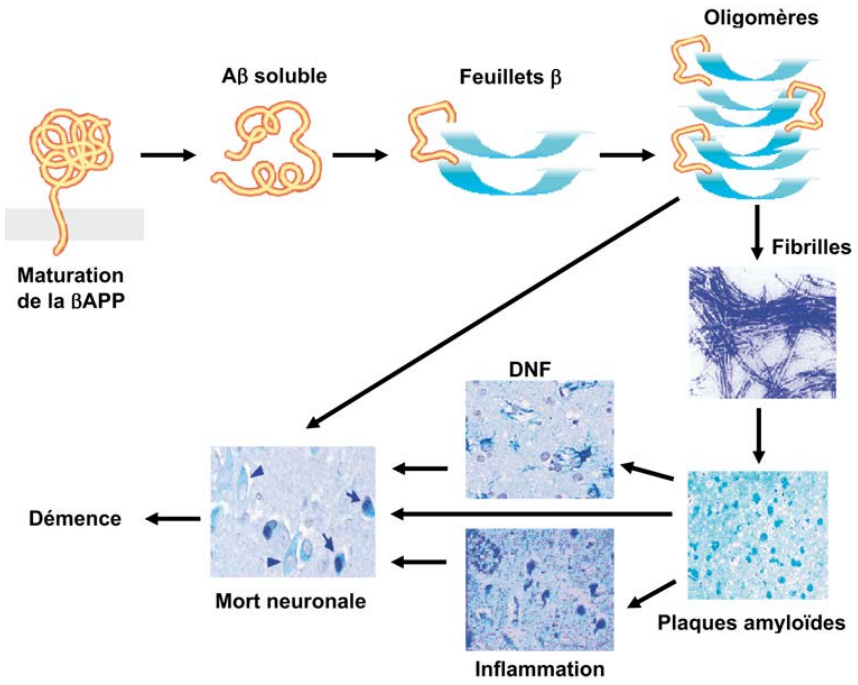


Figure 1 : Hypothèse de la cascade amyloïde (DNF : dégénérescence neurofibrillaire)

Cette hypothèse se fonde sur la physiopathologie des formes de MA autosomique dominante. Dans les formes autosomiques dominantes, il existe une mutation du gène APP ou des gènes PSEN1 (Préséniline 1) ou PSEN2 (Préséniline 2) qui sont impliqués dans le clivage de la protéine Aβ à partir de l'APP formant des peptides Aβ amyloïdogènes. Par des mécanismes inconnus, mais possiblement par l'effet toxique des oligomères Aβ, une ou plusieurs formes d'Aβ entrainent une cascade caractérisée par une agrégation anormale de la protéine Tau, une dysfonction synaptique, un décès cellulaire et une mort neuronale.

L'évolution neuropathologique de la MA repose sur une analyse topographique formalisée par les stades de Braak qui déterminent les aires corticales où sont localisées la dégénérescence neurofibrillaire [12]. La distribution et la densité des dépôts amyloïdes se sont avérées être d'une importance limitée pour la différenciation des étapes neuropathologiques. Un indicateur précoce de la mort neuronale dans la MA est l'atteinte de la mémoire. Les symptômes cliniques évoluant au cours du temps et s'aggravant, ils reflètent le développement d'un changement cérébral lié à la MA [13]. Six stades ont été décrits et sont représentés dans la figure 2 [12]. Les stades I et II sont caractérisés par la présence de neurones porteurs de DNF dans le cortex transentorhinal d'abord puis entorhinal. Ces deux stades sont appelés : « stades transentorhinal ». Les stades III et IV sont caractérisés par une pathologie neurofibrillaire plus importante dans le cortex transentorhinal et entorhinal ainsi que dans l'hippocampe, surtout dans les neurones pyramidaux de la région CA1, qui projettent en retour sur le cortex

entorhinal. Ces deux stades sont appelés « stades limbiques ». Dans les stades V et VI, la DNF s'étend progressivement à toutes les aires corticales, associatives d'abord, primaires ensuite, comme le cortex visuel, auditif ou somato-sensoriel. Différentes régions sous-corticales sont aussi atteintes au cours du processus, sans que l'on puisse déterminer à quel moment, mais vraisemblablement en relation avec la dégénérescence des aires corticales avec lesquelles elles sont liées. Ces deux stades sont appelés « stade cortical ».

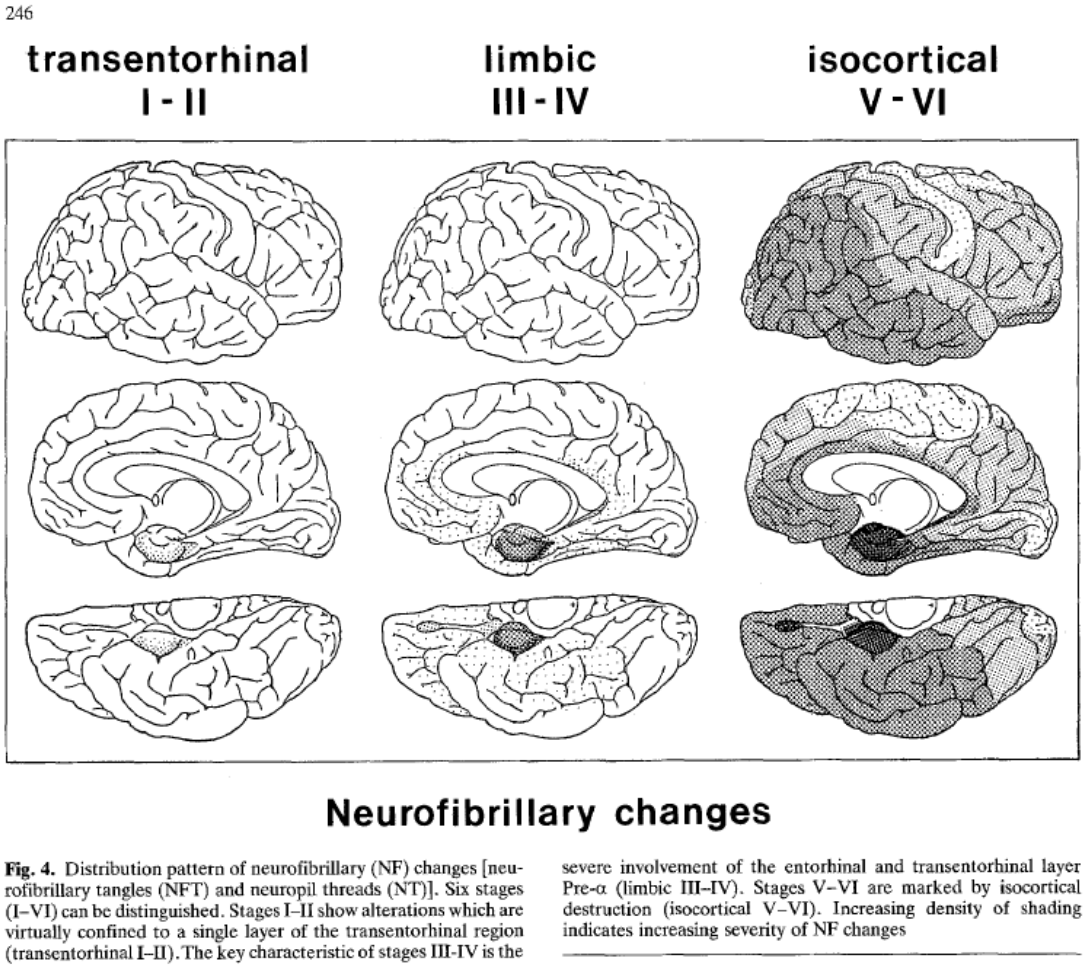


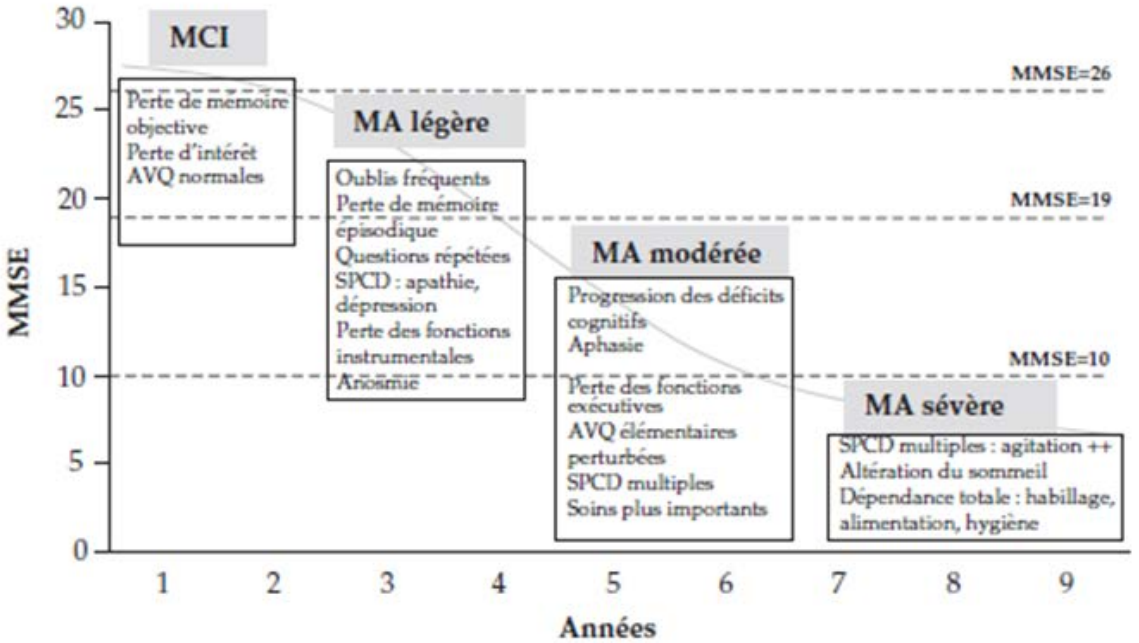
Fig. 4. Distribution pattern of neurofibrillary (NF) changes [neurofibrillary tangles (NFT) and neuropil threads (NT)]. Six stages (I–VI) can be distinguished. Stages I–II show alterations which are virtually confined to a single layer of the transentorhinal region (transentorhinal I–II). The key characteristic of stages III-IV is the severe involvement of the entorhinal and transentorhinal layer Pre-α (limbic III–IV). Stages V–VI are marked by isocortical destruction (isocortical V–VI). Increasing density of shading indicates increasing severity of NF changes

Figure 2 : stades de Braak (Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol 82(4): 239-259.)

Sur le plan clinique, le stade entorhinal correspond à un stade préclinique. A ce stade le patient ne présente aucun symptôme, toutefois si des tests neuropsychologiques étaient réalisés, une atteinte précoce pourrait probablement être retrouvée. Le stade limbique correspond à un stade clinique débutant avec une atteinte de la mémoire et principalement des souvenirs récents. Le stade cortical est caractérisé par le fait que la dégénérescence s'étend à tout le néocortex avec une atteinte de la cognition et des fonctions supérieures.

2.1.3. Pronostic

Un diagnostic clinique de démence implique pour le patient et sa famille une évolution avec l'apparition d'incapacités diverses et la perte d'autonomie (et éventuellement des troubles du comportement). L'autonomie se réfère au libre arbitre de la personne. L'incapacité est définie par la présence d'une difficulté rencontrée pour effectuer une tâche spécifique dans un contexte spécifique et la dépendance fait référence au besoin d'aide. En 2005, Feldman et Woodward schématise l'évolution de la MA au cours du temps [14]. Sur le schéma qu'ils proposent, sont décrits les différents stades d'évolution de la maladie sur une dizaine d'années depuis le MCI jusqu'au stade de MA sévère. A un stade de MA légère, les déficits cognitifs se manifestent en général par des troubles de la mémoire épisodique. Ils sont accompagnés de troubles du comportement tels qu'une apathie ou une dépression. Le retentissement dans les activités de la vie quotidienne est caractérisé par une atteinte des activités instrumentales de la vie quotidienne. A un stade modéré de la maladie, les déficits cognitifs progressent et les activités de base de la vie quotidienne sont touchées. A un stade sévère de la maladie, le sujet est dans un état de dépendance totale avec un besoin d'aide pour l'ensemble des activités de base de la vie quotidienne (figure 3).



MMSE : *Mini Mental State Examination* ; MCI : *Mild Cognitive Impairment* ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Figure 3 : progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005)

L'évolution de la démence peut donc être suivie sur différents plans et selon différents paramètres : les capacités fonctionnelles, les fonctions cognitives, les troubles du comportement, l'entrée en institution et le décès. Mais d'un point de vue clinique, plus que l'évolution des fonctions cognitives, les évènements ayant un impact important sur le quotidien du patient et de sa famille sont la survenue de troubles du comportement, la survenue d'incapacité dans les activités de la vie quotidienne ou l'institutionnalisation. En effet ce sont ces évènements qui vont déterminer le besoin d'aide à domicile, l'utilisation des hôpitaux de jour ou des plateformes de répit. Dans cette thèse, la première partie des travaux a concerné le pronostic du décès et la deuxième partie le pronostic des capacités fonctionnelles.

Il n'existe pas de traitement efficace dans la démence et dans la MA et la détérioration est considérée comme inéluctable conduisant, à moins que le décès ne surviennent avant, à une dépendance totale du patient. Ainsi mieux connaitre le pronostic de cette maladie peut aider à anticiper la prise en charge de la maladie. Au niveau individuel, dans une étude réalisée auprès d'aidants de patient atteint de maladie d'Alzheimer, le besoin d'obtenir de l'information sur les évolutions possibles de la maladie est la première attente des aidants [15]. Au niveau sociétal, le parcours des malades et de leur famille reste complexe malgré la mise en place de certaines mesures du Plan Alzheimer 2008-2012 visant à le simplifier (figure 4). Il semble nécessaire que les politiques de santé puissent anticiper les besoins en matière de prise en charge (traitement médicamenteux ou non, ALD…), d'aide à domicile, de structure d'accueil (EHPAD, accueil de jour…), d'équipes spécialisées (ESA), de gestionnaires de cas pour les cas complexes (MAIA). Mieux connaitre le pronostic peut aussi permettre d'anticiper des situations complexes d'hospitalisations en urgence. Par exemple, dans la littérature il a été retrouvé que les sujets déments séjournent plus dans les services de soins de longue durée que les sujets non déments et passent plus de temps dans les services hospitaliers mis à part les centres hospitaliers universitaires [16].

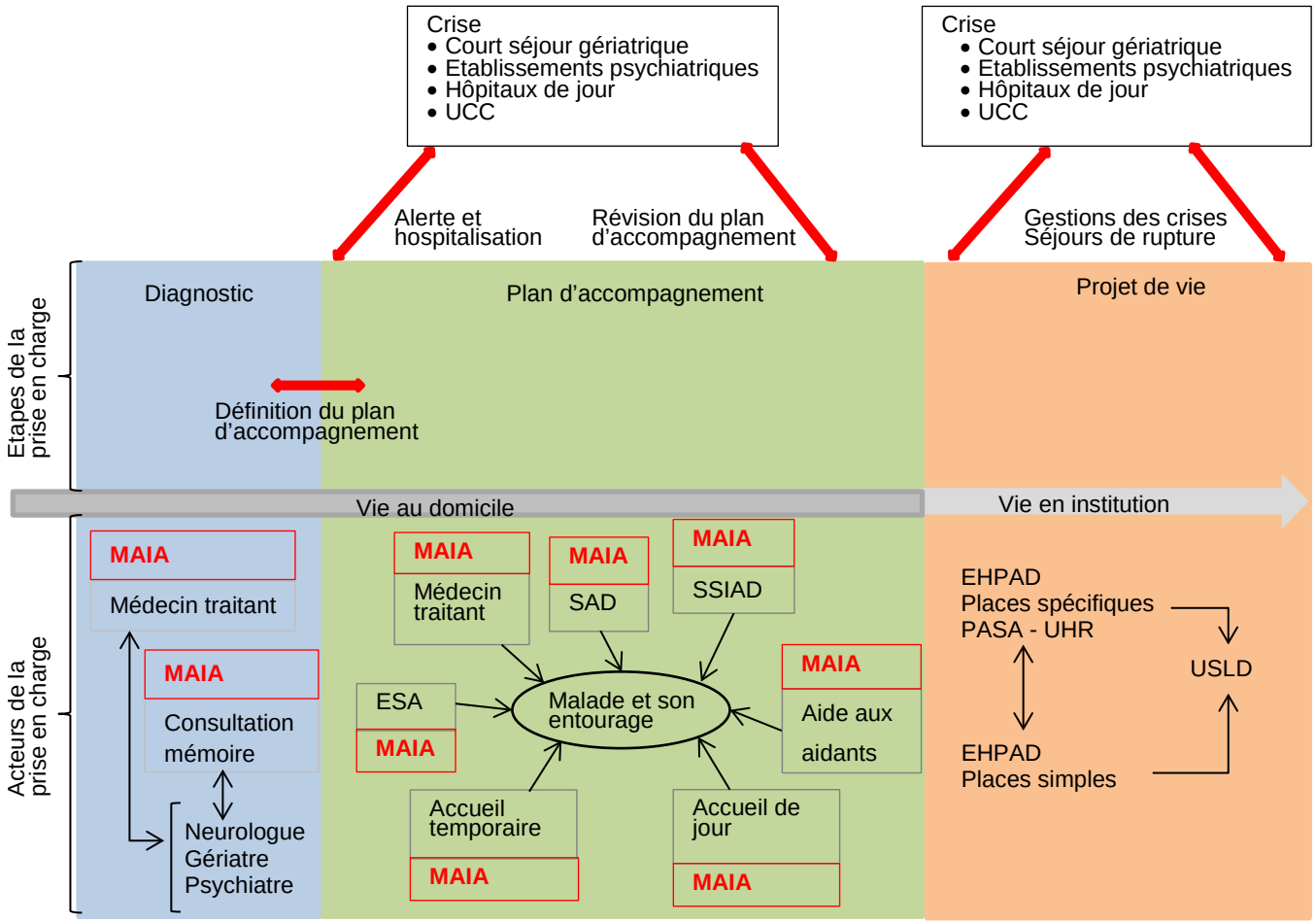


Figure 4 : Schéma de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (UCC : unité cognitivo-comportementales ; MAIA : Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer ; SAD : service d'aides à domicile ; SSIAD : services de soins infirmiers à domicile ; ESA : équipe spécialisée Alzheimer ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; PASA : pôles d'activités et de soins adaptés ; UHR : unité d'hébergement renforcé ; USLD : unité de soins longue durée)

Un autre intérêt du pronostic est de pouvoir identifier les facteurs de mauvais pronostiques, ce qui permet de mettre en place des actions de prévention et donc d'améliorer le pronostic des malades.

2.1.3.1. Pronostic : la survie en démence

2.1.3.1.1. Délai de survie

Il est difficile de présenter un délai de survie médian dans la démence. En effet les résultats concernant les délais de survie sont variables selon les études, probablement en raison de l'utilisation de méthodes différentes telles qu'inclusion de cas prévalents ou incidents de démence, échantillons issus de cohortes populationnelles ou cliniques, prise en compte de l'âge au moment du diagnostic ou estimation de l'âge de début de la maladie, etc.

Délai de survie à partir d'échantillons issus de cohorte en population

The Odense Study, incluait un échantillon de sujets vivant à la maison ou en institution issu d'une ville du Danemark [17]. Chez 254 cas prévalents de démence, la médiane de survie depuis l'inclusion était estimée à 6,6 ans. Dans la Cache County Study, 355 cas prévalents de démence étaient identifiés à partir d'un échantillon de personnes âgées de plus de 65 ans [18]. La médiane de survie après l'inclusion était estimée à 3,3 ans et après le début des symptômes (estimé) à 7,6 ans. Toutefois en estimant la durée de survie à partir de cas prévalents de démence, une surestimation de la durée de survie est possible. En effet, les sujets qui ont une maladie d'évolution rapide et qui meurent donc rapidement après le début de leur maladie ne vont pas être inclus dans ces études d'où un biais de survie [19]. Ainsi Wolfson et al. à partir des données de la Canadian Study of Health and Aging (CSHA) estimaient la durée de survie depuis le début de la maladie à partir de cas prévalents de déments [20]. Ils ajustaient ensuite sur le biais de survie. L'âge de début de la maladie était estimé par l'âge de début des symptômes. Avant ajustement sur le biais de survie, la durée médiane de survie était estimée à 6,6 ans. Après ajustement, elle était estimée à 3,3 ans.

Plusieurs études en population ont estimé la durée médiane de survie à partir de cas incidents de démence. Certaines ce sont intéressées à la durée de survie depuis la visite de diagnostic [21-23] et d'autres depuis le début de la maladie estimée soit par un interrogatoire sur la date de début des symptômes [24] soit par le milieu dans l'intervalle de temps entre la visite précédant la visite de diagnostic et la visite de diagnostic [25, 26].

Depuis la visite de diagnostic, la durée médiane de survie était estimée à 3 ans dans le Kungsholmen Project [21], à 5,5 ans dans deux cohortes de sujets issus d'un registre (23 sujets) et du Washington Heights and Inwood Columbia Aging Project (WHICAP : 138 sujets) [22] et à 6 ans à partir de 323 cas incidents de démence issus du WHICAP [23].

Depuis l'âge de début de la démence estimée par l'âge de début des symptômes, la durée médiane de survie était estimée à 5,9 ans à partir de 330 cas incidents de sujets MA vivant en Pennsylvanie [24]. En estimant l'âge de début de la démence par le milieu de l'intervalle de temps entre deux visites, la durée médiane de survie était la même à partir des deux études Paquid et The Medical Research Council estimée à 4,5 ans [26, 27]. Une étude dont les résultats sont issus du Rochester Epidemiology Project ne précisait pas comment l'âge de début de la maladie était estimé, la durée médiane de survie était estimée à 5,2 ans [28].

A partir des cas incidents de cohortes en population, les durées médianes de survie sont comprises entre 3 et 6 ans. Les différences sont principalement dues à l'utilisation comme âge d'entrée de l'âge à la visite de diagnostic ou de l'âge de début de la démence estimé.

Délai de survie à partir d'échantillons de patients

D'autres études ce sont intéressées à la durée de survie à partir d'échantillon de patients atteints de démence. Une étude a inclus les données de 290 patients de trois centres mémoires italiens. La durée médiane de survie depuis le diagnostic était de 3,3 ans [29]. A partir de la base de données incluant 1502 patients atteints de démence suivis à l'Alzheimer's Disease Center (ADC) du Baylor College, la durée médiane de survie était depuis la première visite de 5,2 ans [30]. Une autre étude de la même base de données incluait 1 526 patients déments, la durée médiane de survie depuis le diagnostic était estimée à 5,7 ans et depuis le début de la maladie à 10,5 ans [31]. Une étude a identifié les cas de démence à partir des systèmes d'information des hôpitaux généraux et psychiatriques du nord de l'Angleterre [32]. La durée médiane de survie après le diagnostic était estimée à 6,1 ans.

Une récente revue de la littérature avait pour objectif de déterminer le délai de survie après le diagnostic de démence et le nombre d'années de vie perdues à cause de la démence et ce, en tenant compte de l'âge au diagnostic, du sexe, de l'étiologie de la démence et de la période de l'étude (par rapport à l'introduction des traitements anti-démentiels) [33]. Seuls les articles rapportant les moyennes ou médianes de survie à partir du diagnostic ou ayant les données qui permettaient de recalculer ce délai ont été inclus. Quarante-deux articles comprenant les données de plus de 11 000 sujets déments ont été inclus. En prenant en compte les études sur les démences à début tardif (après 65 ans), quelle que soit l'étiologie de la démence, 23 études ont été identifiées rapportant les données de survie de 4 655 sujets (figure 5). Après le diagnostic de démence, la survie est comprise entre 1,8 an dans un échantillon d'hommes de plus de 85 ans [34] et 7,2 ans dans un groupe de sujets âgés entre 70 et 79 ans [28]. Les années de vie perdue à cause de la démence sont comprises entre 1,3 et 9,2 ans selon l'âge au diagnostic.

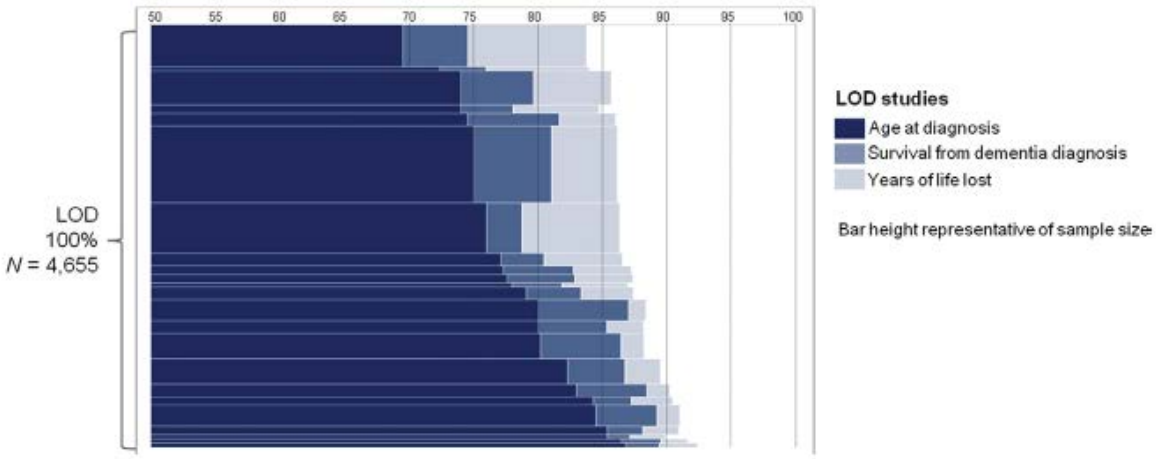


Figure 5 : Age au diagnostic, délai de survie et nombre d'années de vies perdues dans les démences à début tardif (tirés de Brodaty H. et al. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia)

Durées médianes de survie en fonction de l'âge

Les études qui ont estimé les durées médianes de survie selon l'âge au moment du diagnostic ont toutes retrouvé que plus les sujets sont âgés, plus la durée médiane de survie diminue [23, 25, 26, 28, 31, 35, 36].

A partir de la cohorte WHICAP, la durée médiane de survie après le diagnostic était estimée chez ceux ayant moins de 75 ans au moment du diagnostic à 9,9 ans, à 6,9 ans pour ceux entre 75 et 84 ans et à 4,4 ans pour ceux ayant plus de 85 ans (la différence était significative) [23]. Dans la Rochester Epidemiology Study, la durée médiane de survie variait entre 7,2 ans chez les 70 ans et plus à 3,2 ans chez les 90 ans et plus [28]. A partir du suivi des 151 cas incidents de démence de la Baltimore Study, la durée médiane de survie après le diagnostic était estimée avant 75 ans à 6,0 ans, entre 75 et 84 ans à 5,0 ans et après 85 ans à 3,5 ans [35]. Concernant les données issues de la Medical Research Council, les durées médianes de survie variaient entre 5,4 ans entre 70 et 79 ans et 3,8 ans après 90 ans. A partir des 1526 patients issus de l'ADC de Baylor, la durée médiane de survie était comprise entre 7,8 ans pour les patients âgés de moins de 70 ans à 4,4 ans pour les patients âgés de 80 ans ou plus [31]. Une étude s'est intéressée à la durée de survie en médecine générale [37]. Les données étaient issues du The Health Improvement Network, une grande base de données sur les consultations et les prescriptions au Royaume-Uni. Tous les patients avec au moins un code lié à la démence ont été inclus soit 22 529 patients. La durée médiane de survie depuis le diagnostic variait de 6,7 ans chez les patients âgés de 60 à 69 ans à 1,9 an chez les patients âgés de 90 ans et plus.

Durées médianes de survie en fonction du sexe

Il semble que la durée médiane de survie soit différente selon le sexe avec une durée de vie augmentée pour les femmes. Toutefois les résultats ne sont pas toujours significatifs même s'ils vont toujours dans ce sens. L'âge de diagnostic de la maladie semble être un élément explicatif majeur, les différences de survie étant plus importantes quand l'âge de diagnostic de démence est jeune.

Dans la Rochester Epidemiology project, la durée médiane de survie depuis le début de la maladie était estimée chez les hommes à 4,9 ans et chez les femmes à 5,5 ans, la différence n'est pas significative [28]. A partir de l'étude Paquid, chez les sujets de 75 ans, la durée médiane de survie était estimée chez les femmes à 7,3 ans et chez les hommes à 4,5 ans. A 85 ans, chez les femmes elle était estimée à 4,4 ans et chez les hommes à 3,3 ans [25]. Une étude a identifié les cas de démence à partir des systèmes d'information des hôpitaux généraux et psychiatriques du nord de l'Angleterre [32]. La durée médiane de survie entre les hommes et les femmes n'était pas significativement différente, 6,0 ans chez les hommes et 6,2 ans chez les femmes. A partir des travaux réalisés dans trois centres mémoires italien, la durée médiane de survie était significativement différente entre les hommes (3,1 ans) et les femmes (3,5 ans) [29].

Durées médianes de survie en fonction de l'étiologie

Il est difficile de conclure s'il existe des différences de survie selon l'étiologie de la démence. En effet, il y a peu d'études qui ont étudié spécifiquement l'étiologie de la démence et les résultats, bien que n'étant pas contradictoires, ne sont pas toujours significatifs.

Plusieurs études ont inclus des sujets déments et ont étudié parmi ces sujets la durée médiane de survie selon l'étiologie. Ainsi Aguerro et al. trouvaient une durée médiane de survie depuis la visite de diagnostic chez des cas incidents égale à 3,1 ans chez des sujets MA et à 2,8 ans chez des sujets atteints de démence vasculaire, la différence n'était pas significative [21]. Dans la Rochester Study, la durée médiane de survie était estimée à 6,1 ans chez les sujets atteints de MA et à 3,3 ans chez les sujets atteints de démence vasculaire [28]. Chez les patients des trois centres mémoires italiens, la durée médiane de survie était indépendante de l'étiologie de la démence (MA : 3,1 ans, démence vasculaire : 3,4 ans, démence mixte : 3,4 ans, autres démences : 3,6 ans) [29]. Des travaux étudiaient 970 patients suivis dans un centre mémoire de Lille [38]. La durée de la maladie était similaire entre les patients atteints de MA

(6,8 ans), les patients atteints de MA et ayant une maladie cérébrovasculaire (6,8 ans) et les patients ayant une démence vasculaire (6,1 ans).

D'autres études ont comparé spécifiquement la MA avec d'autres syndromes apparentés. Une étude incluait des patients atteints de dégénérescence frontotemporale lobaire (DFTL) et de MA dans un service de neurologie de l'université de Californie [39]. Les patients ayant une DFTL avaient une durée médiane de survie depuis le début des symptômes plus courte que les patients MA, 8,7 ans versus 11,8 ans. Il en était de même quand la durée médiane de survie était calculée à partir de la première visite (3,0 ans versus 5,7 ans). A partir des données de 315 sujets enrôlés dans une étude prospective sur la mémoire et le vieillissement, les auteurs ont montré que la durée médiane de survie après le début de la démence était significativement différente entre les sujets atteints de démence à corps de Lewy et les sujets atteints de MA, respectivement 7,3 ans et 8,5 ans [40].

2.1.3.1.2. Facteurs pronostiques de survie

La partie sur les délais de survie rapportait les durées médianes de survie selon plusieurs facteurs toutefois ces analyses n'étaient pas ajustées et ne cherchaient pas à identifier les facteurs pronostiques de survie dans la démence.

- Facteurs pronostiques de survie : l'âge

L'âge est retrouvé comme facteur pronostique de la survie : quand l'âge des patients ou des sujets augmente, le risque de décès est plus important [23, 26, 31, 38, 41-50]. Cette association est aussi retrouvée chez les sujets non déments, toutefois il existe une surmortalité des sujets déments. Ainsi quel que soit l'âge, le risque de décès des sujets déments est multiplié par 1,5 dans une étude issue de la base de données de l'assurance maladie allemande et ajusté sur plus de 30 comorbidités [51] à 3,1 dans une étude en population The NEDICES Cohort Study réalisée en Espagne [52]. Selon les études, le risque de décès est rapporté de différentes manières : associé à une augmentation de une à cinq années de l'âge ou par tranche d'âge de 5 à 10 ans. Pour une augmentation d'un an de l'âge, le risque de décès est retrouvé par Schaufele et al. chez des patients déments suivis en médecine générale à 1,4 [49] tandis que dans le Kungsholmen Project's le risque est retrouvé à 1,10 [21]. Pour une augmentation de 5 ans de l'âge, le risque de décès augmente entre 1,28 dans une cohorte en population issue de l'étude the BLSA [35] à 1,47 [53]. Par tranche d'âge, le risque de décès est augmenté pour les plus âgés comparés aux plus jeunes [18, 20, 26, 31, 54].

Plusieurs études retrouvent des interactions entre l'âge et d'autres facteurs pronostiques. Dans the Kungsholmen Project, chez des sujets ayant une démence légère, l'âge n'influe pas sur le risque de décès alors que le risque de décès est augmenté pour les sujets les plus âgés ayant une démence modérée à sévère [55]. Il existe également une interaction entre l'âge et l'étiologie de la démence. Dans une étude incluant des patients âgés noirs américains, l'âge est retrouvé comme facteur pronostique de décès chez les sujets atteints de MA alors qu'il n'existe pas d'effet de l'âge chez les sujets ayant une démence vasculaire [56]. Dans une autre étude explorant les facteurs pronostiques de décès selon le lieu de vie, les auteurs retrouvent un risque de décès plus élevé chez les sujets les plus âgés ayant une MA (cas prévalents) vivant en résidence pour personnes âgées ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) alors qu' il n'existe pas d'effet de l'âge pour les sujets vivants à domicile [57].

Quelques études ne retrouvent pas d'effet de l'âge sur le risque de décès [58-60].

L'âge est ainsi retrouvé de façon quasiment constante comme associé au risque de décès. Il peut être représenté par deux dimensions. D'une part, l'âge physiologique lié aux changements physiologiques et qui augmente le risque de décès mais aussi le risque de complications [61]. Et d'autre part un potentiel « âgisme » qui pourrait aussi expliquer que le risque de décès est plus important car les choix thérapeutiques faits sont différents chez les personnes les plus âgées et ceci probablement d'autant plus chez des sujets déments. A ce jour aucun travail n'a cherché à étudié laquelle de ces deux dimensions était la plus fortement associée au risque de décès.

- Facteurs pronostiques de survie : le sexe

Dans la majorité des études, le sexe masculin est retrouvé comme facteur de mauvais pronostique [26, 31, 38, 41-45, 47, 48, 60, 62], bien que l'évolution de la maladie en termes d'incapacité fonctionnelle soit plus rapide chez les femmes [63, 64]. Comparé aux femmes, le risque de décès chez les hommes est augmenté de 1,4 dans une cohorte en population (The Medical Research Council) [26] à 2,05 dans une cohorte de patients du CERAD [53]. Plusieurs explications peuvent être avancées. Les femmes ont moins de comorbidités que les hommes (ou des comorbidités moins rapidement létales que les hommes, notamment cardiovasculaires), la présence de comorbidités étant associé à un risque de décès plus important [64]. D'autres facteurs pourraient jouer, tels que des facteurs socio-culturels. Ainsi les femmes vivent plus souvent seules que les hommes [64] ce qui pourrait expliquer que

l'évolution en termes d'incapacité fonctionnelle soit plus rapide que chez les hommes bien que le risque de décès soit moindre. Les femmes étant plus fréquemment seules, elles vont entrer plus vite en institution et vont donc avoir un risque accru de détérioration fonctionnelle puisqu'elles seront moins stimulées, moins sollicitées dans les activités de la vie quotidienne (repas, habillage…). Toutefois à ce jour, il n'y a aucune étude permettant de déterminer si les différences observées entre les hommes et les femmes en termes de mortalité sont dues aux différences physiologiques, anatomiques et hormonales ou à des différences de prise en charge.

D'autres études n'ont pas retrouvé d'effet du sexe sur la mortalité. Mais ces études étaient réalisées à partir d'échantillon de patients sélectionnés, selon la sévérité de la démence [55], selon la race (exclusivement chez des sujets noirs américains, chez lesquels le risque de décès était indépendant du sexe quelle que soit l'étiologie de la démence, MA ou démence vasculaire) [56], selon le site de recrutement (dans unité psychiatrique [59] ou dans différents secteurs de santé [46]) ou encore selon le lieu de vie précédent le décès [57].

- Facteurs pronostiques de survie : la cognition

Le score au Mini Mental State Examination (MMSE) est utilisé dans les études comme mesure de la sévérité de la maladie. L'hypothèse est que plus la maladie est sévère plus le pronostic sera mauvais. Toutefois peu d'études retrouvent un effet du MMSE sur le décès. Chez des patients recrutés dans plusieurs cliniques, un score bas au MMSE au moment du diagnostic était associé à un risque de décès plus élevé [65]. Dans the Kungsholmen Project, une atteinte cognitive sévère était associée à un risque de décès multiplié par 10 chez les patients atteints d'une démence légère possible [55]. En fait, plus que le score au MMSE à l'inclusion, c'est le déclin au MMSE qui est retrouvé comme prédicteur du décès dans plusieurs études [41, 42, 57, 66]. En effet le score au MMSE à un moment donné de l'évolution de la maladie n'est pas corrélé au déclin [67]. Evaluer le déclin au MMSE permet ainsi d'identifier des sujets ayant une maladie plus ou moins agressive. Les sujets ayant un déclin rapide au MMSE ont probablement une maladie plus agressive et donc de plus mauvais pronostique.

Concernant les autres fonctions cognitives, chez des patients recrutés dans the Rush ADC, les auteurs ont construit une mesure résumée de la fonction cognitive globale à partir d'une mesure résumée de la mémoire épisodique (six tests), des capacités visuoconstructives (trois tests), de la mémoire à court terme (quatre tests) et de la dénomination (quatre tests) [68]. Un

déclin de la fonction cognitive globale était associé à un risque de décès plus élevé. Le déclin dans chaque fonction cognitive prise séparément était également associé à un risque de décès plus élevé. Il n'y avait par contre pas d'association entre la mesure de la fonction cognitive à l'inclusion et le décès. La même explication que celle proposée pour le déclin au MMSE peut être avancée. L'agressivité de la maladie est mieux évaluée par le déclin des fonctions cognitives que par une valeur à un moment donné de l'évolution de la maladie. Dans la LASER-AD Study, la présence d'une apraxie à la marche était le facteur le plus associé à un risque augmenté de décès suivi par la présence d'une apraxie constructive [46]. Les auteurs faisaient comme hypothèse que la présence d'une apraxie reflétait une atteinte du lobe pariétal. Or l'atteinte du lobe pariétal a été retrouvée dans la littérature comme facteur de mauvais pronostique de la survie [69]. Dans une cohorte en population chez 161 sujets ayant une MA, la fluence verbale était associée au risque de décès [22]. Toutefois, cette association n'était pas retrouvée dans un échantillon de patients pris en charge dans un centre mémoire de référence ainsi que la fluence verbale animale, un test de mémoire de reconnaissance visuelle et un test de mémoire verbale [48]. Par contre un test de mémoire de mots couplés (issu de la batterie de test Cambridge Automated Neuropsychological) était associé au risque de décès. Zhou et al, chez des patients MA recrutés dans un service de neurologie retrouvaient une association entre le risque de décès et le score en secondes au test de Stroop (à deux sous-tests nommés dans l'article A et B), la fluence verbale totale, les fluences catégorielles animales, légumes et fruits. Il n'y avait par contre pas d'association avec le score au test de Stroop total (score à six sous tests : temps et nombre de réponse correcte aux sous tests A, B, C), le nombre de réponse correcte aux sous tests Stroop A et B, le Stroop C, la fluence catégorielle des produits des marchés, le Trail Making Total (TMT) A et B [50]. Dans REAL.FR, il n'y avait pas d'association entre le score à l'ADAS-cog et le décès [70].

Concernant les échelles qui permettent une mesure globale de l'atteinte telle que la CDR (the Clinical Dementia Rating scale), la plupart des études retrouvent une association entre une atteinte plus importante à la CDR et le décès [17, 53, 54, 71, 72]. Mais ce résultat n'est pas consistant dans toutes les études [21, 50, 56].

Les résultats de la littérature sont donc assez hétérogènes. Il semble qu'un déclin accéléré des fonctions cognitives soit un facteur pronostique du décès. Mais, il n'existe pas à ce jour de consensus sur un test ou une fonction cognitive qui serait prédictive du décès.

- Facteurs pronostiques de survie : les capacités fonctionnelles

L'atteinte des capacités fonctionnelles comme l'atteinte des fonctions cognitives reflète la sévérité de la maladie bien que cela soit à travers des processus distincts. Dans la majorité des études, une altération des capacités fonctionnelles au moment du diagnostic augmente le risque de décès [26, 42-45, 55, 56]. Dans une cohorte en population issue de The Medical Research Council, le statut fonctionnel mesuré à partir d'item de l'échelle BDS (Blessed Dementia Scale) était associé au risque de décès. Par rapport aux sujets ayant une atteinte fonctionnelle légère, les sujets ayant une atteinte fonctionnelle modérée avait un risque multiplié par 1,8 de décès et ceux ayant une atteinte sévère multiplié par 2,1 [26]. A partir des données d'un essai clinique The Medicare Alzheimer's Disease Demonstration Evaluation (MADDE), les auteurs ont évalué les activités de la vie quotidienne (ADL) à partir de l'échelle de Katz pondérée. Les patients qui avaient un score pondéré supérieur ou égal à 19 avaient un risque de décès multiplié par 2,5 [42]. Une autre analyse issue de la MADDE, montrait que dès l'atteinte d'une activité des ADL mesurées par l'échelle de Katz, le risque de décès dans les 12 mois augmentait [45]. Dans L'AMSTEL Study (cohorte en population), une atteinte des ADL et des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) multipliait par 1,8 le risque de décès [43]. Koutsavlis et al. dans the Canadian Study of Health and Aging - Part 1, ont montré que les sujets qui avaient des difficultés pour se déplacer avaient un risque de décès multiplié par 1,9 [44]. Par contre les difficultés pour l'habillage n'étaient pas associées au risque de décès. Dans The Kungsholmen Project, une atteinte fonctionnelle sévère définie par un score égale à 6 ou 7 à l'échelle de Katz était associée à un risque de décès multiplié par 15,3 chez les sujets ayant une MA possible légère et par 1,8 chez des sujets ayant une MA modérée à sévère [55]. Chez des patients noirs américains ayant une MA, un score plus bas à l'index de Barthel (atteinte plus sévère des ADL) était associé à un risque de décès élevé [56].

Toutefois concernant les activités de base de la vie quotidienne (BADL), une étude ne retrouve pas d'effet sur le décès [46]. Les sujets de la LASER-AD Study étaient recrutés dans différents services de santé, ils n'étaient pas représentatifs de la population atteinte de MA. Pour les IADL, deux études ne retrouvent pas d'effet de l'incapacité à ces activités sur la mort [43, 56]. La première est issue de l'AMSTEL Study ou les sujets ont été recrutés en médecine générale dans la ville d'Amsterdam et son périmètre proche. Les auteurs font comme hypothèse que les capacités fonctionnelles, n'étant pas spécifiquement liées à la démence, n'agissent pas sur le décès [43]. La deuxième étude s'intéresse spécifiquement à une population de patients noirs américains [56].

En conclusion bien que globalement il existe une association entre le risque de décès et une atteinte des capacités fonctionnelles, il est difficile de quantifier l'effet vu la diversité des échelles utilisées et qui de plus, peuvent être utilisées sous des formes différentes.

- Facteurs pronostiques de survie : les comorbidités

De manière attendue, dans la littérature, la présence de comorbidités augmente le risque de décès. Ainsi la présence d'antécédents d'infarctus du myocarde [44], d'insuffisance cardiaque congestive [45], de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'asthme ou d'emphysème [45], de cancer [45] et de diabète [45] est retrouvée comme associée au risque de décès. Comme le précise une récente revue de la littérature sur la survie et les facteurs pronostiques de la mortalité dans la démence [73], les différentes études utilisent pour évaluer les comorbidités des méthodes différentes, incluant soit le diagnostic du médecin ou des données déclaratives (en auto-questionnaire), des échelles globales (score de comorbidités), ce qui finalement ne permet pas de comparer les résultats entre ces différentes études.

- Niveau d'études

Il est reconnu dans la littérature que les sujets ayant un niveau d'études bas sont plus à risque de développer une démence [74]. Plusieurs explications ont été proposées dont l'hypothèse de la réserve cognitive. Cette hypothèse est basée sur le fait que l'éducation permet de créer une réserve cognitive et neurologique à travers des changements neuronaux et une augmentation de l'efficience des réseaux neuronaux. Les sujets ayant un haut niveau d'études développent les signes cliniques de MA à des stades neuropathologiques plus avancés que les sujets avec un niveau d'études plus faible [75]. Selon cette théorie les sujets ayant un haut niveau d'étude étant diagnostiqués à un stade plus sévère de la maladie devraient avoir un risque augmenté de décès. Toutefois, une revue systématique de la littérature publiée en 2009 trouve, avec un niveau de preuve élevée, que le niveau d'éducation n'est pas associé à une survie plus courte après le diagnostic de MA [76]. Globalement la mortalité est fortement associée à un niveau socioéconomique bas et à un moindre niveau d'éducation [77]. Il est possible qu'en étudiant toutes les causes de mortalité et pas seulement celles liées à la maladie, de réduire la différence de survie entre les groupe de haut et bas niveaux d'études.

De nombreux autres facteurs potentiellement pronostiques ont été étudiés dans la littérature tel que le statut marital [26], le lieu de vie [26, 55], la race [22], la présence de l'allèle ApoE4 [23, 78], la prise d'un traitement antidémentiel [38], le tabac [56], la dépression [46, 49, 56,

59], les caractéristiques de l'aidant [42], les troubles du comportement [48], etc… Nous avons ici présenté les principaux facteurs pronostiques étudiés dans la littérature mais il reste une variabilité interindividuelle très importante concernant la progression de la maladie et dans l'état actuel des connaissances, le pronostic de la maladie en termes de décès reste difficile à connaitre.

En conclusion, de nombreux facteurs pronostiques de survie ont été identifiés dans la littérature. L'âge et le sexe masculin sont retrouvés de manière quasi constante. L'utilisation de méthodes différentes dans les études telles que l'inclusion de cas prévalents ou incidents de démence, l'utilisation d'outils de mesure différents, l'inclusion de sujets issus de cohortes en population ou de patients issus de cohortes cliniques, l'utilisation de méthodes d'analyses et de variables d'ajustement différentes pourraient expliquer ces différents résultats.

De plus, au cours de l'évolution de la démence, le décès peut avoir trois significations différentes : 1) il peut représenter le stade ultime du déclin fonctionnel et être la conséquence d'un état grabataire ; 2) il peut être la conséquence plus précoce d'une négligence dans les soins au malade ou d'un accident lié aux troubles cognitifs ; 3) il peut être un évènement indépendant lié à l'âge et à la présence de comorbidités. Selon sa signification, sa prédiction dans le cadre du suivi de la démence peut être plus ou moins pertinente.

2.1.3.2. Pronostic : les capacités fonctionnelles

La démence est caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives qui se répercute sur le fonctionnement dans la vie quotidienne des patients et entrainant à plus ou moins long terme une dépendance et une perte d'autonomie[1]. L'évolution des capacités fonctionnelles (et des troubles du comportement) va conditionner la prise en charge et les différentes aides dont aura besoin le patient au cours de sa maladie jusqu'à son décès. A un stade précoce de la MA, les troubles de la mémoire sont particulièrement marqués [79, 80]. Mais il existe aussi une atteinte des fonctions exécutives [81, 82]. La définition même des fonctions exécutives est qu'elles recouvrent l'ensemble des processus cognitifs nécessaires à la réussite de tâches complexes. Ainsi à un stade très précoce de la maladie et même à la

[1] Dépendance : incapacité à effectuer sans aide humaine les activités de la vie courante (physiques, mentales, économiques ou sociales). C'est la **capacité à "faire l'action" ;** le "**pouvoir**". Relève du domaine neuro-sensoriel et moteur.
Autonomie : faculté de se gouverner seule et de décider par soi-même = capacité d'une personne à choisir elle-même les règles de sa conduite, l'orientation de ses actes et les risques qu'elle est prête à courir pour les assumer (activités réalisées par soi-même, avec l'aide d'une tierce personne ou intégralement par un aidant). C'est la **capacité à "penser l'action"** ; le "**vouloir**" → Relève du domaine intellectuel, cognitif et affectif

phase pré-démentielle il existe un retentissement sur les activités les plus complexes du quotidien. A partir de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton [83], les activités atteintes très précocement sont l'utilisation du téléphone, l'utilisation de moyens de transport, la responsabilité pour la prise des médicaments et la gestion du budget [84]. A un stade plus avancé de la maladie, la progression des déficits cognitifs continue avec une atteinte des fonctions les plus automatiques et un retentissement sur les activités de la vie quotidienne (ADL) les moins complexes telles que la toilette, l'habillage, l'alimentation ou le transfert.

Connaitre l'évolution des capacités fonctionnelles des patients atteints de démence (en fonction de différents paramètres) est un enjeu important pour les cliniciens. Cela peut leur permettre, d'une part de planifier la prise en charge de leurs patients en mettant en place au fur et à mesure du suivi les aides nécessaires (en anticipant les difficultés rencontrées) et d'autre part de répondre aux interrogations des patients et de leur famille au moment du diagnostic. Dans la démence, l'incapacité fonctionnelle est associée à l'atteinte de deux principales capacités : capacité à réaliser les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) et les activités de base de la vie quotidienne (BADL). Les IADL correspondent à des activités nécessitant une organisation neuropsychologique plus complexe et faisant appel à des aptitudes physiques et cognitives telles qu'utiliser le téléphone, faire ses comptes, conduire, prendre ses médicaments, préparer les repas, faire ses courses, travailler. Les BADL correspondent aux activités liées à la survie telles que s'alimenter, s'habiller, assurer son hygiène, aller aux toilettes, marcher.

2.1.3.2.1. Echelles utilisées en pratique clinique et dans les cohortes

Dans la littérature un grand nombre d'échelles sont utilisées pour évaluer les capacités fonctionnelles. Ici sont décrites les principales échelles utilisées en pratique clinique ou dans des cohortes en population.

- Echelles évaluant les BADL
  - L'échelle de Katz [27]

Cette échelle a été développée par Katz en 1963. Elle permet de mesurer la fonction physique chez les sujets âgés et les patients ayant des maladies chronique. Katz et al. notaient que la perte des capacités fonctionnelles survient dans un ordre particulier, avec les fonctions les plus complexes qui sont atteintes en premières. Cette échelle évalue six activités de la vie quotidienne : la capacité du sujet à assurer son hygiène, à s'habiller, à aller aux toilettes, à

réaliser le transfert du lit au fauteuil, à s'alimenter et la continence. Pour chacun des items, trois niveaux d'incapacité peuvent être cotés : 1 - pas d'incapacité si le sujet n'a besoin d'aucune aide (indépendant), 2 - incapacité modérée s'il peut réaliser l'activité avec une aide et 3 - incapacité totale s'il est incapable de la réaliser. Un score total est calculé. Différents types de cotations existent dans la littérature. La figure 6 présente la version de l'échelle utilisée dans la cohorte Paquid.

Echelle de Katz :

Pour chacune des activités fonctionnelles, *cochez* la description qui s'applique.

Toilette : (lavabo, bain ou douche)

0 /_/ besoin d'aucune aide.
1 /_/ besoin d'aide pour une partie du corps (dos ou jambes).
2 /_/ besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible.

Habillage : (prend ses vêtements dans l'armoire ou les tiroirs, sous-vêtements et vêtements d'extérieur compris ; utilise boutons et fermeture éclair)

0 /_/ besoin d'aucune aide.
1 /_/ besoin d'une aide uniquement pour lacer ses chaussures.
2 /_/ besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou reste partiellement ou complètement déshabillé(e).

Aller aux W.C. : (pour uriner ou déféquer, s'essuyer et se rhabiller)

0 /_/ besoin d'aucune aide (aide possible pour se rendre aux W.C. : canne, fauteuil roulant ..., utilise lui-même le bassin).
1 /_/ besoin d'une aide.
2 /_/ ne va pas aux W.C. ou n'utilise pas le bassin.

Locomotion :

0 /_/ besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever d'une chaise (peut utiliser un support comme une canne ou un déambulateur).
1 /_/ besoin d'une aide.
2 /_/ ne quitte pas le lit.

Continence :

0 /_/ contrôle complet des urines et des selles.
1 /_/ accidents occasionnels.
2 /_/ incontinence totale, nécessité de sondage ou de surveillance permanente.

Alimentation :

0 /_/ besoin d'aucune aide.
1 /_/ besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain.
2 /_/ besoin d'aide complète ou alimentation artificielle.

Figure 6 : Echelle de Katz

- The Lawton Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) [83]

Cette échelle est l'échelle contemporaine de l'échelle des IADL, toutes deux élaborées par Lawton et Brody en 1969. Cette échelle évalue six activités de base de la vie quotidienne : la toilette, l'alimentation, l'habillement, les soins personnels, la locomotion et le bain. Elle est cotée par un observateur extérieur après un interrogatoire du patient et de l'aidant. Cette échelle a un score compris entre 6 et 30, plus le score est bas moins le sujet a besoin d'aide dans les activités de base de la vie quotidienne.

- Echelles évaluant les IADL
  - Echelle des IADL de Lawton [83]

Dans les cohortes cliniques et les cohortes en population, l'échelle la plus souvent utilisée pour mesurer les activités instrumentales de la vie quotidienne est l'échelle des IADL (Instrumental Activities of Daily Living) mise au point par Lawton et Brody en 1969. Elle permet d'évaluer le fonctionnement quotidien des sujets à partir de huit activités instrumentales de la vie quotidienne : capacité à utiliser le téléphone, à faire ses courses, à préparer ses repas, à assurer l'entretien de sa maison, à faire ses lessives, à utiliser les moyens de transport, à prendre ses médicaments et à gérer ses finances. Un point est attribué si le sujet est capable de réaliser l'activité seul (indépendant). La cotation de cette échelle varie selon les études, la figure 7 présente l'échelle utilisée dans la cohorte Paquid.

Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (Lawton)
Cochez la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet.

A) Capacité à utiliser le téléphone :
1 Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc...
2 Je compose un petit nombre de numéros bien connus.
3 Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.
4 Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

B) Faire les courses :
1 Je fais toutes mes courses de façon indépendante.
2 Je fais seulement les petits achats tout (e) seul (e).
3 J'ai besoin d'être accompagné (e), quelle que soit la course.
4 Je suis totalement incapable de faire les courses.

C) Préparation des repas :
1 Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.
2 Je les prépare si on me fournit les ingrédients.
3 Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés.
4 J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.

D) Entretien de la maison :
1 J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux.
2 Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage ...)
3 Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.
4 J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.
5 Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.

E) Lessive :
1 Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.
2 Je lave les petites affaires.
3 Toute la lessive doit être faite par d'autres.

F) Moyen de transport :
1 Je peux voyager seul (e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture).
2 Je peux me déplacer seul (e) en taxi, pas en autobus.
3 Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné (e).
4 Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné (e).
5 Je ne me déplace pas du tout.

G) Responsabilité pour la prise des médicaments :
1 Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire.
2 Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.
3 Je suis incapable de les prendre de moi-même.

H) Capacité à gérer son budget :
1 Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...).
2 Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses).
3 Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

Figure 7 : Echelle d'activités instrumentales de la vie courante (Lawton)

– Echelles évaluant les BADL et les IADL

o The Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory (ADCS-ADL) [85]

Elle a été développée principalement pour être utilisée dans les essais cliniques sur la MA. Elle doit être remplie par un aidant qui passe au moins deux jours par semaine avec le patient. Pour chaque activité, il est demandé si le patient a réalisé ou non l'activité au cours des quatre dernières semaines. Si le patient a réalisé l'activité, l'aidant doit choisir la définition la plus précise correspondant au niveau de performance du patient parmi plusieurs niveaux. Pour les activités pour lesquelles un niveau de performance ne peut être décrit, l'aidant doit coter si le patient réalise l'activité de manière indépendante, avec supervision ou avec une aide physique. Afin de vérifier que la non performance à une activité est due à une perte des capacités, pour chaque activité non réalisée, il est demandé à l'aidant si le patient réalisait l'activité ou non avant la maladie. L'échelle comporte 28 items et est cotée de 0 (incapacité maximal) à 78 (pas d'incapacité). Le temps de passation est compris entre 30 et 45 minutes.

o The Disability Assessment for Dementia Scale (DAD) [86]

Cette échelle a été développée à partir du concept d'incapacité modélisé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette échelle est un questionnaire rempli avec un aidant de 40 items : 17 items liés aux activités de base portant sur l'hygiène, l'habillage, la continence et l'alimentation et 23 items liés aux activités instrumentales portant sur la préparation des repas, le téléphone, les sorties, les finances, la correspondance, la prise de traitement, les activités de loisirs et l'entretien de la maison. Pour chaque activité est prise en compte la capacité d'initiation, d'organisation et de réalisation effective de manière autonome. L'incapacité dans l'échelle de la DAD est évaluée en prenant en compte le handicap pour permettre d'avoir une échelle qui n'évalue pas seulement les activités problématiques mais aussi la capacité pour réaliser l'activité qui est touchée. Un score maximum de 13 pour l'initiation, 10 pour la planification et 17 pour la réalisation, donne un score total de 40. Plus le score est élevé, meilleures sont les capacités fonctionnelles.

o The Dependence Scale

Cette échelle est remplie par un aidant. Elle est composée de 13 items représentant plusieurs niveaux de sévérité de dépendance : léger (exemple : « est-ce que le patient a besoin d'une aide fréquente pour trouver des objets mal placés ? ») modéré (exemple : « est-ce que le patient a besoin d'être surveillé quand il est réveillé ? ») et sévère (exemple : « est-ce que le

patient a besoin d'être nourri ? »). Six niveaux de dépendance sont ensuite définis de 0 (pas de dépendance) à 6 (dépendance totale)

- Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Ce questionnaire est complété par un informant proche, il comprend quatorze items qui concernent les activités de la vie quotidienne nécessaires pour vivre de manière indépendante et un item sur l'initiative. Pour chaque activité, quatre niveaux allant de la dépendance (cotée 3) à l'indépendance (cotée 0) sont spécifiés. Pour les activités qui ne sont normalement pas réalisées par la personne, l'informant doit spécifier si la personne serait incapable de la réaliser si elle devait la faire (cotée 1) ou si elle pourrait la faire (cotée 0). Le score total est la moyenne des quatorze items : plus le score est haut, plus grande est la dépendance.

2.1.3.2.2. Données issues des essais cliniques

Une méta-analyse publiée par The Cochrane Collaboration [87] décrivait que l'évolution des ADL était mesurée soit par the Progressive Deterioration Scale (PDS) [88] soit par la DAD. La PDS est une échelle qui mesure les changements spécifiques liés à la maladie sur 29 items des ADL (BADL et IADL). Chaque item est évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique comprise entre 0 et 100 (un plus haut score est meilleur). Le score final est la moyenne des scores à l'ensemble des items. Dans un essai clinique sur le Donepezil et quatre essais sur la Rivastigmine, l'évolution moyenne mesurée par la PDS était comprise entre -7,9 et 0,0 dans le groupe inhibiteurs de la cholinestérase et -11,7 et -2,2 dans le groupe placebo. A partir de deux essais cliniques, le premier comparant le Donepezil à un placebo et le second comparant la Galantamine à un placebo, l'évolution moyenne à 6 mois des activités de la vie quotidienne mesurées par la DAD était comprise entre -3,2 et 5,3 dans le groupe inhibiteurs de la cholinestérase et -6,0 à -2,7 dans le groupe placebo.

Toutefois les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont très sélectionnés, notamment par exclusion des comorbidités et sur leurs thérapeutiques. Les résultats de ces méta-analyses ne permettent pas de connaitre l'histoire naturelle de l'évolution des capacités fonctionnelles.

2.1.3.2.3. Histoire naturelle

La littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles est plus fournie sur la MA que sur les autres syndromes apparentés, notamment grâce à la cohorte REAL.FR [89]. Toutefois, en comparaison à la littérature abondante qui existe sur le pronostic de la démence en termes de survie, il existe peu de littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles dans la démence.

Ainsi en faisant une recherche bibliographique à partir de PubMed avec comme mots-clés : « Dementia » et (« Activities of Daily Living » ou « Instrumental Activities of Daily Living ») et sans aucun autre type de sélection, ces dernières années à peine 200 articles par an sont publiés (figure 8).

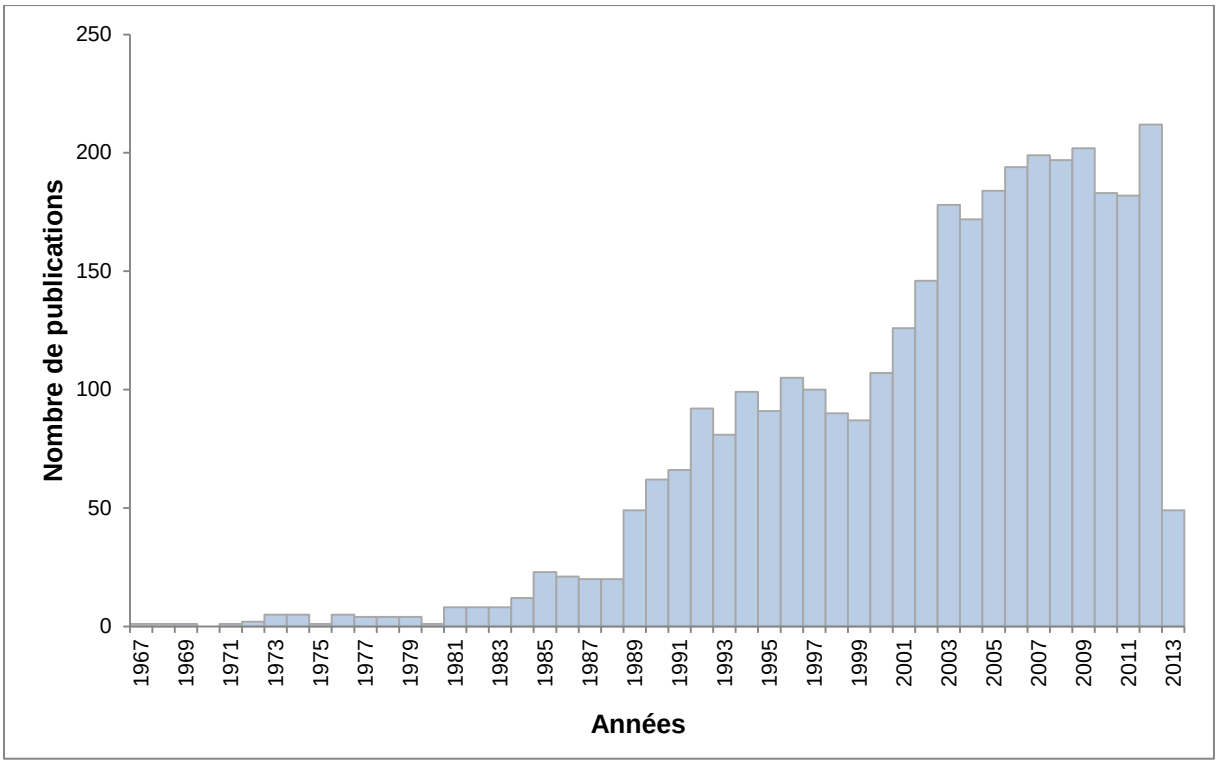


Figure 8 : bibliométrie à partir de la base de données PubMed utilisant comme mots clés « Dementia » et (« Activities of Daily Living » ou « Instrumental Activities of Daily Living »)

Dans le cadre de cette thèse, nous avons réalisé une revue de la littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles dans la MA dans les cohortes cliniques et populationnelles. La revue de la littérature et l'article sont présentés par la suite dans le paragraphe 6.1.

3. OBJECTIFS ET PLAN

L'objectif général de cette thèse est d'étudier le pronostic des patients atteints de démence pour améliorer la prise en charge des malades atteints de maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés.

Deux grandes parties sont proposées :

1. Le pronostic de la survie
2. Le pronostic des capacités fonctionnelles

Les travaux de cette thèse ont été réalisés à partir des cas incidents de démence issus de deux cohortes en population. L'intérêt des études de cohortes est qu'à chaque suivi est réalisé une évaluation cognitive qui permet de diagnostiquer chez les sujets la démence de manière identique. En pratique clinique, le diagnostic de démence n'est pas seulement un évènement biologique. Des facteurs sociaux et d'autres facteurs médicaux jouent un rôle pour déterminer le moment ou les troubles cognitifs deviennent un problème. Le diagnostic de démence survient quand le patient ou la famille rapporte la présence de troubles cognitifs qui retentissent de manière significative sur les activités de la vie quotidienne. Ainsi la fréquence de visite de l'entourage, les phénomènes de compensation, la présence d'autres maladies peuvent faire varier en pratique clinique le moment du diagnostic de démence. Le début de la maladie n'étant pas identifié de la même façon chez les individus, l'étude du pronostic et des facteurs pronostiques peut être biaisée.

Concernant le pronostic de la survie, de nombreux facteurs pronostiques ont déjà été identifiés dans la littérature. Toutefois les résultats peuvent être assez contradictoires notamment en raison de différences méthodologiques selon les études telles que l'inclusion de cas prévalents ou incidents de démence, l'utilisation d'outils de mesure différents, l'inclusion de sujets issus de cohortes en population ou de patients issus de cohortes cliniques, l'utilisation de méthodes d'analyses et de variables d'ajustement différentes. Identifier les facteurs pronostiques de la survie à partir de cas incidents de démence issus de cohorte en population permet de généraliser les résultats à l'ensemble des cas de démence vivant en population et pas seulement aux patients vus en consultation mémoire. De plus, dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patients, un score pronostique est un outil intéressant pour les cliniciens leur permettant d'adapter la prise en charge des patients à leurs facteurs pronostiques et de répondre aux interrogations des familles.

Le premier travail a consisté à développer un score pronostique pour prédire la survie à cinq ans chez les sujets atteints de démence recrutés en population générale, diagnostiqués ou non (i.e. seulement diagnostiqués par le médecin de l'étude mais non par son(es) propre(s) médecin(s)) (Article 1).

The World Alzheimer Report 2011 a souligné le manque d'études sur le sujet du dépistage et du diagnostic précoce de la démence [90]. Les auteurs concluaient qu'étant donné la difficulté à mettre en place des essais thérapeutiques, il est nécessaire de réaliser des études d'observation pour obtenir des données et aider à informer les experts.

Le second travail a consisté à étudier l'association entre la survie et un recours aux soins précoces chez des sujets déments en prenant en compte les critères sociodémographiques et cliniques de la maladie (Article 2).

La seconde partie de cette thèse porte sur le pronostic des capacités fonctionnelles. Dans un premier travail, nous avons réalisé une revue de la littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer pour faire un état des lieux des connaissances sur le sujet (Article 3).

La deuxième partie de notre travail à consister à définir un évènement pertinent qui pourrait être utilisé dans les études sur le pronostic des capacités fonctionnelles. Nous nous sommes intéressés à définir s'il existait une atteinte hiérarchique des activités de base de la vie quotidienne dans la démence (Article 4).

Enfin dans la poursuite des travaux précédents, nous avons recherché les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage chez les sujets déments (Article 5 en cours de préparation).

4. METHODES

4.1. L'étude Paquid (Personnes Agées QUID) [91]

4.1.1. Présentation générale

Il s'agit d'une étude épidémiologique dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique et de décrire la perte d'autonomie après 65 ans. Un objectif spécifique majeur de l'étude était d'estimer la prévalence et l'incidence de la démence, de rechercher des facteurs prédictifs de la survenue d'une démence, et de définir les facteurs de risque de la perte d'autonomie. Les participants à l'étude Paquid ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales de 75 communes de Gironde et Dordogne, avec une surreprésentation des dernières classes d'âge, afin d'avoir un effectif suffisant de personnes très âgées. Sur les 5 554 personnes sélectionnées, 3 777 ont accepté de participer (68 %). L'étude a débuté en 1988 en Gironde et en 1989 en Dordogne. L'échantillon initial ainsi constitué était représentatif de la population en Gironde en termes d'âge, de sexe, de niveau d'études.

4.1.2. Recueil des données

Après la prise d'un rendez-vous téléphonique, l'entretien est réalisé au domicile des sujets par une psychologue à l'aide d'un questionnaire standardisé composé de cinq parties :

- Caractéristiques sociodémographiques : âge, sexe, statut marital, niveau d'études et profession antérieure
- Habitudes de vie et activités pratiquées : condition de vie, alimentation, consommation d'alcool et de tabac, pratique de loisirs et d'activités diverses
- Entourage social : situation familiale, relation avec l'entourage proche
- Aides : aides professionnelles (aide-ménagère, infirmière, kinésithérapeute) ou informelles (aidant principal dans les difficultés du quotidien)
- Données de santé
    - Cognition : batterie de tests neuropsychologiques dont le Mini Mental State Examination (MMSE) [92] (test global de performances cognitives), le Set Test D'Isaacs [93] (fluence verbale), le Test de Rétention visuelle de Benton [94] (test de mémoire visuelle à court terme)…
    - Etat de santé général physique et psychique : antécédents médicaux (infarctus du myocarde, Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)), diabète, maladie de Parkinson, symptomatologie dépressive selon l'échelle Center for

Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [95], déficiences visuelles et auditives, dyspnée et santé subjective

- Prise en charge médicale : consommation médicamenteuse et hospitalisation(s) récente(s)
- Etat fonctionnel évalué par trois échelles, échelle de mobilité de Rosow [96], échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne IADL de Lawton [83]), échelle des activités de base de la vie quotidienne (Activities of Daily Living, ADL de Katz [27]).

4.1.3. Suivi des sujets

Les sujets ont fait l'objet d'un suivi depuis vingt-cinq ans, alternant visites au domicile et enquêtes postales ou téléphoniques. Les suivis à domicile ont eu lieu à un, trois, cinq, huit, dix, treize, dix-sept, vingt et vingt-deux ans en Gironde avec les mêmes procédures que lors du bilan initial. En Dordogne, le suivi a été réalisé de la même manière, sauf pour le suivi à 1 an qui n'a pas été réalisé (Figure 9). Le suivi à 25 ans a débuté en 2013 et est actuellement en cours. Deux suivis postaux intermédiaires ont été réalisés à 2 et 4 ans.

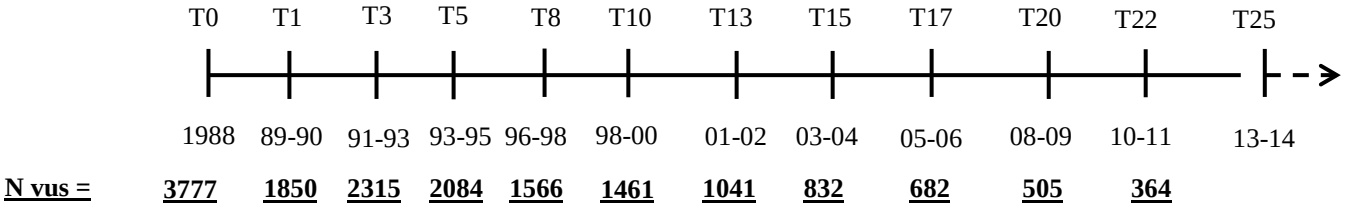


Figure 9 : Schématisation du suivi de la cohorte Paquid

Une recherche des perdus de vue est régulièrement effectuée avec relance téléphonique et postale de la personne dite « ressource », de la famille, des voisins ou du médecin traitant. La survenue d'un éventuel décès ou d'une entrée en institution est enregistrée dans la base de données à chaque suivi, avec les dates et les causes de survenue de l'évènement, recueillies auprès du médecin traitant de la personne et des mairies (pour la date exacte de décès).

4.1.4. Diagnostic de démence

Une détection active des cas de démence est réalisée en deux étapes. A l'issue de l'entretien, la neuropsychologue complète un questionnaire permettant d'obtenir les critères de démence

du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-III) [97], validés pour la France [98]. En cas de suspicion de démence, une consultation réalisée par un neurologue au domicile des sujets permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de démence et d'en préciser l'étiologie. La présence d'une démence est confirmée et son étiologie précisée selon un consensus diagnostic réunissant l'ensemble des données cliniques du dossier : maladie d'Alzheimer probable ou possible selon les critères du NINCDS-ADRDA [99], démence vasculaire selon le score d'Hachinski [100] ou autres démences (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale…).

A partir des visites de suivi, la notion de déclin cognitif a été introduite dans la procédure afin d'améliorer la sensibilité du critère de sélection des sujets déments par les psychologues. Les sujets présentant une baisse d'au moins trois points de leur score au MMSE par rapport à leur score le plus élevé obtenu à l'un des suivis précédents sont également vus par le neurologue.

4.2. L'étude des Trois Cités (3C) [101]

L'objectif principal de 3C est d'étudier la relation entre pathologies vasculaires et démence, en estimant le risque de démence attribuable aux facteurs de risques vasculaires, sur une cohorte d'environ 10000 sujets, âgés de 65 ans et plus, et vivant dans trois villes françaises : la communauté urbaine de Bordeaux, la ville de Dijon et le district de Montpellier. Des objectifs secondaires ont également été développés, parfois spécifiquement dans certains centres. Les sujets ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales (N=34 922), puis contactés par courrier pour leur proposer de participer à l'étude. Parmi les sujets contactés, 37 % ont accepté de participer en signant un consentement éclairé et 9 294 sujets ont ainsi été inclus. Le protocole de l'étude 3C a été approuvé par le CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale) du Kremlin-Bicêtre. La visite d'inclusion a eu lieu entre janvier 1999 et février 2001.

4.2.1. Recueil des données

A l'inclusion puis à chaque suivi, les données générales ont été recueillies par un questionnaire standardisé, commun aux trois centres, au cours d'un entretien personnel réalisé par des psychologues ou des infirmières formées au préalable (à domicile pour Bordeaux et Dijon et à l'hôpital pour le centre de Montpellier). Les données ainsi recueillies sont les suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques : âge, sexe, niveau d'études, revenus, catégorie socio-professionnelle

- Conditions de vie et habitudes de vie : situation familiale et mode de vie, expositions professionnelles, consommation de boissons alcoolisées, de tabac, activités pratiquées
- Données médicales :
    - Antécédents médicaux : maladies cardiovasculaires, AVC, hypertension, hypercholestérolémie, diabète, maladie de Parkinson, l'intensité des troubles dépressifs (CES-D [95]), déficiences sensorielles, dyspnée, cancers, hospitalisations
    - Cognition : à partir d'une batterie de tests neuropsychologiques comprenant au minimum le MMSE [92], le Set Test D'Isaacs [93], le Test de Rétention visuelle de Benton [94], le Trail Making Test [102]
- Etat fonctionnel évalué par trois échelles : échelle de mobilité de Rosow [96], échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton [83] et échelle des activités de base de la vie quotidienne de Katz [27].

4.2.2. Suivi des participants

Après l'inclusion en 1999-2001, cinq visites de suivi ont été réalisées à ce jour : une visite à 2 ans (S1) réalisée en 2001-2002, une seconde à 4 ans (S2) effectuée en 2003-2004, une troisième à 7 ans (S4) en 2006-2007, une quatrième à 10 ans (S5) en 2009-2010 et une cinquième à 12 ans en 2011-2012 (Figure 10). Un suivi par auto-questionnaire a également été réalisé en 2005 (S3). Pour les sujets refusant les suivis ultérieurs, des informations minimums sont recueillies par questionnaire téléphonique ou auto-questionnaire. Pour les sujets perdus de vue, une procédure de recherche du statut vital est régulièrement réalisée.

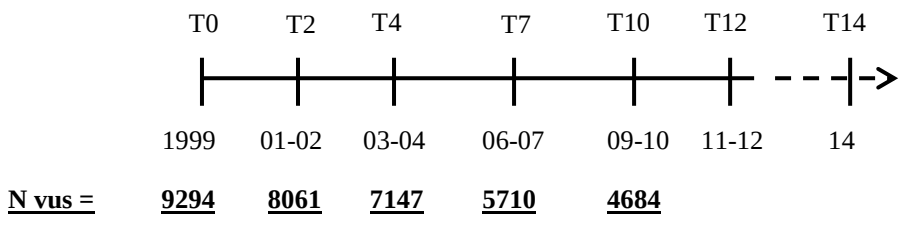


Figure 10 : Schématisation du suivi de la cohorte 3C

4.2.3. Diagnostic de démence

A Bordeaux et Montpellier, tous les participants ont été examinés par un neurologue à l'inclusion. A Dijon, du fait du plus grand nombre de participants (près de 5 000), seuls les sujets dépistés par la psychologue ont été examinés par un médecin selon un examen clinique standardisé. Une procédure de dépistage a permis de sélectionner les sujets suspectés de démence sur des critères neuro-psychométriques (selon le MMSE et le set test d'Isaacs). Pour les suivis ultérieurs, la stratégie en deux étapes a été étendue dans les autres centres (dépistage puis diagnostic). Pour tous les sujets sélectionnés par la procédure de dépistage, la procédure diagnostique est alors mise en place par un neurologue selon un examen clinique standardisé. Le diagnostic de démence est réalisé selon les critères DSM-IV de démence [103] et son étiologie est précisée à l'aide de différentes échelles précédemment citées [99, 104-106]. Pour l'ensemble des trois centres, les dossiers de tous les cas (suspects ou certains) de démence sont ensuite présentés devant un comité d'experts indépendants afin de valider le diagnostic de démence et de préciser l'étiologie.

4.3. Facteurs pronostiques étudiés

Deux travaux de recherche de cette thèse ont étudié les facteurs pronostiques de la survie ou de l'incapacité à la toilette ou à l'habillage dans la démence. Les facteurs que nous avons choisis d'étudier étaient des variables faciles à recueillir en pratique clinique afin que les résultats de ces travaux puissent être facilement appliqués par tous cliniciens (médecins généralistes ou spécialistes) prenant en charge des patients atteints de MA ou de syndromes apparentés.

Lors des analyses, les facteurs pronostiques étudiés étaient :

- Les caractéristiques sociodémographiques
    - **L'âge** au moment du diagnostic de démence qui correspondait à l'âge au moment de la visite ou le diagnostic de démence était porté.

Nous avons choisi de ne pas utiliser une estimation de l'âge de début de la maladie par le milieu de l'intervalle de temps entre la visite précédant la visite de diagnostic et la visite de diagnostic. En effet, l'âge au moment de la visite nous semblait plus proche de ce qui se passe en pratique clinique où l'âge de début de la maladie n'est jamais connu.

    - Le **sexe**
    - Le **niveau d'études** a été défini par une variable distinguant les sujets n'ayant pas fait d'études ou n'ayant pas de diplôme validant la fin du primaire

(Certificat d'Etudes Primaires CEP), de ceux ayant un niveau d'études supérieur

- **Le statut marital** défini par une variable à deux modalités : mariés ou vivant en couple, autres situations (célibataires, veufs, divorcés, séparés ou autres)
- **Le lieu de vie** défini par une variable à deux modalités : vit en communauté ou en institution

– Les données cliniques liées à la démence

- **L'étiologie** de la démence définie par une variable à trois modalités : MA (incluant les MA mixtes), démence vasculaire et autres types de démence
- La **fonction cognitive** mesurée par le score au MMSE (variable continue)

Nous n'avons pas étudié d'autres tests cognitifs car le score au MMSE peut être facilement et rapidement réalisé par un médecin en consultation contrairement aux autres tests utilisés dans les cohortes et réalisés par des neuropsychologues.

- **L'état fonctionnel** évalué par
  - Les quatre activités des IADL les plus prédictives de démence à trois ans [84] et relativement indépendantes du sexe que sont : utiliser le téléphone, utiliser les moyens de transport, gérer son budget et la prise de médicaments. Pour chaque activité, le sujet était considéré sans incapacité s'il était capable de réaliser l'activité au plus haut niveau de performance (codé 0) ; sinon il était considéré en incapacité (codé 1). Un score aux quatre IADL était calculé en additionnant le nombre d'incapacités coté de 0 (indépendance) à 4 (dépendance totale) [84]
  - Les BADL de Katz : faire sa toilette, s'habiller, aller aux WC, réaliser le transfert lit fauteuil et s'alimenter. Nous n'avons pas étudié l'incontinence qui est une déficience et non une incapacité [107]. Chacune de ces activités est évaluée selon trois degrés de sévérité croissante, le seuil de dépendance défini par les auteurs a été utilisé pour définir l'incapacité à chaque activité. Si le sujet était en incapacité, un point lui était attribué. Un score total coté de 0 (sans incapacité) à 5 (incapacité fonctionnelle sévère) était calculé.

– Autres données de santé

- La présence d'un syndrome dépressif au moment du diagnostic était évaluée par l'échelle CES-D [95]. Les sujets étaient classés comme présentant une symptomatologie dépressive si le score à la CES-D était supérieur ou égal à 17

pour les hommes et supérieur ou égal 23 pour les femmes comme validé dans la version française de l'échelle [108].

- Les comorbidités déclarées par les participants : diabète, antécédents d'AVC et d'infarctus du myocarde
- La santé subjective définie par une variable à deux modalités : mauvaise ou très mauvaise et bonne ou très bonne

5. PRONOSTIC DE LA SURVIE

5.1. Score pronostique pour prédire la survie à cinq ans chez des sujets déments en population générale

5.1.1. Introduction

Une fois le diagnostic de démence posé, la première attente des patients et des aidants est de mieux connaitre le pronostic de cette maladie [15]. Pouvoir prédire la durée moyenne de la maladie avant le décès peut aider les cliniciens à conseiller les patients et leur famille sur l'organisation de la prise en charge de la maladie (visite de suivi à plus ou moins long terme), sur les coûts de la maladie liés aux aides à domicile ou à une possible institutionnalisation ainsi que sur les thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses disponibles au cours de l'évolution de la maladie. D'après la revue de la littérature de Brodaty et al., la survie après un diagnostic de démence est comprise entre 1,8 an à 7,2 ans [33]. Cette importante hétérogénéité peut s'expliquer par l'utilisation de méthodes différentes (population générale, consultation spécialisée, sujets à domicile ou en institution, datation du début de la maladie, cas prévalents ou incidents…) ou de spécificités diagnostiques (diagnostic plus ou moins tardif selon les pays…) et de prise en charge différente selon les pays (pouvant éventuellement influencer la durée de survie en démence). De nombreux facteurs ont été identifiés comme pronostiques de la survie dans la démence [73, 109], comme l'âge, le sexe, la sévérité de la démence… En pratique clinique, l'utilisation de score pronostique est répandue comme par exemple en cardiologie avec l'utilisation du score de la Framingham Study [110]. En revanche, à notre connaissance dans la démence, seulement quatre études ont développé des scores pronostiques pour prédire la survie [45, 57, 60, 69]. Trois de ces études incluaient des cas prévalents de démence suivis dans des centres mémoires [45, 60, 69], pouvant introduire un biais de sélection avec une mauvaise estimation de la durée de survie [20]. Par exemple, si seuls les cas les plus graves consultent pour la prise en charge de la démence, il peut en résulter une sous-estimation de la durée de survie dans ces échantillons de patients. De plus, dans ces études les facteurs pronostiques étudiés sont parfois assez peu adaptés à la pratique clinique (difficultés d'interprétation et de mesure, tels que par exemple les résultats d'un électroencéphalogramme [69] ou de paramètres biologiques [45, 60]). La quatrième étude estimait les probabilités de transitions entre différents états (Domicile, Résidences pour Personnes Agées (RPA), EHPAD et le décès) dans un petit échantillon de cas incidents de démence [57]. D'un point de vue pragmatique, un score pronostique composé de facteurs pronostiques facilement identifiables pourra être utilisé en médecine générale et

par les gestionnaires de cas des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer (MAIA) comme outil d'aide pour la gestion des cas complexes de démence.
L'objectif de ce travail était de développer un score pronostique à partir de facteurs simples, adaptés à la pratique clinique, permettant de prédire la survie à cinq ans au moment du diagnostic de démence dans le cadre d'une cohorte populationnelle bénéficiant d'un nombre conséquents de cas incidents de malades.

5.1.2. Méthodes

5.1.2.1. Population étudiée

Le score pronostique a été développé à partir des cas incidents de démence de la cohorte Paquid, toutes étiologies confondues. Ont été inclus tous les cas incidents de démence survenus entre les suivis T5 et T17, vus à la visite précédant la visite de diagnostic.
Pour valider le score pronostique, nous avons inclus tous les cas incidents de la cohorte des 3C survenus entre T2 et T4.

5.1.2.2. Analyses statistiques

La durée médiane de survie à partir du début de la maladie étant estimée autour de 4,5 ans [25], nous avons choisi d'étudier les facteurs pronostiques de la survie à 5 ans après le diagnostic de démence. Les sujets étaient censurés après cinq ans de suivi. La date d'origine était la date de la visite où le diagnostic de démence a été porté. La probabilité de survie à 5 ans a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier.
Les facteurs pronostiques indépendants de la survie à 5 ans ont été identifiés par un modèle de Cox. Le score pronostique a été calculé à partir des coefficients β du modèle. La performance du score a été évaluée en termes de calibration et de discrimination par un modèle logistique. La calibration du score était testée par le test de Hosmer-Lemeshow [111]. Ce test évalue si les taux d'événements observés correspondent à des taux d'événements attendus dans les sous-groupes de la population. Un test non significatif correspond à une bonne calibration. La discrimination était évaluée par l'index c qui est défini par la proportion de tous les sujets pour lesquels la prédiction et la survenue ou non de l'évènement sont concordantes. Un index c égal à 0,5 correspond à une prédiction faite au hasard, un index c égal à 1 correspond à une prédiction parfaite [112]. Le seuil optimal pour avoir la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité était défini par l'index de Youden [113] permettant de distinguer deux groupes : un groupe à faible risque de décès (score inférieur au seuil défini par l'index de Youden) et un groupe à fort risque de décès (score égal ou supérieur à l'index de Youden). La sensibilité, la

spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) (probabilité de décès dans le groupe à fort risque de décès) et la valeur prédictive négative (VPN) (probabilité de survivre dans le groupe à faible risque de décès) ont été calculées.

Une validation de ce score a enfin été réalisée sur les cas incidents de la cohorte 3C.

5.1.3. Article (publié dans Neuroepidemiology)

Original Paper

Neuro-epidemiology

Neuroepidemiology
DOI: 10.1159/000346497

Received: November 19, 2012
Accepted: December 3, 2012
Published online: ■■■

© S. Karger AG, Basel
PROOF Copy for personal use only
ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

A Simple Score to Predict Survival with Dementia in the General Population

F. Delva[a–c] C. Pimouguet[a, b] C. Helmer[a, b] K. Péres[a, b] B. Bréchat[a] M. Le Goff[a, b] H. Jacqmin-Gadda[a, b] H. Amieva[a, b] J.-M. Orgogozo[d] S. Auriacombe[c] C. Berr[f, g] C. Tzourio[b, e] P. Barberger-Gateau[a, b] J.F. Dartigues[a–c]

[a]Centre INSERM U897, ISPED, [b]University Bordeaux Victor Segalen, [c]CMRR d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, [d]Federation of Neurology, Service de neurologie, CHU Pellegrin, and [e]Centre Inserm U708, Bordeaux, [f]Centre INSERM U1061, Université Montpellier 1, and [g]CMRR Languedoc-Roussillon, CHU Montpellier, Montpellier, France

Key Words
Prognosis · Dementia · Cohort studies

Abstract
Background/Aims: This study was designed to develop a practical risk score for predicting 5-year survival after the diagnosis of dementia. ***Methods:*** Using the Paquid Study (prospective, population-based, long-term cohort study), we created a prognosis score with incident cases of dementia and validated it in another prospective, population-based, long-term cohort study, the Three City Study. ***Results:*** Among the 3,777 subjects enrolled in the Paquid Study, 454 incident cases of dementia were included in this study. After a 5-year follow-up period, 319 (70.3%) were deceased. The score was constructed from three independent prognostic variables (male gender, age at diagnosis and number of ADL restricted). The discriminant ability of the score was good with a *c* index of 0.754. Sensitivity was 64.7% and specificity 76.3%. In the validation cohort, the discriminant ability of the prognostic score with *c* statistics was 0.700. Sensitivity was 26.3% and specificity 95.4%.***Conclusions:*** The prognostic factors selected in the predictive model are easily assessable, so this simple score could provide helpful information for the management of dementia, particularly to identify patients with duration of the disease greater than 5 years.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

Introduction

After the disclosure of a diagnosis of dementia, information on the prognosis is one of the most important issues for patients and caregivers. Knowledge of the estimated duration of the disease before death is helpful to primary care physicians and specialists, social workers, case managers and other health providers since they have to advise patients and their families about follow-up visits, the burden and cost of the pathology, and the available drug and nondrug treatment strategies. Furthermore, they have to provide information to caregivers about support and palliative care options such as entry into nursing homes. Dementia patients' survival is highly variable across individuals (depending on gender, age, cognitive function, socio-economic status, etc.) and studies (depending on design, length of follow-up, quality of diagnosis, methodology). Studies based on incident

KARGER
E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ned

© 2013 S. Karger AG, Basel
0251–5350/13/0000–0000$38.00/0

Fleur Delva
ISPED, INSERM U897, Case 11
146 rue Leo Saignat
FR–33076 Bordeaux Cedex (France)
E-Mail fleur.delva@isped.u-bordeaux2.fr

cases of dementia diagnosed at various stages estimate survival with dementia ranging from 3 to 9 years [1–7]. Several factors are thought to predict mortality in dementia [8]. However, attempts to develop and validate statistical models to predict the survival of demented patients are still very scarce. To our knowledge, only four studies have developed a risk function to predict survival of Alzheimer's disease (AD) patients [6, 9–11].Three of them analyzed prevalent cases consulting a specialist in a clinical setting [9–11], leading to a selection bias with a possible erroneous estimation of survival [12]. Moreover, some of the predictors reported in these studies, such as EEG [9] or biologic parameters [6, 11], are difficult to interpret or not sufficiently accessible to be included for use in clinical practice. The fourth study estimated transition probabilities between different states (nonmedical home for elderly, nursing home and death) in a small sample of incident cases of dementia from a population-based study [6].

For a pragmatic point of view, it would be useful to have a prognostic function based on a simple clinical tool that is easy for clinical practitioners to administer to patients in primary care or in social structure. The aim of our study was to develop such a practical prognostic score to predict 5-year survival after the diagnosis of dementia in a large population-based sample. This was achieved with a development cohort, the Paquid Study [13]. Thereafter, the score was validated in an independent cohort, the Three City (3C) Study [14].

Materials and Methods

The Paquid Study as Development Cohort

The predictive mortality score was derived from the Paquid cohort. The detailed methodology of the Paquid Study has been previously described [13]. This ongoing prospective cohort study addresses a representative (initially in terms of age and gender) sample of community dwellers aged 65 years and older living in the south-west of France. Its main objectives were to assess the incidence, prevalence through cumulative incidence and predictors of AD and other dementias. Initially, 3,777 subjects accepted to participate. Data collection began in 1988. Subjects were interviewed at baseline (T0), and then every 2 or 3 years (T1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17, 20, 22). A wide range of environmental, social, neuropsychological and medical information was collected at home by a trained psychologist.

The present study included all incident cases of dementia occurring between T5 and T17. We did not include incident cases at T1 and T3 because the diagnosis of dementia had changed with the approval of tacrine in 1995. We did not include incident cases at T20 or T22 so as to have at least a 5-year follow-up. To include only recent incident cases of dementia, we excluded all cases not seen at the visit preceding the visit at which the diagnosis was made.

The 3C Study as Validation Cohort

The 3C Study is also an ongoing population-based cohort conducted in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier) with a comparable methodology to that of Paquid for cognitive and functional assessments [14]. Thus, the same outcome and prognostic factors were collected with a similar design. The study began in 1999 on 9,294 elderly people aged over 65 years who were seen every 2–3 years (T2, 4, 7, 10) thereafter.

For this study, all incident cases of dementia occurring at T2 and T4 were included. We did not include incident cases at T7 and T10 so as to have at least a 5-year follow-up. We also excluded all cases not seen at the visit preceding the visit of the diagnosis.

Diagnosis of Incident Dementia in the Two Cohorts

At baseline and at each follow-up, after the neuropsychological interview, the psychologist used the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* checklist [15] to select subjects suspected of having dementia. Then, a senior neurologist interviewed and examined these subjects at home, plus all those with at least a 3-point decline on the Mini-Mental State Examination (MMSE) score since the previous visit, to confirm or rule out the diagnosis of dementia and specify the etiology of dementia. The clinical criteria were the NINCDS-ADRDA criteria [16] for AD and the Hachinski score [17] for vascular dementia. Cases were classified as probable or possible AD, vascular dementia and other types of dementia. Furthermore, in the 3C Study, the final diagnosis of dementia was made by a panel of 5 neurologists specialized in dementia, independent of the 3C Study investigators, who reviewed all accessible information for each incident case.

Primary Outcome

Survival status and date of death were systematically and regularly collected throughout the follow-up for each participant from families, physicians, civil state records and the national registry of mortality statistics.

Prognostic Factors

Sociodemographic Characteristics

Age at the diagnosis of dementia, sex, education level (having or not having the French elementary school diploma called 'Certificat d'Etudes Primaires') [13], marital status categorized as: married, living as a couple or other situations (always single, widowed, divorced, separated or other) [13], and accommodation type (living in community or in institution) were analyzed. Etiology of dementia was classified in three categories: AD, vascular dementia (VaD) and other type of dementia.

Cognitive Function

The MMSE [18] was used as an index of global cognitive status. A score ranging from 0 to 30 was obtained, lower scores indicating greater cognitive impairment.

Functional Status

The basic activities of daily living (ADLs) were assessed using the French version of the Katz scale [19], which includes five basic activities: bathing, dressing, toileting, transferring and eating. As incontinence is an impairment rather than a disability, it was excluded from disability staging [20].One point was as-

signed to subjects needing help according to the thresholds defined by the authors for each activity. A total score of five indicates 'severe functional impairment' and 0 indicates 'full function'.

The capacity to perform instrumental activities of daily living (IADL) was assessed using the French version of the Lawton-Brody scale [21]. We used four (ability to use the telephone, use of transport facilities, responsibility for taking own medication and ability to handle personal finances) out of the eight original IADLs, which are relatively independent from gender roles and are best associated with cognitive performances and short-term risk of dementia [22]. For each activity, subjects were considered to be nonrestricted if they were able to perform the activity at the highest level of performance (coded 0). Otherwise, they were considered to be restricted (coded 1). An IADL score was calculated by summing the number of restricted activities (ranging from 0, full independence, to 4) [22].

Health Measures

Depressive symptomatology at the diagnosis of dementia was evaluated by the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [23]. Participants were classified as depressed if they scored 17 and over for men, or 23 and over for women [24].

Comorbidities were evaluated by self-reporting of diseases, symptoms or impairments, elicited through a semi-structured interview investigating the following: diabetes, history of stroke or myocardial infarction, dyspnea (feeling out of breath during minor effort or everyday activities or permanent dyspnea).

Subjective health [25] was assessed by the following question: 'How would you rate your health status presently?' on a fixed 5-level scale: very good, good, fair, bad, or very bad.

Statistical Analysis

As the median survival time from onset of the disease was estimated to be 4.5 years [4], we chose to investigate prognostic factors of mortality occurring within 5 years after the diagnosis. As cumulative mortality at 5 years was the outcome, subjects were censored after 5 years of follow-up. For the analysis, the study started at the date of the visit when the diagnosis of dementia was made. Descriptive and comparative analyses were conducted using appropriate tests (t tests, χ^2 tests or Fisher exact tests). Survival probability at 5 years was calculated by the Kaplan-Meier method. Age-adjusted bivariable and multivariable analyses were carried out with a Cox regression model using a backward stepwise procedure. Hazard ratios of mortality and 95% confidence intervals (CIs) were estimated. Variables associated with survival with a p value <0.25 in the age-adjusted bivariable analysis were included in the multivariable regression. For continuous prognostic factors, the linearity of the effect on the log hazard (linearity hypothesis) was tested [26] and was not rejected. We verified the proportional hazard assumption by testing covariate-by-time interactions for each variable of the final model [27]. We found no violation for any variable.

For clinical purposes, a prediction rule was created by assigning points to each beta regression coefficient in the final model. The reference category for each prognostic factor was assigned 0 points in the scoring system; less favorable prognostic factor scores were assigned positive points, so a higher score signified a higher risk. The performance of the score was assessed in terms of calibration and discrimination by logistic regression. Calibration was tested by the Hosmer-Lemeshow test [28]. We evaluated the ability of the risk prediction model to discriminate persons who died from those who did not using an overall *c* statistic [26]. The *c* index is defined as the proportion of all usable subject pairs in which the predictions and outcome are concordant. *c* statistics also equals the area under a receiver-operating characteristic curve. A *c* index value of 0.5 indicates random prediction while higher values (up to 1) indicate increasing predictive accuracy [29]. An optimal threshold was determined using the Youden Index (sensitivity + specificity – 1) [30]. Two groups were defined as: (1) low-risk (below the cut-off obtained by the Youden Index) and (2) high-risk (equal to or greater than the cut-off obtained by the Youden Index). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV; probability of death in the high-risk group) and negative predictive value (NPV; probability of survival in the low-risk group) were calculated. To ensure the relevance of this score in clinical practice because new dementia cases frequently go unrecognized in clinical practice [31], we performed these analyses in the subsample with subjects restricted to those who had reported a cognitive or memory complaint to their general practitioner.

To validate this score in the 3C Study sample, we implemented the score defined in the Paquid Study and calculated the *c* index to study its discriminant capacity in this cohort. Calibration was tested by the Hosmer-Lemeshow test for sensitivity, specificity, PPV and NPV. Then, we compared 3C subjects with a low and high risk using Kaplan-Meier plots. Statistical analyses were performed with SAS, version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA) and Stata statistical software, version 9.2.

Results

Among the initial total sample of 3,777 subjects in the Paquid cohort, 628 incident cases of dementia were diagnosed between T5 and 17 (fig. 1), including 454 who were evaluated as nondemented at the visit prior to the diagnosis of dementia. Mean age at diagnosis was 86.4 years (SD 5.5). One hundred and forty-eight subjects were male (32.6%) and 368 (81.0%) had a diagnosis of probable or possible AD. Their mean MMSE score at diagnosis was 18.8 (SD 5.6). After the 5-year follow-up, 319 subjects (70.3%) were deceased, so the survival probability was 29.7%. Sociodemographic characteristics, physical health, subjective health, functional status and cognitive performance of the participants are described in table 1, subdivided by vital status 5 years after diagnosis (table 2).

In age-adjusted bivariable analyses (table 3), factors collected at baseline that were associated with mortality (at $p \leq 0.05$) were male gender, being in an institution, being ADL-restricted, having at least 4 IADLs restricted or a lower MMSE score. In the multivariable analysis (table 4), only three factors remained independent predic-

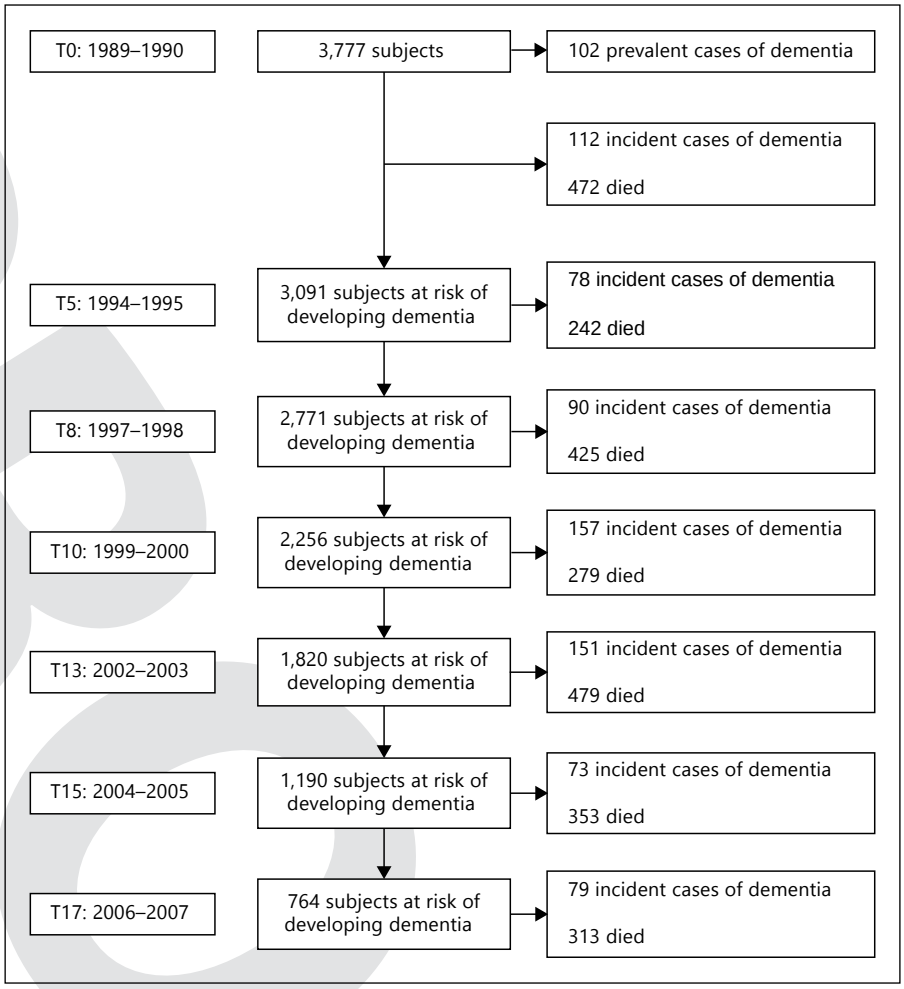


Fig. 1. Flow of study participants.

tors of death before 5 years: male gender, age at diagnosis and number of ADL restricted (at least two).

Based on the results of the final model, a prognostic score was derived (= 0.40488 × males + 0.06494 × age + 0.14649 × 1 ADL restricted + 0.53865 × 2 ADL restricted + 0.50662 × 3 ADL restricted + 0.93290 × 4 ADL restricted + 1.91994 × 5 ADL restricted) with binary variables coded 0 for no or 1 for yes. A tool for fast computation has also been developed. The Hosmer-Lemeshow score indicated good fit ($\chi^2 = 4.59$; $p = 0.80$). The ability of the risk prediction model to discriminate demented cases deceased before 5 years from those surviving yielded *c* statistics of 0.754.

Using the cutoff point (5.8987773306) that maximizes the Youden Index, two groups were defined: one with a low risk of death and the other with a high risk. Sensitivity was 64.7% and specificity 76.3%; the PPV (probability of death in the high-risk group) was 86.5% and the NPV (probability of survival in the low-risk group) at 5 years was 47.9%.

In the sample restricted to 125 subjects (34.4%) with cognitive or memory complaints to their practitioner, the Hosmer-Lemeshow score indicated good fit ($\chi^2 = 13.9$; $p = 0.08$) and a *c* index of 0.81. Using the cutoff point defined from the whole sample, sensitivity was 53.1%, specificity was 90.9%, PPV was 91.9% and NPV was 51.2%.

In the 3C validation cohort, 267 incident cases of dementia were included, including 108 who died (40.4%) within the subsequent 5-year follow-up period. Their mean age was 80.8 years, 112 (41.9%) were male, 232 subjects had no ADL restricted (87.9%), 9 had one ADL restricted (3.4%), 19 had two ADL restricted (7.1%), 2 had three ADL restricted (0.8%), 1 had four ADL restricted (0.4%) and 1 had five ADL restricted (0.4%; table 1). The Hosmer-Lemeshow score indicated good fit

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics in the Paquid Study and 3C Study

	Paquid Study (n = 454*)	3C Study (n = 267*)
Gender male	148 (32.6)	112 (41.9)
Age at diagnosis of dementia, years	86.4±5.5	80.8±5.8
Primary education level[1]	283 (62.3)	221 (83.1)
Etiology[2]		
Probable AD/possible AD/ mixed dementia	368 (81.1)	200 (80.0)
VaD	38 (8.4)	26 (10.4)
Others dementia	48 (12.2)	24 (9.6)
Marital status[3]		
Married or living as a couple	144 (31.7)	135 (51.1)
Others (widowed, single, divorcee, separated)	310 (68.3)	129 (48.9)
Accommodation type[4]		
Living in community	325 (71.9)	251 (95.1)
Living in institution	127 (28.1)	13 (4.2)
MMSE score[5]	18.8±5.6	22.4±3.0
Number of restricted ADLs[6]		
0	280 (61.9)	232 (87.9)
1	25 (5.5)	9 (3.4)
2	37 (8.2)	19 (7.2)
3	26 (5.8)	2 (0.8)
4	65 (14.4)	1 (0.4)
5	19 (4.2)	1 (0.4)
Number of restricted IADL[7]		
0	34 (7.7)	106 (40.9)
1	49 (11.1)	56 (31.6)
2	58 (13.1)	27 (10.4)
3	86 (19.4)	33 (12.7)
4	216 (48.8)	37 (14.3)
Depressive symptomatology[8]	67 (20.1)	64 (26.0)
Diabetes[9]	33 (8.6)	32 (12.1)
History of stroke[10]	67 (15.8)	15 (5.7)
History of myocardial infarction[11]	56 (13.0)	21 (7.9)
Dyspnea[12]	144 (35.4)	55 (21.6)
Subjective health[13]		
Poor, very poor	59 (14.0)	40 (15.5)
Fair to very good	361 (86.0)	219 (84.5)

Values are means ± SD or n (%).

* Data is missing for certain indicators from the two studies:

[1] 3C Study, n = 266; [2] 3C Study, n = 250; [3] 3C Study, n = 264; [4] Paquid Study, n = 452; 3C study, n = 264; [5] Paquid Study, n = 442; 3C Study, n = 257; [6] Paquid Study, n = 453; 3C Study, n = 264; [7] Paquid Study, n = 443; 3C Study, n = 259; [8] Paquid Study, n = 333; 3C Study, n = 246; [9] Paquid Study, n = 383; 3C Study, n = 264; [10] Paquid Study, n = 31; 3C Study, n = 265; [11] Paquid Study, n = 432; 3C Study, n = 265; [12] Paquid Study, n = 407; 3C Study, n = 255; [13] Paquid Study, n = 420; 3C Study, n = 259.

($\chi^2 = 9.27$; p = 0.32). The discriminant power of the predetermined risk score measured by the *c* index was 0.700. Two hundred and eighteen subjects were included in the low-risk group as previously defined including 115 who died after 5 years of follow-up. In the high-risk group, there were 46 subjects, including 41 who died after 5 years of follow-up. Sensitivity was 26.3% and specificity 95.4%, PPV was 89.1% and NPV was 47.3%. Figure 2 shows the survival probability across the groups (low vs. high risk).

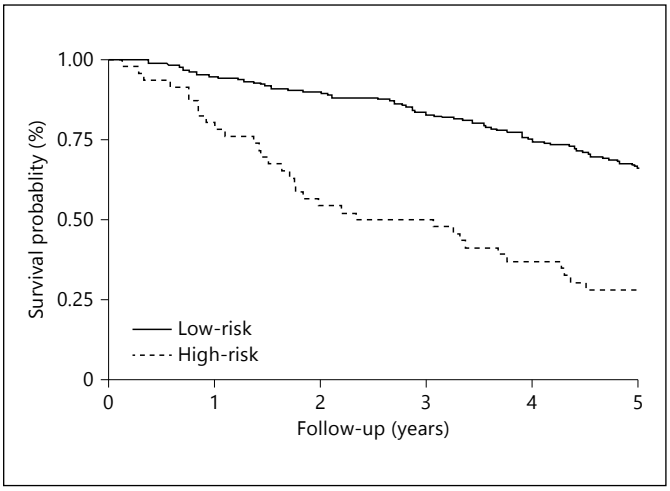


Fig. 2. Survival in cohort 3C from date of diagnosis of dementia depending on the high- and low-risk group obtained in the Paquid Study.

Discussion

Using the Paquid follow-up data, we computed a simple score to predict survival of dementia after the time of diagnosis for new dementia patients. This simple score is based on easily obtainable variables in clinical or social practice: (sex, age at diagnosis and number of ADL restricted). The score has a good predictive capability (*c* index = 0.754). The validation in an independent sample composed of incident dementia cases in another younger cohort (3C Study) gave fair confirmatory results (*c* index = 0.700). Apart from age and gender (nonmodifiable independent variables), only ADL remained independently related to survival. The number of ADL restricted represents the most serious consequences of dementia on the probability of being alive at 5 years. The strong predictive value of this factor is probably explained by the fact that restricted ADL reflected not only the state of the patient at the time of diagnosis, but also the initial rate of progression of degradation, since dementia was not present at the preceding visit. Thus, beyond the stage of the disease, these measures may also represent its initial aggressiveness, which is known to be a predictor of short-term mortality in dementia [32, 33]. In addition,

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics by death status 5 years after diagnosis of dementia in the Paquid Study

	Not deceased (n = 135)	Deceased (n = 319)	p value
Gender male	37 (27.4)	111 (34.8)	0.12
Age at diagnosis of dementia, years	84.2±4.8	87.3±5.5	<0.0001
Primary education level	80 (59.3)	203 (63.6)	0.38
Etiology			0.77
Probable AD/possible AD/mixed dementia	109 (80.7)	259 (81.2)	
VaD	10 (7.4)	28 (8.8)	
Other dementia	16 (11.9)	32 (10.0)	
Marital status			0.04
Married or living as a couple	52 (38.5)	92 (28.8)	
Others (widowed, single, divorcee, separated)	83 (61.5)	227 (71.2)	
Accommodation type[1]			<0.0001
Living in community	115 (85.8)	210 (66.0)	
Living in institution	19 (14.2)	108 (34.0)	
MMSE score[2]	20.6±4.2	18.1±6.0	<0.0001
Number of restricted ADLs[3]			<0.0001
0	114 (84.4)	166 (52.4)	
1	6 (4.4)	19 (6.0)	
2	5 (3.7)	32 (10.1)	
3	3 (2.2)	23 (7.3)	
4	6 (4.4)	59 (18.6)	
5	1 (0.7)	18 (5.7)	
Number of restricted IADL[4]			<0.0001
0	15 (11.4)	19 (6.1)	
1	21 (15.9)	28 (9.0)	
2	29 (22.0)	29 (9.3)	
3	30 (22.7)	56 (18.0)	
4	37 (28.0)	179 (57.6)	
Depressive symptomatology[5]	26 (22.0)	41 (19.1)	0.52
Diabetes[6]	9 (8.1)	24 (8.8)	0.82
History of stroke[7]	16 (12.4)	51 (17.4)	0.20
History of myocardial infarction[8]	16 (12.2)	40 (13.3)	0.76
Dyspnea[9]	40 (31.2)	104 (37.3)	0.24
Subjective health[10]			0.44
Poor, very poor	16 (12.1)	43 (14.9)	
Fair to very good	116 (87.9)	245 (85.1)	

Values are means ± SD or n (%).

Data is missing for certain indicators:

[1] n = 452, missing data for 2 subjects; [2] n = 442, missing data for 12 subjects; [3] n = 453, missing data for 1 subject; [4] n = 443, missing data for 11 subjects; [5] n = 333, missing data for 121 subjects; [6] n = 383, missing data for 71 subjects; [7] n = 31, missing data for 31 subjects; [8] n = 432, missing data for 22 subjects; [9] n = 407, missing data for 47 subjects; [10] n = 420, missing data for 34 subjects.

ADL limitations reflect a more severe degree of the disablement process, combining cognitive as well as physical components and comorbidities [34].

On the basis of this score, we defined a subgroup among newly demented cases with a higher risk of mid-term death (with a probability of death at 5 years of 86.5%). These patients seem to have a more aggressive disease and may therefore require particular attention since the diagnosis, with intensive medical and social follow-up assessments and appropriate adjustments to their treatment and support of the patient and the caregiver. On the contrary, in the other group, the probability of survival was near 50%. In this group determinants of short-term mortality were probably numerous and not related to dementia.

PROOF

Table 3. Bivariate Cox proportional hazards analyses adjusted on age at diagnosis for effects of prognostic factors at diagnosis of dementia on death at 5 years (Paquid Study, n = 454)

Prognostic factor	Hazard ratio (95% CI)	p value
Gender male	1.40 (1.10–1.78)	0.006
Primary education level	1.21 (0.96–1.52)	0.10
Etiology of dementia		0.19
Vascular dementia	1.44 (0.97–2.14)	
Others dementia	1.02 (0.71–1.48)	
Marital status (widowed, single, divorcee, separated, other)	1.01 (0.78–1.32)	0.92
Living in institution	1.60 (1.26–2.03)	0.0001
MMSE score (for one point)	0.95 (0.93–0.96)	<0.0001
Number of restricted ADL		<0.0001
1	1.10 (0.67–1.78)	
2	1.77 (1.20–2.60)	
3	1.70 (1.09–2.65)	
4	2.43 (1.79–3.30)	
5	6.33 (3.84–10.42)	
Number of restricted IADL		<0.0001
1	1.00 (0.58–1.68)	
2	0.79 (0.47–1.34)	
3	1.17 (0.74–1.86)	
4	1.92 (1.28–2.89)	
Depressive symptomatology	0.87 (0.62–1.23)	0.43
Diabetes	1.34 (0.87–2.04)	0.18
History of stroke	1.19 (0.88–1.61)	0.25
History of myocardial infarction	1.00 (0.71–1.39)	0.98
Dyspnea	1.15 (0.90–1.47)	0.27
Subjective health: fair to very good	0.88 (0.64–1.22)	0.45

Table 4. Multivariate Cox proportional hazards analysis for predicting mortality (n = 428; deceased = 299)

Prognostic factor	Parameter estimate	Hazard ratio (95% CI)	p value
Male gender	0.40488	1.50 (1.17–1.91)	0.001
Age at diagnosis (for 1 year)	0.06494	1.07 (1.04–1.09)	<0.0001
Number of restricted ADL			<0.0001
1	0.14679	1.16 (0.71–1.89)	
2	0.53865	1.71 (1.16–2.52)	
3	0.50662	1.66 (1.06–2.59)	
4	0.93290	2.54 (1.87–3.45)	
5	1.91994	6.82 (4.13–11.27)	

Strengths and Limitations

The strengths of this study are its unique prospective population-based design in two independent but very similar cohorts, the very large number of subjects at baseline and relevant outcome events, the comprehensive and systematic collection of potential (independent) predictive variables, a comprehensive clinical diagnosis of dementia and death and frequent visits during follow-up with accurate and thorough data on survival status. As only incident cases of dementia were included, the two samples contained the complete spectrum of newly diagnosed cases, while studies with prevalent cases exclude those who died quickly from aggressive disease (survival bias) [35].

The study also has limitations. First, subjects in the Paquid Study were visited every 2 or 3 years, so the 'actual date' of dementia onset, which is intrinsically difficult to determine as it is not a critical event, cannot be precisely known. Thus, when a subject was diagnosed, he/she could have been clinically demented for from a few months to more than 2 or 3 years. However, in clinical practice, subjects are rarely diagnosed at 'the onset of dementia'.

It should to be kept in mind that our incident cases of dementia had a mean MMSE at 18.8 (which is rather low) at the time of diagnosis, and 40% had at least one ADL restricted, which occurred at a rather old age (mean: 86.4 years). The mean MMSE score of these incident cases at the time of diagnosis was very close to that observed in a randomized trial conducted on new cases of dementia in primary care practices in France [36]. Therefore, the incident cases in our population-based cohort may well be comparable to new cases of dementia diagnosed in primary care practice. However, in the validation cohort, incident cases were different, younger, less dependent on ADL, and probably diagnosed earlier. Thus, at the diagnosis, dementia is at an earlier stage of the disease and subjects die of comorbidities other than dementia [37]. Therefore, our score lacks sensitivity. For that reason, it will be important to work on other major endpoints, such as loss of independence, which would be a useful clinical endpoint for patients, caregivers and health care planners. However, this important issue is much more difficult to conceptualize as a model and requires additional studies.

Second, and surprisingly, self-reported comorbidities and the presumed etiology of dementia did not contribute to the predictive score. This could be due to the lack of precision of self-reported questionnaires, to the relatively large volume of missing data for comorbidities (depressive symptomatology, diabetes) or to the limits of precision of the clinical diagnosis of the etiology of dementia without biomarkers, brain imaging or neuropathologic assessment. However, the predictive values of this information still remains a matter of controversy

[8, 12, 38–41] and the practical application would be comparable to the data collection of our population-based studies.

Conclusion

In conclusion, in spite of a low sensitivity, this score could be useful for primary care practitioner, case manager or social workers, particularly to identify patients with a duration of the disease greater than 5 years.

Acknowledgements

Funding sources for the Paquid Study are: AGRICA; Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA); IPSEN; Mutualité Sociale Agricole (MSA), and Novartis Pharma (France). Funding sources for the 3C Study are: Sanofi-Synthélabo; Fondation pour la Recherche Médicale; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; Direction Générale de la Santé; Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, and Fondation Plan Alzheimer.

We also thank Ray Cooke for proofreading the manuscript.

References

1 Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B: Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. J Clin Epidemiol 1999;52:737–743.
2 Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C: Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol 2002;59:1764–1767.
3 Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST: Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. Arch Neurol 2005;62:779–784.
4 Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF: Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. Am J Epidemiol 2001;154:642–648.
5 Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y: Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. Neurology 2008;71:1489–1495.
6 Ruitenberg A, Kalmijn S, de Ridder MA, Redekop WK, van Harskamp F, Hofman A, Launer LJ, Breteler MM: Prognosis of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. Neuroepidemiology 2001;20:188–195.
7 Xie J, Brayne C, Matthews FE: Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. BMJ 2008;336:258–262.
8 Lee M, Chodosh J: Dementia and life expectancy: what do we know? J Am Med Dir Assoc 2009;10:466–471.
9 Claus JJ, van Gool WA, Teunisse S, Walstra GJ, Kwa VI, Hijdra A, Verbeeten B Jr, Koelman JH, Bour LJ, Ongerboer De Visser BW: Predicting survival in patients with early Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1998;9:284–293.
10 Newcomer R, Covinsky KE, Clay T, Yaffe K: Predicting 12-month mortality for persons with dementia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2003;58:S187–S198.
11 Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, Marder K, Sano M, Devanand D, Albert SM, Bylsma F, Tsai WY: Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. JAMA 1997;277:806–812.
12 Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB: A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001;344:1111–1116.
13 Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, Michel P, Salamon R: The Paquid epidemiological program on brain ageing. Neuroepidemiology 1992;(suppl 1):14–18.
14 3C Study Group: Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22:316–325.
15 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 3, Revised (DSM-III R). Washington, American Psychiatric Association, 1987.
16 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939–944.
17 Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L: Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975;32:632–637.
18 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–198.
19 Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC: Progress in development of the index of ADL. Gerontologist 1970;10:20–30.
20 Avlund K: Methodological challenges in measurements of functional ability in gerontological research: a review. Aging 1997;9:164–174.
21 Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179–186.
22 Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF: Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. J Am Geriatr Soc 1992;40:1129–1134.
23 Radloff L: The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1977;11:121.
24 Fuhrer R, Rouillon F: La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. Psychiatr Psychobiol 1989;4:163.
25 Montlahuc C, Soumare A, Dufouil C, Berr C, Dartigues JF, Poncet M, Tzourio C, Alperovitch A: Self-rated health and risk of incident dementia: a community-based elderly cohort, the 3C study. Neurology 2011;77:1457–1464.
26 Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y: Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. BMJ 2009;338:b604.
27 Cox D: Regression models and life-tables. J R Stat Soc, series B 1972;34:187–220.
28 Hosmer D, Lemeshow S: Applied logistic regression, ed 2. New York, Wiley, 2000.
29 Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB: Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med 1996;15:361–387.
30 Youden W: Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950;3:32–35.
31 Helmer C, Peres 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;26:407–415.

32 Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF: Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23:439–445.
33 Doody RS, Massman P, Dunn JK: A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. Arch Neurol 2001;58:449–454.
34 Barberger-Gateau P, Alioum A, Peres K, Regnault A, Fabrigoule C, Nikulin M, Dartigues JF: The contribution of dementia to the disablement process and modifying factors. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18: 330–337.
35 Ellenberg JH: Selection bias in observational and experimental studies. Stat Med 1994;13: 557–567.
36 Rondeau V, Allain H, Bakchine S, Bonet P, Brudon F, Chauplannaz G, Dubois B, Gallarda T, Lepine J-P, Pasquier F, Pouchain D, Ritchie K, Robert P, Touchon J, Vellas B, Vercelletto M, Verny M, Carcaillon L, Duveau F, Millet V, Tonell I, Schuck S, Dartigues J-F: General practice-based intervention for suspecting and detecting dementia in France: a cluster randomized controlled trial. Dementia 2008;7:433.
37 Heun R, Schoepf D, Potluri R, Natalwala A: Alzheimer's disease and co-morbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. Eur Psychiatry 2013;28:40–48.
38 Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T: Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. Age Ageing 2005;34:136–141.
39 Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB: Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. Neurology 2002;59:1146–1153.
40 Newcomer RJ, Clay TH, Yaffe K, Covinsky KE: Mortality risk and prospective medicare expenditures for persons with dementia. J Am Geriatr Soc 2005;53:2001–2006.
41 Zhou B, Zhao Q, Teramukai S, Ding D, Guo Q, Fukushima M, Hong Z: Executive function predicts survival in Alzheimer disease: a study in Shanghai. J Alzheimers Dis 2010;22:673–682.

PROOF

5.1.4. Discussion

Ce travail nous a permis de développer un score pronostique ayant une bonne performance prédictive (index c= 0,754) et facilement utilisable en pratique clinique au moment du diagnostic de démence.

A part l'âge et le sexe qui sont des facteurs pronostiques non modifiables, seul le nombre d'incapacité aux BADL était prédictif du décès. La forte valeur pronostique de ce facteur peut probablement s'expliquer par le fait que le nombre d'incapacités aux BADL ne reflète pas seulement l'état du patient au moment du diagnostic de démence, mais aussi la vitesse de progression de la maladie étant donné qu'il n'y avait pas de démence à la visite précédant la visite de diagnostic. Cette mesure représente donc probablement l'agressivité initiale de la maladie au moment du diagnostic, qui a déjà été identifiée dans la littérature comme un facteur de mauvais pronostic de la mortalité à court terme dans la démence [36, 41].

Sur la base du score, nous avons pu définir deux groupes, un à fort risque de décès à 5 ans et l'autre à faible risque de décès. Les sujets dans le groupe à fort risque de décès pourraient avoir une maladie plus agressive requérant une attention plus particulière de la part des cliniciens mais également de la part de l'entourage (notamment pour les personnes vivant seuls à domicile). Un suivi plus soutenu, des ajustements thérapeutiques, une aide particulière aux patients et à leur famille pourraient être mis en place pour ces malades. Concernant le groupe à faible risque de décès, la probabilité de survie est faible puisque proche de 50 %. Il est probable que dans ce groupe d'autres facteurs pronostiques du décès existent, probablement non liés à la démence. Le décès est donc difficile à prédire à partir des facteurs explorés ici puisque pas seulement lié à la démence.

D'un point de vue santé publique, pouvoir prédire la durée de survie permet par extension de prédire la durée de l'aide informelle, ce qui a un impact important pour l'aidant mais aussi pour la société. Ainsi il est possible de prédire la durée nécessaire des besoins et les coûts qui leurs sont liés ce qui est un point particulièrement important dans le contexte actuel de ressources limitées. De plus, seulement trois facteurs de mauvais pronostiques ont été identifiés et l'utilisation en médecine générale, par des travailleurs sociaux ou des gestionnaires de cas n'entrainerait pas une augmentation des coûts liés à l'application de ce score pronostique puisque ne faisant pas intervenir d'outils sophistiqués et onéreux ni de compétence particulière.

Deux principales limites doivent être discutées. La première est que dans la cohorte Paquid, les cas incidents sont comparables aux nouveaux cas de démence diagnostiqués en médecine

générale [114], alors que dans la cohorte de validation (3C), les cas incidents de démence étaient différents, plus jeunes, moins dépendants aux BADL et probablement diagnostiqués à un stade plus précoce de la maladie. Les causes de décès seraient donc plus liées à d'autres comorbidités qu'à la démence [115]. Mais suite à cette hypothèse, la deuxième limite importante de cette étude est le fait que les comorbidités ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants de la survie. Deux explications peuvent être avancées : le manque de précision des maladies auto-rapportées par le sujet et le nombre de données manquantes assez importantes.

5.1.5. Conclusion et perspectives

Un score pronostique facilement utilisable par les médecins généralistes, les travailleurs sociaux ou les gestionnaires de cas pourrait faciliter la prise en charge des malades, avec la mise en place d'aide adaptée, un suivi systématique des patients ayant des facteurs de mauvais pronostiques et un suivi moins soutenu des patients ayant des facteurs de meilleurs pronostiques permettant une meilleure répartition des ressources disponibles. Toutefois, la démence est encore de nos jours sous-diagnostiquée en médecine générale [4, 116] alors même que la population générale serait plutôt favorable à un diagnostic précoce [117]. Un sondage réalisé auprès d'un échantillon représentatif de la population française montrait que pour près de 80 % des Français, le fait de savoir que l'on est atteint de la MA avant même l'apparition des premiers symptômes a plus d'avantages que d'inconvénients. Si un test permettant de connaitre le statut futur vis-à-vis de la MA existait, ce serait vers les médecins et en priorité le médecin traitant que les Français se tourneraient pour demander conseil et savoir s'il faut faire ou non ce test [118]. Malgré tout, à ce jour, l'incidence estimée de la démence en médecine générale est bien plus basse que celle estimée à partir de cohortes en population [37] suggérant que le diagnostic de la démence n'est pas fait par les médecins généralistes. Les sujets qui sont diagnostiqués en médecine générale ont une durée médiane de survie plus faible que celles estimées à partir des sujets ayant une recherche active de la démence dans les cohortes en population [37]. Une des explications possibles est que les sujets diagnostiqués en médecine générale sont diagnostiqués à un stade plus tardif que les sujets pour lesquels il existe une recherche active de la démence comme c'est le cas dans les cohortes en population. Etudier l'effet d'un recours aux soins précoce sur la survie à partir de cohortes en population, donc chez des sujets diagnostiqués à un même stade de démence, permettrait d'évaluer l'intérêt ou non d'une prise en charge précoce de la démence.

5.2. Survie et recours aux soins précoces dans la démence

5.2.1. Introduction

The World Alzheimer Report 2011 a souligné que malgré l'existence de nombreuses recommandations d'experts préconisant le diagnostic précoce, les preuves scientifiques démontrant ses bénéfices manquaient [90]. Seuls des essais cliniques randomisés pourraient permettre de montrer de manière rigoureuse l'efficacité d'une prise en charge précoce de la démence en médecine générale. La faisabilité pratique de tels essais semble de nos jours difficile vu le scepticisme des médecins généralistes quant à l'intérêt du diagnostic et à l'efficacité des médicaments disponibles [119-122]. En l'absence de tels essais, les études en population nous donnent la possibilité d'étudier les bénéfices d'un recours aux soins précoce chez des déments incidents dans les conditions réelles de soins ou s'en approchant. Etudier le recours aux soins précoces à partir de cohortes en population où une recherche active des cas de démence est réalisée, permet de travailler à partir d'une population la plus représentative possible de la population générale, ce qui n'est pas le cas à partir de registre hospitalier type PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) ou des bases de données de l'assurance maladie (type Affections Longue Durée), vu le sous-diagnostic de la démence [4, 116]. De plus, dans les études de cohortes, des tests cognitifs répétés et une évaluation standardisée permettent de diagnostiquer la démence de manière standardisée et donc à des stades comparables entre les sujets dans l'évolution de la maladie. Tandis qu'en pratique clinique, le diagnostic de démence n'est pas seulement un évènement biologique. En effet, des facteurs individuels, sociaux, environnementaux et d'autres facteurs médicaux (comorbidités) jouent un rôle important pour déterminer le moment où les troubles cognitifs ont un retentissement significatif sur la vie du patient (critères de démence selon le DSM). Le diagnostic de démence survient quand le patient ou sa famille rapporte la présence des troubles cognitifs qui retentissent de manière significative sur les activités de la vie quotidienne. Ainsi la fréquence de visite de l'entourage, les phénomènes de compensation, la présence d'autres maladies peuvent faire varier en pratique clinique le moment du diagnostic de démence. L'efficacité d'une prise en charge peut être évaluée sur de nombreux évènements. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à la survie selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques pouvant influencer à la fois le recours aux soins et la survie des sujets.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre précocité du recours aux soins et la survie chez des cas incidents de démence de la cohorte 3C.

5.2.2. Méthodes

5.2.2.1. Population étudiée

Ont été inclus tous les cas incidents de démence de la cohorte 3C survenus entre les suivis T2 et T4, vus à la visite précédant la visite de diagnostic et non institutionnalisés au moment du diagnostic de démence.

5.2.2.2. Recours aux soins

Dans la cohorte, trois niveaux de recours aux soins ont été définis au moment de la visite de diagnostic de la démence dans la cohorte comme suit :

- Abesence de recours aux soins pour troubles cognitifs
- Recours aux soins pour troubles cognitifs auprès d'un médecin généraliste
- Recours aux soins pour troubles cognitifs auprès d'un spécialiste (neurologue, gériatre, psychiatre) ou traitement par antidémentiel

5.2.2.3. Analyse statistique

L'association entre un recours aux soins précoces et la survie a été testée par un modèle de Cox. La date d'origine est la date de la visite où le diagnostic de démence a été porté. Nous avons utilisé quatre modèles successifs pour ajuster sur les différents facteurs de confusion :

Modèle 1 : ajustement sur l'âge au diagnostic, le sexe et le centre

Modèle 2 : modèle 1 + niveau d'éducation, revenu et conditions de vie

Modèle 3 : modèle 2 + étiologie de la démence, comorbidités et troubles du comportement

Modèle 4 : Modèle 3 + déclin au MMSE et déclin aux IADL avant le diagnostic

5.2.3. Article (article soumis sous forme révisée, deuxième révision mineure à Alzheimer and Dementia)

Elsevier Editorial System(tm) for Alzheimer's & Dementia
Manuscript Draft

Manuscript Number: ADJ-D-13-00069R2

Title: Survival and early recourse to care for dementia: a population based study

Article Type: Research Article

Keywords: early recourse to care, dementia, survival, population-based study

Corresponding Author: Dr. Clément Pimouguet, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Université Bordeaux 2

First Author: Clément Pimouguet, PhD

Order of Authors: Clément Pimouguet, PhD; Fleur Delva, MD; Mélanie Le Goff; Yaakov Stern, Pr; Florence Pasquier, Pr; Claudine Berr, PhD; Christophe Tzourio, Pr; Jean François Dartigues, Pr; Catherine Helmer, MD PhD

Abstract: Background: Early dementia care has been hypothesized to benefit both patients and families but evidence are lacking.Investigating the benefits for incident dementia cases according to their recourse to care appears critical.
Methods: We examined the relation between initial care recourse care and survival in a large cohort of incident dementia cases screened in the 3C cohort. We assessed recourse to care for cognitive complaint at the early beginning of dementia. We classified patients in 3 categories: no care recourse, general practitioner or specialist consultation. We used proportional hazard regression models to test the association between recourse to care and mortality.
Results: After adjustment on potential confounders, participants who had consulted a specialist early in the disease course presented a poorer survival than those who did not consult any physician (HR=1.64, 95% CI 1.03-2.62).
Conclusion: Neither recourse to a specialist nor recourse to GP improve survival of new dementia cases.

Bordeaux, November 18, 2013

Editor-in-chief

Alzheimer's and Dementia

Dear sir,

Thanks for giving us the opportunity to submit a revised version of our manuscript entitled "Survival and early recourse to care for dementia: a population based study" (Manuscript number: ADJ-D-13-00069R2). We have tried to address all the issues that were raised by the reviewer. The amendments provided are underlined in the text.

Thanks for helping us to improve the quality of our manuscript.

Sincerely yours,

Clément Pimouguet

Clement.pimouguet@isped.u-bordeaux2.fr
Tél : (+33) 5 57 57 56 44
Fax : (+33) 5 57 57 14 86

Survival and early recourse to care for dementia: a population based study

Clément Pimouguet [a,b], Fleur Delva [a,b] , Mélanie Le Goff [a,b], Yaakov Stern [c], Florence Pasquier [d], Claudine Berr [e] , Christophe Tzourio [b,f], Jean-François Dartigues [a,b,g], Catherine Helmer [a,b,h]

a: INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France.

b: Univ. Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France.

c: Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

d: Service de neurologie, Université Lille Nord de France, USLD, CHU Lille, EA 1046, F-59000 Lille, France

e: INSERM U1061, Neuropsychiatrie: Recherche Epidémiologique et Clinique, Université Montpellier I, 34093 Montpellier, Cedex 5, France

f: INSERM U708, 75651 Paris, Cedex 13, France

g: Service de Neurologie, Department of Clinical Neurosciences, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

h: INSERM, Clinical Investigation Center – Clinical Epidemiology 7, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence to: Clément Pimouguet clement.pimouguet@isped.u-bordeaux2.fr INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, Case 11, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

ABSTRACT

Background: A large proportion of dementia cases are still undiagnosed. Although early dementia care has been hypothesized to benefit both patients and families, evidence-based benefits are lacking. Thus, investigating the benefits for newly demented persons according to their recourse to care in the "real life" appears critical.

Methods: We examined the relation between initial care recourse care and demented individuals' survival in a large cohort of incident dementia cases screened in a prospective population-based cohort, the Three-City Study. We assessed recourse to care for cognitive complaint at the early beginning of dementia when incident cases were screened. We classified patients in 3 categories: no care recourse, general practitioner consultation or specialist consultation. We used proportional hazard regression models to test the association between recourse to care and mortality, adjusting on socio-demographical and clinical characteristics.

Results: 253 incident dementia participants were screened at the 2 year or 4 year follow-up. One third of the incident demented individuals had not consulted a physician for cognitive problems. Eighty six (34.0%) individuals had reported a cognitive problem only to their GP and 80 (31.6%) had consulted a specialist. Mean duration of follow-up after incident dementia was 5.1 years, during which 146 participants died. After adjustment on potential confounders, participants who had consulted a specialist early in the disease course presented a poorer survival than those who did not consult any physician (HR=1.64, 95% CI 1.03-2.62). There was a trend but no significant differential survival profile between participants who complained to their GP and those without any care recourse.

Conclusion: Neither recourse to a specialist nor recourse to GP improve survival of new dementia cases. Those who had consulted a specialist early in the disease course even reported a worse life expectancy than those who did not.

Keywords: early recourse to care, dementia, survival, population-based study

INTRODUCTION

In Europe, the number of dementia cases could reach more than 14 million in 2050 [1]. Because of the wide range of adverse consequences (functional limitations, complication of other medical conditions, financial abuse…), optimizing dementia care is a public health priority. Nevertheless, many obstacles have to be overcome. A major problem is the large number of people for who the dementia diagnosis is delayed or never made. As a consequence there is a high proportion of undiagnosed cases in the population even at severe stages [2-4]. Many barriers to diagnosis have already been reported, including socio-demographic, educational, cultural, clinical factors [5-6] as well as the controversial benefit of systematic active screening of cognitive impairment in primary care [7]. Indeed, there is some evidence that memory clinics may be no more effective than standart care provided by general practionners [8]. Furthermore, while an early access to dementia care has been hypothesized to benefit both patients and families [9], a recent study of psychosocial intervention including counselling, education and support in very mild Alzheimer's disease has not shown any benefit over 1 year [10]. Implementing such trials assessing the influence of early dementia care represents still a major challenge in particular concerning their acceptance in primary care settings [11-15]. Thus, until an evidence-based approach of its benefits is possible, investigating the prognosis of incident demented persons according to their initial recourse to care in the "real life" appears critical. These benefits must be assessed by universal health outcomes such as survival, which is affected by the numerous health, safety and care issues in dementia [16]. Prospective population-based studies that actively screen for incident dementia cases can estimate differential survival in elders who receive or not care. In this perspective, factors affecting both recourse to care and survival have to be investigated and considered in the analyses. One such factor could be the preclinical evolution before diagnosis because the slope of cognitive decline in this timeframe could influence the timing of physicians' consultations, and also seems to be a major prognostic factor for survival [17-18]. Analyzing survival of demented individuals who do or do not consult a GP or specialist early in the disease course could bring arguments about the issue of early dementia care. The objective of our study was to examine the relation between initial recourse to care and demented individuals' survival in a large population-based cohort, taking into account potential confounders.

METHODS

Study Population

This study was part of the Three-City (3C) Study, a collaborative research program based on a longitudinal cohort of 9,294 subjects aged 65 years or more. Its main objective is to estimate the risk of dementia and cognitive impairment attributable to vascular factors and to define target groups for future preventive strategies. The participants were recruited between March 1999 and March 2001 in 3 French cities: Bordeaux (2,104 participants), Dijon (4,931) and Montpellier (2,259). Trained staff administered standardized questionnaires and performed clinical examinations at baseline and 2, 4, 7 and 10 years after. Details of the 3C Study have been reported elsewhere [19]. The study protocol was approved by the ethics committee of the Kremlin-Bicetre University Hospital and all participants provided informed consent.

Diagnosis of dementia

At baseline and at each follow-up visit, trained psychologists assessed cognitive function and dementia was actively screened. After the neuropsychological examination, participants suspected of having dementia, based on their neuropsychological performances or decline relative to a previous examination, were examined by a neurologist or geriatrician, in the presence of an informant for nearly half of the interviews (47%). The same clinical protocol was applied for dementia diagnosis and classification in each center. For each subject with suspected dementia, the physician who examined the participant documented the evolution and severity of the cognitive disorders and any prior consultation for cognitive problem. After this examination, the final diagnosis of dementia was made by a panel of 5 highly qualified neurologists, independent of the 3C Study investigators, who reviewed all available ancillary information. The diagnosis of dementia was established on the basis of DSM-IV criteria (American Psychiatric Association) [20]. Alzheimer's disease was diagnosed according to the NINCDS-ADRDA criteria [21].

Indicators of Care Consultation for cognitive problem

Recourse to care was assessed at the follow-up when the dementia diagnosis was posed by the neurologist or geriatrician of the study; it was made by both self-reported information given by the subject and/or the informant and by the inventory of all medications. The data were collected during a face-to-face interview conducted by the neurologist or geriatrician. Individuals were classified into 3 categories: (i) No recourse to care for those who did not express cognitive problems during any care consultation; (ii) Recourse to general practitioner (GP) for those who had declared that they had consulted their general practitioner (GP) for their cognitive problems but had not consulted a specialist; (iii) Recourse to specialist for those

having consulted a specialist (neurologist, geriatrician or psychiatrist) for their cognitive problems and/or were treated with antidementia drugs (cholinesterase inhibitors (ChEIs) or memantine). This latter category included participants with or without previous recourse to GP. Indeed in France, the whole population is covered by public health insurance and everyone has their own general practitioner who plays the gatekeeper's role for patients' care pathway. The GP refers his patient to a specialist in case of doubts or in order to initiate a specialized care plan and treatment. Patients and families can decide to consult directly a specialist but with reimbursement penalty. Indeed, any specialist consultations are fully reimbursed if prescribed by the GP. So referral to specialist consultation is mainly done by GP but the initial prescription of antidementia drugs is restricted to specialists.

Assessment of covariates and mortality status

Demographic information on age, sex, educational level (primary level vs secondary level or at least high school), living condition (alone or not), and level of income (<760 euros vs 760-1500 euros or >1500 euros) was assessed.

Major medical comorbidities (depressive symptomatology, diabetes, myocardial infarction and stroke), antipsychotic treatment and clinical characteristics of dementia (etiology, behavioural troubles, cognitive and functional performances, cognitive and functional decline) were considered at the time of dementia diagnosis. Depressive symptomatology at dementia diagnosis was evaluated by the Center for Epidemiologic Studies Depression-Scale (CES-D) [22]; participants were classified as exhibiting a depressive symptomatology if they scored 17 and over for men, or 23 and over for women [23]. Diabetes at dementia diagnosis was defined if antidiabetic treatment was documented or if the participant self-reported diabetes. Myocardial infarction and stroke were defined as a history of events identified at any time prior to dementia diagnosis. The etiology of dementia (Alzheimer possible or probable versus other etiologies) was considered. Behavioural troubles were considered if at least one recent event (aggressiveness, wandering or hallucination) had occurred at the time of the dementia screening. As data on behavioural troubles are missing for 33 participants, an additional missing data category was created in order to keep these participants in multivariate analyses. Neuropsychological tests and assessment of functional abilities were conducted at each follow up. For cognition and functional evaluation, we considered the score at the visit when the dementia diagnosis was made and the decline before this visit. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as an index of global cognitive performance. Instrumental activities of daily living (IADL) were assessed by the French version of Lawton's scale.

Disability of four of the eight instrumental activities shown to be associated with cognitive performance was considered (telephone use, transportation, medication and domestic finances) [24]. A score (ranging from 4 to 15) was calculated by summing the grades of disability for these activities. For MMSE and IADL scores, decline before dementia diagnosis was the annual rate of evolution between the follow up when the diagnosis was made (T0) and the preceding follow up (T-1), over a mean period of 2.5 years. Mortality was tracked throughout each follow up, and the date of death was systematically confirmed up to the end of 2010 by the native city council or the participant's GP. In case of death we obtained information from GP or hospital records. A committee reviewed records to determine cause of death and main associated conditions, according to ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision) codes [25].

Study sample

We focused on incident dementia cases diagnosed at the 2 and 4-year follow-ups in order to have enough time tracking to study survival. Of the 289 incident dementia cases, 36 were excluded: 16 because of institutionalization at the time of dementia diagnosis, 12 because of missing data either for recourse to care (n=7) or vital status (n=5 including 2 without care recourse, 1 with recourse to GP and 2 with recourse to specialist), and 8 who lacked an evaluation prior to dementia diagnosis (preventing them from being considered true incident cases). Thus, our study sample constituted of 253 non institutionalized incident dementia cases.

Statistical Analyses

Factors potentially associated with indicator of care consultation for cognitive problem were analyzed applying chi-square tests, analysis of variance and Kruskal-Wallis test as appropriate. Demographic characteristics, medical comorbidities or clinical characteristics of dementia that could affect recourse to care or death were examined.

We used Kaplan Meier curves analysis to examine unadjusted survival patterns across the 3 groups of individuals' recourse to care.

We used Cox proportional hazard regression models to test the association between recourse to care and mortality. Survival time was calculated from the date of dementia diagnosis to the date of death or last contact. We constructed 4 subsequent models:

Model 1: Adjustment for age at dementia diagnosis, sex and center

Model 2: Model 1 + level of education, level of incomes, living condition

Model 3: Model 2 + etiology of dementia, comorbidities and behavioural troubles

Model 4: Model 3 + MMSE decline and IADL decline before diagnosis

Interactions between recourse to care and explanatory variables for survival were also systematically investigated. The assumption of proportionality was examined by testing interactions between survival time and each variable included in the final model.

We performed sensitivity analyses to explore the effect of assumptions about missing data on MMSE score and IADL score in Cox models by imputing mean or worse values for each variable.

Because educational level has been described as a determinant for both recourse to care [26] and survival [27],we explored a potential effect of educational level 1) by performing multivariate survival analyses stratified on the 3 educational levels; 2) by testing a term of interaction between educational level and recourse to care.

Lastly, we performed an additional analysis in order to investigate the influence of antidementia drug use on survival prognosis. We used Kaplan Meier curves analysis to compare unadjusted survival patterns by treatment use status and Cox proportional hazard regression models to test the association between antidementia drug use and mortality. We built the same hierarchical set of models as described above.

RESULTS

Population

About one third of the 253 incident demented individuals had not consulted a physician for cognitive problems (34.4%). Eighty six (34.0%) individuals had reported a cognitive problem only to their GP and 80 (31.6%) had consulted a specialist. Among the latter, 37 were treated with antidementia drugs (46.2%); among the 43 individuals not treated with antidementia drugs, 11.6% received anti-psychotic drugs, 27.9% anxiolytic drugs and 9.3% took psychostimulant. Recourse to care did not differ according to age, sex, level of incomes, living conditions, etiology of dementia, comorbidities and cognitive and functional scores at the time of diagnosis (Table 1). Participants who had consulted a specialist had a higher level of education than the others and also reported a behavioral problem more frequently. Recourse to specialist was associated with more severe functional decline before diagnosis but not with more severe cognitive decline.

Influence of recourse to care on survival

Mean duration of follow-up after incident dementia was 5.1 years (median: 5.6), during which 146 participants died. Among participants with no recourse to care, recourse to GP or recourse to specialist, respectively 38 (43.7%), 55 (63.9%) and 53 (66.2%) died. Survival curves revealed a worse survival for dementia participants with a recourse to GP or to specialist (Log Rank test = 0.02) (Figure 1).

The multivariate association between recourse to care and mortality is shown in table 2. After adjustment on age and sex (model 1), survival analyses resulted in a non significant trend for a worse survival for participants who had consulted a GP (HR=1.51, 95% CI 0.99-2.30, p =0.06) and significantly worse survival for participants who had consulted a specialist (HR=1.85, 95% CI 1.21-2.82, p =0.004) compared to those who did no complain to a physician. After successive adjustment for educational level, income level and living conditions (model 2), and etiology of dementia, comorbidities and behavioural troubles (model 3), the increased risk of death for participants who had complained to specialist was slightly reduced, and only borderline significant (HR=1.53, 95% CI 0.98-2.40, p=0.06). There was no significant increased risk for those who had complained only to GP (HR=1.42, 95% CI 0.91-2.18, p=0.11). Because medical consultation may have been sought owing to cognitive or functional concerns, cognitive and functional performance (data not shown) or cognitive and functional decline (model 4) were taken into account in survival analyses without modifying the main findings. Participants who complained to a specialist experienced a worse survival compared to participants who did not (HR=1.64, 95% CI 1.03-2.62, p=0.04) in the final model. There was a trend but no significant differential survival profile between participants who complained to their GP and those without any care recourse. In the final model, age at dementia diagnosis, high school or university level of education, other etiology of dementia than Alzheimer's disease, presence of diabetes and depressive symptoms and a higher MMSE decline were significant predictors of mortality (table 2).

Sensitivity analyses imputing missing values (with the mean values or the worst values) did not modify these findings (data not shown). None of the tested interactions between recourse to care and explanatory variables was statistically significant.

Stratified analyses on education level did not show any difference of survival profile owing to care across each educational level. Relative risks for participants who consulted their GP in the low, medium and high educational level strata were respectively 1.25, 1.44, and 1.02 (p-value

for global interaction = 0.98) and 1.04, 1.71 and 1.22 for participants who consulted a specialist (p-value for global interaction = 0.63).

Figure 2 shows the survival profiles of incident dementia participants by antidementia drug use and revealed an interaction according to time. This interaction with time was significant in the fully adjusted model (p-value for interaction<0.05; model 4), thus the assumption of proportional hazards was violated. Therefore, we restricted the analysis of survival to the first 3.5 years (before the curves inversion); results from the Cox model showed that antidementia drug use was not associated with mortality over this period (HR=1.77, 95%CI: 0.71-4.42, p=0.22; model 4).

The causes of death of the 146 dead participants according to care recourse are reported in Table 3, showing that dementia patients died from multiple reasons which were mainly not directly associated with the dementia process (10% for heart diseases, 12.3% for cancer).

DISCUSSION

In this population-based sample of incident dementia participants, we demonstrated that participants who consulted a specialist for their cognitive problems presented an overall poorer survival compared to those without cognitive complaints to a physician, even after adjustment on potential confounders.

Comparison with others studies

The World Alzheimer Report 2011 has recently highlighted the lack of studies on the topic of the benefits of screening and early diagnosis of dementia [9]. The authors concluded that "given the implausibility of conducting randomised controlled trials, carefully controlled analyses of observational data may provide the best obtainable evidence, and would certainly help to inform expert opinion" about early diagnosis. Nevertheless, although the need for longitudinal studies to provide evidence of the interest of early dementia care has been argued for more than a decade [28], no study has investigated the potential benefit of early care recourse for dementia on patient's prognosis in the "real life". In this direction, our study

represents a first step toward closing this gap in the literature. Few studies approached this issue but they were not based on population-based cohorts. The first one demonstrated across a French cohort of demented patients recruited in a memory clinic that the shorter the time between first symptoms and first specialized consultation, the longer the patients survived [29]. Nevertheless, the reliability of information about time of first symptoms onset is questionable. The second study concerned the analysis of patient's survival selected through dementia diagnoses in UK primary care registries [30]. The authors suggested that the worse survival of diagnosed dementia patients compared to those screened in population-based studies could be explained by a delayed access to care that could occur at the time of complications. Our findings may clarify these assumptions. Indeed, because only incident dementia cases were included in our analysis, the worse survival of those who had consulted a specialist can not be considered as the consequence of a late care access. This worse survival could be explained by factors affecting both recourse to care and survival. In our study, while access to care strongly depended on educational level, behavioural troubles and functional decline, successive adjustments did not modify our findings. However, it is noteworthy that while participants who had consulted a specialist experienced more functional decline, they had similar or even a lower mean annual decline on the MMSE. Two main explanations may be hypothesized. Firstly, early specialist consultation could be the consequence of a faster dementia progression that was not well captured by the MMSE. Secondly, it is possible that those with specialist recourse had greater burden of other health conditions that led to decline in IADL apart from the IADL decline due to dementia; although one can not exclude a difference on health conditions not assessed in our study, we did not observed any difference in chronic diseases assessed. Moreover, evidence exists that behaviour troubles can occur even at early dementia stages and some are strong predictors of higher mortality [31-34]. Thus, it is possible that some behavioural troubles, not systematically screened in our examination, have precipitated recourse to a specialist and lead to an increased risk of death. Lastly, in the early 2000s, dementia individuals were referred to the specialist for the diagnosis and for the initiation of treatment, but after that, the medical follow-up was mostly performed by general practitioners [35-36]. The absence of systematic specialist follow-ups, low partnerships between specialists and GP, and overall, the non integrated approach of dementia care could also explain the poorer prognosis of patients who had consulted a specialist. This issue was also postulated as a potential explanation for the failure of the PLASA study implemented in memory clinics [37]. We can assume that the situation has changed since the implementation of the recent French Alzheimer plan (2008-2012) [38].

Thus, in the future, it would be useful to replicate our study focusing on recent incident dementia cases in order to investigate if the national Alzheimer plan has brought some benefits.

Although many clinical outcomes are relevant for studying dementia prognosis, we decided to focus only on survival. Indeed, as the follow-up participation in population-based studies is based on a voluntary strategy, risks of refusal for being assessed increase with health deterioration; thus relevant outcomes such as cognitive and functional decline or quality of life are prone to missing data and could not be as a valid indicator as death. However, mechanisms by which cognitive impairment shortens survival are numerous and complex, including occurrence of delirium, exacerbation of pre-existent diseases, uncontrolled chronic conditions and falls [39]. These mechanisms occur all along the disease course and certainly are accentuated at late stages. Thus, we paid particular attention to the proportionality assumption in our models, by testing interactions between survival time and each variable included in the final model. Although the proportional hazards assumption was not violated, there was a non significant tendency for an interaction between recourse to care and time (p-value for global interaction = 0.07). To investigate this potential time effect further, we carried out time dependant Cox models by using 2 different periods (0 to 3.5 years and after 3.5 years). These analyses did not modify our main result, and even strengthened during the second period the worse prognosis observed for participants who had consulted a physician. Moreover, because influence of antidementia drug on Alzheimer's patients survival is controversial [18, 40-42], we investigated this issue; we failed to demonstrate any effect. Nevertheless, these latter findings should be interpreted with caution due to the small subsample of treated patients. Furthermore, we did not have any information on treatment compliance over time and one year persistence of antidementia drug has been described to be low for dementia patients with a newly initiation [43].

Strengths and limitations

Our study presents several strengths. First, the observational design allowed to explore under real-life conditions the effect of recourse to care on community dwelling dementia patients' survival by longitudinal data collected up to 8 years of follow-up. Second, as only new dementia cases were considered, the indicator of care recourse represents the physician's consultation at an early stage of the disease. Third, the population-based design allowed to investigate effect of care recourse on patients who are more representative of demented in the

general population than the highly selected patients recruited in medical settings. Finally, thanks to the large assessment of data in the 3C cohort and the longitudinal follow-up design with repeated evaluation of cognitive and functional status, we could adjust our analyses on several clinical and non clinical parameters documented as predictors of higher mortality in dementia. Some limitations must be discussed when interpreting our results. Indeed, we did not have access to GP's knowledge about subjects' cognitive status. As cognitive complaint studied was reported non-spontaneously in individualized interviews, it could differ from what was expressed and listened by GP's during the routine consultations. Nevertheless, GP's reluctance to assess cognitive performances especially for the oldest, potential confusion with "normal ageing" and the time consuming aspect of elderly clinical evaluations could also influence their awareness about cognitive troubles even when memory complaint had been spontaneously expressed [11, 28]. Another limitation is that the observational nature of our study did not allow to exclude the possibility that unmeasured confounders may have accounted for the findings. Despite adjustment on several potential confounders, other social or clinical characteristics of participants, not assessed at follow-ups, could interfere both on care recourse and survival. First, the assessment of the disease burden was restricted to stroke, diabetes, myocardial infarction and depressive symptoms. In addition, time dependant factors such as worsening of chronic diseases as evidenced by the various causes of death reported in our study, loss of social or emotional support may have affected the disease progression and are note easily assessable for such frail population [44].

In conclusion, our findings failed to demonstrate an improved survival for demented participants who had been referred to a specialist. The worse life expectancy observed in this group could be explained by suboptimal medical follow-up and by the presence of events that both precipitate consultations and influence survival prognosis. For participants who had only consulted their GP there was also a non-significant trend to a poorer survival.

Thus, our results does not support early recourse to care of dementia in the elderly population in order to increase survival; such a recourse could have a beneficial impact on other relevant outcomes such as institutionalization, quality of life or life expectancy without functional disability but it requires further clarifications. However, our findings are consistent with the view that an timely and integrated approach of care comprising care planning, regular home monitoring and collaborative care should be promoted for newly demented individuals as it is currently investigated in Netherlands [45].

Acknowlegments

The Three-City study is conducted under a partnership agreement between the *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen and Sanofi-Aventis. The *Fondation pour la Recherche Médicale* funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the *Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé*, MGEN, *Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France*, Ministry of Research-INSERM Programme "*Cohortes et collections de données biologiques*", *Agence Nationale de la Recherche* ANR PNRA 2006 and LongVie 2007, and the "*Fondation Plan Alzheimer*" (FCS 2009-2012).

REFERENCES

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

[2] Sternberg SA, Wolfson C, Baumgarten M. Undetected dementia in community-dwelling older people: the Canadian Study of Health and Aging. J Am Geriatr Soc. 2000 Nov;48(11):1430-4.

[3] Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2964-8.

[4] Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2003 Jun 3;138(11):927-37.

[5] Swanwick GR, Coen RF, Maguire CP, Kirby M, Walsh JB, O'Neill D, et al. The association between demographic factors, disease severity and the duration of symptoms at clinical presentation in elderly people with dementia. Age Ageing. 1999 May;28(3):295-9.

[6] Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Masaki KH, Murdaugh C, Trockman C, et al. Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1997 Mar 12;277(10):800-5.

[7] Bond J, Graham N, Padovani A, Mackell J, Knox S, Atkinson J. Screening for cognitive impairment, Alzheimer's disease and other dementias: opinions of European caregivers, payors, physicians and the general public. J Nutr Health Aging. 2010 Aug;14(7):558-62.

[8] Meeuwsen EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC, Goluke-Willemse GA, De Leest BJ, Van Raak FH, et al. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. BMJ. 2012;344:e3086.

[9] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. Available at wwwalzcouk/worldreport2011.

[10] Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, Rasmussen ML, Keiding N, Rishoj S, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). BMJ. 2012;345:e4693.

[11] Hansen EC, Hughes C, Routley G, Robinson AL. General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: factors impacting on early diagnosis. Soc Sci Med. 2008 Dec;67(11):1776-83.

[12] Iliffe S, Wilcock J, Haworth D. Obstacles to shared care for patients with dementia: a qualitative study. Fam Pract. 2006 Jun;23(3):353-62.

[13] Johnson H, Bouman WP, Pinner G. On telling the truth in Alzheimer's disease: a pilot study of current practice and attitudes. Int Psychogeriatr. 2000 Jun;12(2):221-9.

[14] Turner S, Iliffe S, Downs M, Wilcock J, Bryans M, Levin E, et al. General practitioners' knowledge, confidence and attitudes in the diagnosis and management of dementia. Age Ageing. 2004 Sep;33(5):461-7.

[15] Brayne C, Fox C, Boustani M. Dementia screening in primary care: is it time? JAMA. 2007 Nov 28;298(20):2409-11.

[16] Tinetti ME, Studenski SA. Comparative effectiveness research and patients with multiple chronic conditions. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2478-81.

[17] Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(6):439-45.

[18] Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. Alzheimers Res Ther. 2012 May 17;4(3):16.

[19] Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. 2003 Nov-Dec;22(6):316-25.

[20] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV). Washington, APA, 1994.

[21] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984 Jul;34(7):939-44.

[22] Radloff L.S. The CES-D scale : A self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas. 1977;1:385-401.

[23] Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D. (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. (French version of the CES-D. Description and translation from the self-assessment scale). Psychiatr Psychobiol. 1989;4:163-6 (in French).

[24] Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Rouch I, Letenneur L, Dartigues JF. Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1999 Sep;54(5):P293-303.

[25] Alperovitch A, Bertrand M, Jougla E, Vidal JS, Ducimetiere P, Helmer C, et al. Do we really know the cause of death of the very old? Comparison between official mortality statistics and cohort study classification. Eur J Epidemiol. 2009;24(11):669-75.

[26] Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, et al. 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.

[27] Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. Ann Neurol. 1995 May;37(5):590-5.

[28] Knopman D, Donohue JA, Gutterman EM. Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. J Am Geriatr Soc. 2000 Mar;48(3):300-4.

[29] Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Feb;80(2):133-9.

[30] Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. BMJ. 2010;341:c3584.

[31] Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med. 2004 Apr 6;140(7):501-9.

[32] Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, et al. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. Neuroepidemiology. 2006;26(2):68-75.

[33] Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999 Oct;56(10):1266-72.

[34] Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Calvo-Perxas L, Garre-Olmo J. Psychosis of Alzheimer Disease: Prevalence, Incidence, Persistence, Risk Factors, and Mortality. Am J Geriatr Psychiatry. 2012 Sep 19.

[35] Dartigues JF, Douet C, Rey M, Sencey M, Pigeon M, Sardin F, et al. [Prescription of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease in France in 2000-2001: an assessment of compliance with national guidelines for diagnosis and follow-up]. Rev Neurol (Paris). 2005 Oct;161(10):957-62.

[36] Hein C, Sourdet S, Piau A, Villars H, Nourhashemi F, Vellas B. [Key points of the follow-up plan in the care of Alzheimer's disease patients]. Rev Med Interne. 2011 Mar;32(3):154-8.

[37] Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Giraudeau B, Cantet C, Coley N, et al. Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study). BMJ. 2010;340:c2466.

[38] Pimouguet C, Bassi V, Somme D, Lavallart B, Helmer C, Dartigues JF. The 2008-2012 French Alzheimer plan: a unique opportunity for improving integrated care for dementia. J Alzheimers Dis. 2013 Jan 1;34(1):307-14.

[39] Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. Ann Intern Med. 2011 Sep 6;155(5):300-8.

[40] Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2013 Nov;9(6):733-40.

[41] Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Mar;72(3):310-4.

[42] Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Jun;80(6):600-7.

[43] Pariente A, Pinet M, Moride Y, Merliere Y, Moore N, Fourrier-Reglat A. Factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Jul;19(7):680-6.

[44] Norton MC, Piercy KW, Rabins PV, Green RC, Breitner JC, Ostbye T, et al. Caregiver-recipient closeness and symptom progression in Alzheimer disease. The Cache County Dementia Progression Study. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2009 Sep;64(5):560-8.

[45] van den Dungen P, Moll van Charante EP, van Marwijk HW, van der Horst HE, van de Ven PM, van Hout HP. Case-finding of dementia in general practice and effects of subsequent collaborative care; design of a cluster RCT. BMC Public Health. 2012 Aug 4;12(1):609.

Table 1: Main socio-demographic and medical characteristics associated with recourse to care. The Three-City Study

	No consultation (n=87)	Primary care consultation (n=86)	Secondary care consultation (n=80)	Global P-value
Age, mean (SD)	79.67 (5.95)	80.14 (5.21)	78.79 (5.54)	0.29
Women, n (%)	52 (59.77)	44 (51.16)	46 (57.50)	0.50
Educational level, n (%)				0.007
- *primary level*	40 (45.98)	42 (48.84)	23 (28.75)	
- *secondary level*	24 (27.59)	21 (24.42)	17 (21.25)	
- *high school or university*	23 (26.43)	23 (26.74)	40 (50.00)	
Level of incomes, n (%)				0.31
<760 euros	11(12.64)	11 (12.79)	5 (6.25)	
760 – 1500 euros	47 (54.03)	49 (56.98)	42 (52.50)	
> 1500 euros	18 (20.69)	18 (20.93)	27 (33.75)	
missing data, no answer	11 (12.64)	8 (9.30)	6 (7.50)	
Living conditions, n (%)				0.22
- *living alone*	39 (44.83)	38 (44.19)	26 (32.91)	
- *living with other persons*	48 (55.17)	48 (55.81)	53 (67.09)	
Alzheimer dementia, n (%)	62 (71.26)	55 (63.95)	47 (58.75)	0.23
Antipsychotic treatment, n (%)	4 (4.60)	2 (2.33)	6 (7.50)	0.30
Diabetes, n (%)	11 (12.6)	10 (11.63)	7 (8.86)	0.73
Myocardial infarction, n (%)	7 (8.05)	7 (8.14)	5 (6.33)	0.89
Stroke, n (%)	4 (4.60)	3 (3.49)	5 (6.33)	0.69
Depressive symptomatology, n (%) [Ɣ]	21 (24.14)	19 (22.09)	20 (25.00)	0.88
Behavioral troubles, n (%) [ƔƔ]	13 (14.94)	13 (15.12)	24 (30.00)	0.03
Mean MMSE score (SD) [ƔƔƔ]	22.19 (2.97)	22.52 (2.65)	23.07 (3.07)	0.14
Mean annual MMSE decline (SD) [ƔƔƔƔ]	1.82 (1.59)	1.73 (1.59)	1.47 (1.67)	0.36
Mean IADL score (SD) [Ŧ]	5.74 (2.50)	5.88 (2.37)	6.50 (2.77)	0.13
Mean annual IADL decline (SD) [ŦŦ]	0.43 (1.10)	0.66 (1.05)	0.98 (1.21)	0.008

[Ɣ] missing data for 14 subjects (4 participants with no recourse to care, 4 participants with complaint to GP, 6 participants with complaint to specialist)

[ƔƔ] missing data for 33 subjects (14 participants with no recourse to care, 10 participants with complaint to GP, 9 participants with complaint to specialist)

[ƔƔƔ] missing data for 1 subject (1 participant with complaint to GP)

[ƔƔƔƔ] missing data for 2 subjects (1 participant with complaint to GP, 1 participant with complaint to specialist)

[Ŧ] missing data for 7 subjects (2 participants with no recourse to care, 3 participants with complaint to GP, 2 participants with complaint to specialist)

[ŦŦ] missing data for 10 subjects (2 participants with no recourse to care, 4 participants with complaint to GP, 4 participants with complaint to specialist)

Table 2: Multivariate association between recourse to care and mortality among 253 incident dementia cases of the Three-City Study (2001-2006)

	Model 1 (n=253➔146 deaths)		Model 2 (n=252➔145 deaths)		Model 3 (n=252➔ 145 deaths)		Model 4 (n=242➔138 deaths)	
	Hazard Ratio (95% CI)	P value	Hazard Ratio (95% CI)	P value	Hazard Ratio (95% CI)	P value	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Initial Complaint (ref=no recourse to physician)								
to GP	1.51 (0.99-2.30)	0.06	1.55 (1.01-2.37)	0.06	1.42 (0.91-2.18)	0.11	1.46 (0.93-2.29)	0.10
to specialist	1.85 (1.21-2.82)	0.004	1.71 (1.10-2.65)	0.02	1.53 (0.98-2.40)	0.06	1.64 (1.03-2.62)	0.04
Age of dementia onset	1.06 (1.02-1.09)	<0.001	1.06 (1.02-1.09)	<0.001	1.06 (1.02-1.09)	0.001	1.04 (0.10-1.08)	0.01
Women	0.60 (0.43-0.83)	0.002	0.61 (0.42-0.90)	0.01	0.68 (0.46-1.02)	0.06	0.68 (0.46-1.02)	0.06
Educational level (ref=primary level)								
Secondary level			1.63 (1.05-2.54)	0.03	1.51 (0.97-2.36)	0.07	1.42 (0.89-2.28)	0.14
High school or university			1.74 (1.13-2.67)	0.01	1.66 (1.07-2.58)	0.02	1.62 (1.02-2.56)	0.04
Level of incomes (ref=<760 euros)								
760 – 1500 euros			0.80 (0.45-1.44)	0.46	0.81 (0.44-1.47)	0.49	0.79 (0.42-1.46)	0.45
> 1500 euros			0.82 (0.42-1.60)	0.57	0.91 (0.47-1.79)	0.79	0.89 (0.44-1.78)	0.74
Living with other persons (ref=living alone)			0.89 (0.60-1.34)	0.59	0.94 (0.62-1.41)	0.75	0.89 (0.58-1.34)	0.57
Other etiologies than Alzheimer's Disease (ref=Alzheimer's disease)					1.83 (1.25-2.66)	0.002	1.56 (1.04-2.32)	0.03
Diabetes					1.68 (1.01-2.80)	0.05	1.77 (1.03-3.05)	0.04
Myocardial infarction					1.32 (0.69-2.53)	0.40	1.22 (0.60-2.47)	0.58
Stroke					1.26 (0.56-2.82)	0.57	1.20 (0.52-2.76)	0.67
Depressive symptomatology					1.43 (0.96-2.11)	0.08	1.55 (1.04-2.30)	0.03
Behavioral troubles					1.30 (0.84-1.99)	0.24	1.38 (0.81-2.17)	0.16
MMSE decline							1.23 (1.10-1.37)	<0.001
IADL decline							1.08 (0.92-2.27)	0.37

Model 1: Multivariate analysis adjusted by age of dementia onset, sex and center
Model 2: Model 1 + adjustment for educational level, level of incomes, living conditions
Model 3: Model 2 + adjustment for etiology of dementia, history of myocardial infarction, stroke, diabetes, depression and behavioural troubles
Model 4: Model 3 + adjustment for IADL decline and MMSE decline

Table 3: Cause of death according to care recourse

Cause of death	No consultation (n= 38 deaths)	Primary care consultation (n= 55 deaths)	Secondary care consultation (n=53 deaths)	Total group (n= 146 deaths)
Cachexia, n (%)	1 (2.63)	5 (9.09)	6 (11.32)	12 (8.22)
Dementia, n (%)	1 (2.63)	2 (3.63)	4 (7.55)	7 (4.79)
Heart disease, n (%)	5 (13.16)	3 (5.45)	6 (11.32)	14 (9.59)
Cerebro-vascular disease, n (%)	2 (5.26)	2 (3.63)	1 (1.89)	5 (3.42)
Cancer, n (%)	4 (10.52)	7 (12.72)	7 (13.21)	18 (12.33)
Renal diseases or failure, n (%)	1 (2.63)	0 (0)	3 (5.66)	4 (2.74)
Traumas, n (%)	2 (5.26)	2 (3.63)	0 (0)	4 (2.74)
Respiratory disease, n (%)	4 (10.52)	4 (7.27)	7 (13.21)	15 (10.27)
Parkinson disease, n (%)	0 (0)	2 (3.63)	0 (0)	2 (1.37)
Infection, n (%)	0 (0)	3 (5.45)	4 (7.55)	7 (4.79)
Other cause, n (%)	6 (15.79)	9 (16.36)	6 (11.32)	21 (14.38)
No information, n (%)	12 (31.58)	16 (29.09)	9 (16.98)	37 (25.34)

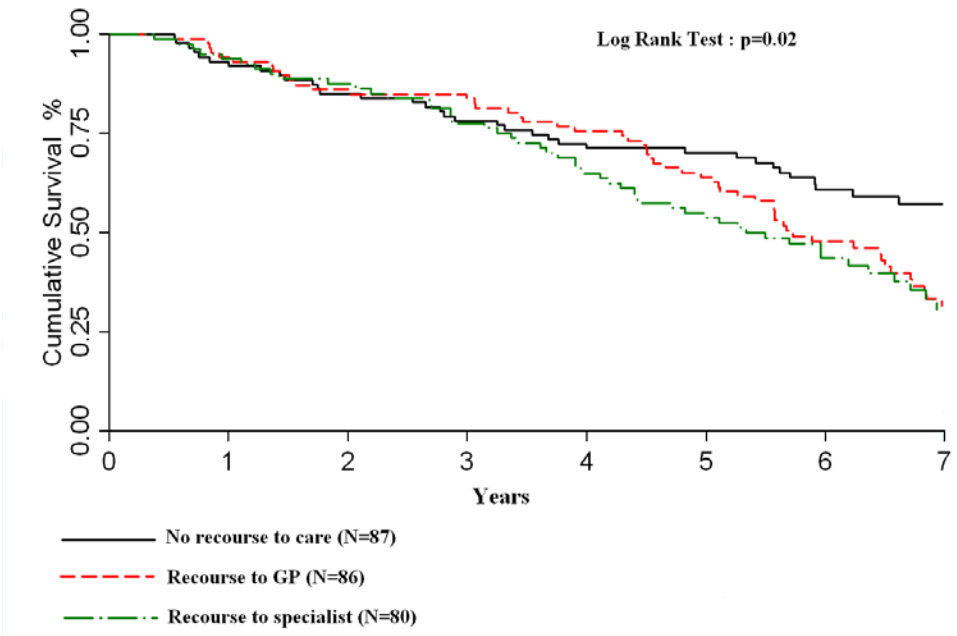


Figure 1
Kaplan-Meier curves comparing survival of incident dementia participants from the time of diagnosis according to their recourse to care.

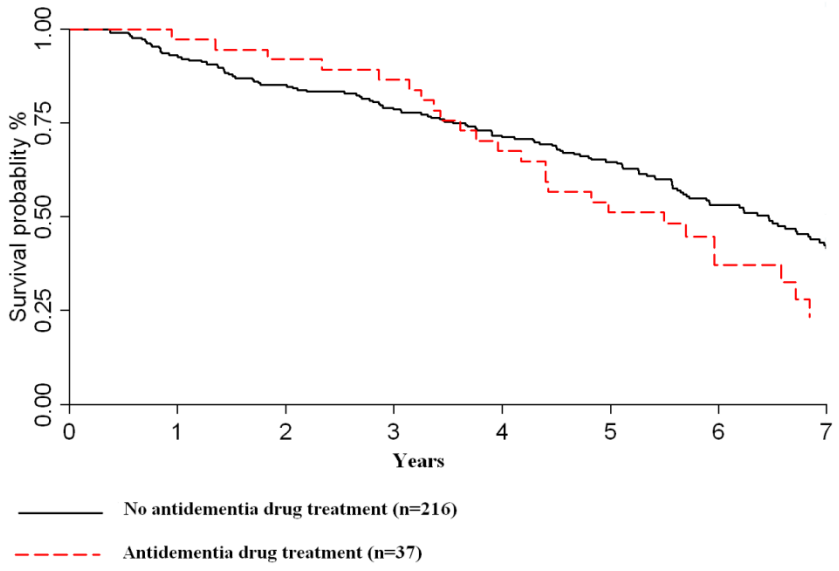


Figure 2
Kaplan-Meier curves comparing survival of incident dementia participants from the time of diagnosis according to their antidementia drug use status

5.2.4. Discussion

Dans ce travail, nous avons montré que les sujets ayant un recours aux soins précoces auprès d'un spécialiste étaient plus à risque de décès au cours du suivi. Par contre, il n'y avait pas de sur-risque pour les sujets ayant un recours aux soins précoces en médecine générale.

Plusieurs explications peuvent être avancées. La première est que les sujets se plaignant à un spécialiste ont une maladie plus agressive que les autres. Malgré les multiples ajustements sur les différents facteurs de confusion, il est possible que nous n'arrivions pas à capter correctement cette caractéristique de la maladie. A ce stade, seul un essai clinique randomisé permettrait d'avoir un meilleur niveau de preuve d'une efficacité ou d'un effet délétère. Ainsi en prenant comme exemple les troubles du comportement, il a été montré dans la littérature que ces troubles étaient des facteurs de mauvais pronostiques sur la survie [48, 123]. De plus, ils sont certainement aussi associés aux recours aux soins, notamment spécialisés. Les sujets ayant des troubles du comportement importants vont nécessiter une prise en charge, tandis que des sujets sans ces troubles pourront être plus facilement gérés par l'entourage ou par le médecin traitant seulement. Dans ce travail, nous avons ajusté sur les troubles du comportement rapportés à la psychologue. Toutefois, dans le questionnaire de l'étude 3C, seulement trois troubles du comportement étaient collectés : l'agitation, la présence d'hallucinations et les fugues. Pourtant, d'autres troubles du comportement comme la désinhibition, la présence d'idées délirantes peuvent survenir dans le processus démentiel, mais n'ont pas pu être pris en compte dans nos analyses. La deuxième explication possible est que nous n'avons pris en compte que certaines comorbidités (une symptomatologie dépressive, un diabète, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC). Or il existe d'autres maladies qui ont un impact important sur la survie des personnes âgées telles que le cancer, les maladies respiratoires ou d'autres maladies cardiaques que celles prisent en compte dans le questionnaire de l'étude 3C [124].

Une troisième explication possible est un réel effet délétère de la consultation auprès d'un spécialiste. En effet, une fois le diagnostic de démence posé, il a été montré que les personnes démentes ont tendance à perdre plus rapidement leurs réseaux sociaux avec un risque élevé d'isolement et de solitude [125]. Or le risque de décès est plus important chez les personnes ayant un faible réseau social et qui sont socialement isolées [126, 127]. De plus, la prise en charge des autres comorbidités peut être modifiée une fois le diagnostic de démence posé. En prenant comme exemple, le cancer, cinq études dans la littérature se sont intéressées à la prise en charge du cancer chez des patients atteints de démence [128-132]. Toutes ces études

montrent que quelle que soit sa localisation, chez les patients déments, le cancer est découvert plus fréquemment fortuitement [131], diagnostiqué à un stade plus tardif ou inconnu [128-130, 132], moins fréquemment traité [128-130] et la mortalité est plus importante chez ces patients [128, 132].

Concernant les sujets qui ont rapporté des troubles cognitifs seulement à leur médecin généraliste, nous n'avons pas montré d'association avec la survie. Une des explications possibles est que devant la reluctance des médecins généralistes à prendre en charge la démence chez les patients, devant la présence de troubles cognitifs, la prise en charge reste la même que pour les patients sans troubles cognitifs : limitée aux autres maladies. En conséquence, nous n'observons pas d'effet de la consultation auprès d'un médecin généraliste sur la survie.

5.2.5. Conclusion et perspectives

Nous avons montré dans ce travail qu'il existait une association inattendue entre le recours aux soins précoces auprès d'un spécialiste et la survie. Mais il existe des limites dans ce travail notamment concernant le recueil des troubles du comportement pouvant nous faire douter de la validité de nos résultats. Le projet COGICARE (projet ANR) qui a été mis en place sur les centres de Bordeaux et Montpellier de la cohorte 3C, devrait permettre de mieux prendre en compte les troubles du comportement et leur impact sur la survie. En effet ce projet comprend un suivi tous les six mois sur 18 mois de près de 150 cas incidents de démence survenus aux suivis T7 et T10, avec une évaluation standardisée des troubles du comportement, basée sur l'inventaire neuropsychiatrique (Neuropsychiatric Inventory : NPI). L'étude COGICARE devrait aussi nous permettre de travailler sur d'autres évènements tels que la qualité de vie, l'institutionnalisation ou l'espérance de vie sans incapacité sévère.

5.3. Travail complémentaire

Notre travail sur l'association entre un recours aux soins précoces et la survie nous a permis de mettre en évidence que dans les trois ou quatre premières années de vie avec la maladie, quel que soit le recours aux soins, le risque de décès est équivalent. Et c'est après cette période que le risque de décès est augmenté chez les sujets ayant recours à un spécialiste. Nous pouvons faire comme hypothèse que les causes de décès dans les premières années de la démence sont des causes de décès indépendantes de la démence et donc difficile à prédire à partir de facteurs pronostiques liés à la démence. Par contre, une fois ces premières années passées, chez les sujets ayant recours à un spécialiste, la maladie est plus grave, plus agressive entrainant une augmentation du risque de décès. Les causes de décès sont alors probablement davantage liées à la démence, la mortalité est alors plus facile à prédire. Selon cette hypothèse, il est plus difficile de prédire le décès chez les sujets déments de l'étude 3C étant donné que ces sujets sont diagnostiqués plus précocement que dans l'étude Paquid. Ainsi la durée pendant laquelle les décès ne sont pas liés à la démence est surement plus importante.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié d'une part si les causes de décès dans les trois premières années après le diagnostic de démence étaient majoritairement indépendantes de la démence et si les causes de décès étaient liées à la démence après ces trois ans.

D'autre part , nous avons étudié si le risque de décès entre les sujets déments et non déments était différent entre ces deux périodes en faisant comme hypothèse que si les décès dans les trois premières années après le diagnostic de démence n'étaient pas liés à la démence alors le risque de décès entre les sujets déments et non déments ne serait pas différent. Après trois ans, il existerait par contre un sur-risque de décès chez les sujets déments.

Le premier objectif de ce travail complémentaire était d'étudier les causes de décès selon la durée de suivi après le diagnostic de démence.

Le deuxième objectif était d'étudier le risque de décès entre les sujets déments et non déments selon la durée de suivi après le diagnostic de démence.

5.3.1. Méthodes

5.3.1.1. Population étudiée

Ont été inclus les cas incidents de la cohorte Paquid survenus entre T1 et T20 et ayant été vus à la visite précédant la visite de diagnostic.

Pour étudier le risque de décès selon le diagnostic de démence, des témoins vus à la même visite que la visite de diagnostic du cas et appariés sur le sexe et l'âge ont été sélectionnés.

5.3.1.2. Causes de décès

Dans la cohorte Paquid, les causes de décès sont codées à partir de deux sources :

- Les données du CepiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès). Le CépiDc produit annuellement les statistiques des causes médicales de décès en France (540 000 décès par an). Les causes de décès sont classées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM) version 9 ou 10 selon l'année du décès. Quatre variables sont disponibles : une cause de décès principale et trois autres causes de décès. Dans le cadre de la cohorte Paquid, une demande a été faite auprès du CepiDC en 2003 (pour les décès survenus depuis le début de la cohorte Paquid jusqu'en 2003).
- D'une recherche active des causes de décès réalisée dans le cadre de l'étude Paquid. Elle est réalisée soit auprès du médecin traitant du sujet, des institutions si le sujet vivait en institution au moment de son décès soit auprès de l'hôpital où a eu lieu le décès. Un interne de santé publique code ensuite le décès principal de manière standardisée selon un code propre à l'étude.

Deux cliniciens (un neurologue et un gériatre) ont, de manière indépendante, classifié les causes de décès comme étant : liées à la démence, non liées à la démence ou indéterminables (« ne sait pas »). Un troisième clinicien (neurologue) a été chargé de départager les causes de décès discordantes.

Si pour un sujet décédé, au moins une des causes de décès était liée à la démence, le décès était considéré comme lié à la démence.

5.3.1.3. Analyses statistiques

Causes de décès

Une première analyse a permis de comparer les causes de décès selon leur lien avec la démence sur deux périodes (décès dans les trois premières années après le diagnostic de démence / décès à trois ans ou plus après le diagnostic de démence) par un test du Chi-2.
Deux analyses de sensibilité ont été ensuite réalisées. La première imputait tous les décès codés « ne sait pas » par les cliniciens comme liés à la démence et la deuxième imputait tous les décès codés « ne sait pas » par les cliniciens comme non liés à la démence.

Risque de décès selon le diagnostic de démence

Les courbes de survie ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meir selon le statut de démence.

Deux analyses par régression logistique conditionnelle ont été réalisées, suivies d'une analyse de survie par un modèle de Cox.

1) Dans la première analyse, la variable dépendante était la survenue d'un décès dans les trois ans.

La variable d'intérêt principal était la présence ou non d'une démence

Les variables d'ajustement étaient

- Le score au MMSE dichotomisé au seuil de 18 (≥ 18)
- Le niveau d'études : pas d'études ou pas d'obtention d'un diplôme validant la fin du primaire versus niveau d'études supérieur
- L'incapacité aux IADL de Lawton : pour chaque activité (téléphone, courses, budget, médicaments), le sujet était considéré sans incapacité s'il était capable de réaliser l'activité au plus haut niveau de performance (codé 0) ; sinon il était considéré en incapacité (codé 1).
- L'incapacité aux BADL de Katz : un sujet était considéré en incapacité s'il présentait une incapacité à au moins une des cinq activités de l'échelle

2) Dans la deuxième analyse, la variable dépendante était la survenue d'un décès sur l'ensemble du suivi.

Nous avons utilisé la même variable principale et les mêmes variables d'ajustement que dans l'analyse précédente.

3) Nous avons ensuite étudié la survenue du décès à partir d'un modèle de Cox, avec toujours la démence comme variable d'intérêt principal ajustée sur les mêmes variables. Nous avons étudié la proportionnalité des risques à partir des résidus de Schoenfeld [133, 134].

Les résidus de Schoenfeld sont calculés et reportés pour un évènement au cours du temps et pour une covariable. Ils représentent la différence entre la valeur observée de la covariable et sa valeur si les hypothèses du modèle sont respectées. Sous l'hypothèse de proportionnalité

des risques, les résidus sont indépendants du temps et devraient donc être constants dans le temps. Il est ainsi possible de représenter les résidus au cours du temps et de tracer la droite de régression linéaire passant par ces points. On teste ensuite si la pente de cette courbe est significativement différente de zéro. Si la pente de la courbe est supérieure à zéro, on en déduit que le risque relatif (RR) augmente au cours du temps, alors que si la pente est inférieure à zéro, on en déduit que le RR diminue au cours du temps. Ce test permet uniquement de vérifier s'il existe une relation linéaire avec le temps. Une visualisation par méthode graphique est donc essentielle afin de s'assurer que cette relation ne suit pas d'autres formes non linéaires (quadratique, logarithmique…).

Les résidus de Schoenfeld ont été calculés et représentés en fonction du temps avec leur intervalle de confiance à 95 % à l'aide du logiciel R. Le reste des analyses a été réalisé sous le logiciel SAS version 9.2.

5.3.2. Résultats

Causes de décès

Entre T1 et T20, 592 cas incidents de démence ont été diagnostiqués et vus à la visite précédant la visite de diagnostic. Au suivi à 22 ans (T22), 516 (87,2 %) de ces sujets étaient décédés. En annexe 1 se trouve

- les causes de décès codées dans le cadre de l'étude Paquid : 374 causes de décès

Dans l'étude Paquid, la cause de décès peut être codée comme due à :

  - des troubles mentaux
  - des maladies du système nerveux
  - des maladies cérébrovasculaires
  - des autres maladies de l'appareil respiratoire
  - des symptômes, signes et états morbides mal définis
  - ayant un codage non défini

Pour ces codes, une recherche d'une cause de décès plus précise dans les dossiers des patients a été réalisée, ces causes de décès pouvant être liées à une démence

- les causes de décès identifiées à partir du CepiDC
  - 195 causes de décès principales
  - 85 causes de décès en deuxième cause de décès
  - 85 causes de décès en troisième cause de décès

- 85 causes de décès en quatrième cause de décès

Pour tous les sujets décédés, au moins une cause de décès était identifiée.

Après la classification par les cliniciens : 228 décès (44,2 %) étaient non liés à la démence, 138 décès (26,7 %) étaient liés à la démence et 150 (29,1 %) étaient classés dans la catégorie « ne sait pas ».

Durant les trois premières années après le diagnostic de la démence : 41,4 % des décès étaient non liés à la démence, 29,7 % étaient liés à la démence et 23,9 % étaient classés dans la catégorie « ne sait pas », la différence était significative (tableau 1) .

Tableau 1 : association entre le délai de survenue du décès et la cause du décès. Cas incidents de démence de la cohorte Paquid (n = 592).

	Décès < 3 ans	Décès ≥ 3 ans	
	N (%)	N (%)	p-value
Décès non liés à la démence	86 (41,4)	122 (58,6)	0,003
Décès liés à la démence	41 (29,7)	97 (70,3)	
Cause de décès : « Ne sait pas »	28 (23,9)	89 (76,1)	

Lors des analyses de sensibilité, en considérant toutes les causes de décès « ne sait pas » comme non liées à la démence, durant les trois premières années après le diagnostic de démence : 35,1 % des décès étaient non liés à la démence et 29,7 % des décès étaient liés à la démence, la différence était non significative (p = 0,26).

En considérant toutes les causes de décès « ne sait pas » comme liées à la démence, durant les trois premières années après le diagnostic de démence : 41,4 % des décès étaient non liés à la démence et 27,1 % des décès étaient liés à la démence, la différence était significative (p = 0,001).

Risque de décès selon la présence d'une démence

Entre T1 et T20, 592 cas incidents de démence ont été diagnostiqués, 592 témoins ont été appariés sur la visite de diagnostic, le sexe et l'âge. Les caractéristiques au moment de la visite de diagnostic (ou de la visite de l'appariement pour les témoins) sont présentés dans le tableau 2. Les cas étaient initialement plus dépendants aux IADL et aux BADL et présentaient logiquement de plus faibles performances au MMSE (18,4 (5,9) versus 26,1 (3,2).

Tableau 2 : Description des sujets au moment du diagnostic de démence ou au moment de la visite d'appariement (n, (%)).Cas incidents de démence (n = 592) et témoins appariés sur l'âge, le sexe et la visite de diagnostic (n = 592) de la cohorte Paquid.

	Cas incidents de démence	Témoins	p-value
Sexe féminin	404 (50,0)	404 (50,0)	
Âge moyen (écart type)	86,4 (5,9)	86,4 (5,8)	
Haut niveau d'études*	362 (61,2)	435(73,5)	<0,0001
Type de démence			
MA probable / MA possible / Démence mixte	470 (79,4)		
Démence vasculaire	62 (10,5)		
DP / DCL / Autres	60 (10,1)		
Situation familiale : couples	190 (32,2)	179 (30,2)	0,46
Données manquantes	*2*	*0*	
Incapacité aux 4 IADL			<0,0001
Aucune	42 (7,3)	233 (39,6)	
1 item	59 (10,2)	152 (25,8)	
2 items	76 (13,2)	84 (14,3)	
3 items	113 (19,5)	65 (11,0)	
4 items	288 (49,8)	55 (9,3)	
Données manquantes	*15*	*5*	
Incapacité à Katz	240 (41,2)	65 (11,0)	<0,0001
Données manquantes	*9*	*4*	
Score moyen au MMSE (écart type)	18,4 (5,9)	26,1 (3,2)	<0,0001
Donnés manquantes	*17*	*21*	
Score au MMSE < 18	179 (31,1)	7 (1,2)	<0,0001
Donnés manquantes	*17*	*21*	

* Niveau primaire validé

Comme présenté figure 9, la courbe de Kaplan Meier et le test de log-rank associé (p <0,0001) mettent en évidence que le risque de décès au cours du suivi était plus important pour les sujets déments par rapport aux témoins.

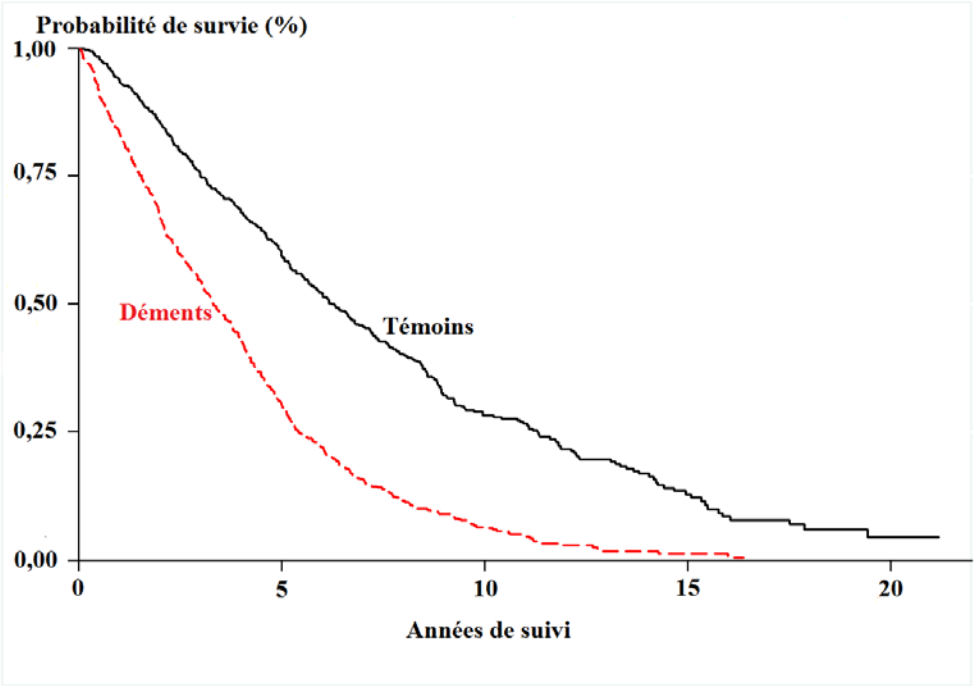


Figure 11 : Probabilité de survie au cours du suivi selon la présence ou non d'une démence. Cas incidents de démence (n = 592) et témoins appariés sur l'âge, le sexe et la visite de diagnostic (n = 592) de la cohorte Paquid.

En analyse univariée, le risque de décès dans les trois ans après le diagnostic de démence était significativement augmenté pour les sujets déments (OR = 2,72 IC95% = [2,07-3,59], p <0,0001). Ce sur-risque restait significatif une fois ajusté sur le score au MMSE au moment du diagnostic, l'incapacité aux 4 IADL, la dépendance aux BADL et le niveau d'études (tableau 3).

Tableau 3 : Association entre le décès dans un délai inférieur à trois ans après le diagnostic de démence ou la visite d'appariement et la présence ou non d'une démence (régression logistique conditionnelle ajustée). Cas incidents de démence (n = 592) et témoins appariés sur l'âge, le sexe et la visite de diagnostic (n = 592) de la cohorte Paquid.

	OR	IC95 %	p-value
Démence	2,11	1,36-3,28	0,0008
Haut niveau d'étude*	1,50	0,92-2,45	0,11
Score au MMSE < 18	0,89	0,43-1,81	0,74
Incapacité aux IADL			0,10
1 activité	1,66	0,82-3,38	
2 activités	2,87	1,36-6,05	
3 activités	1,82	0,84-3,98	
4 activités	2,06	0,90-4,70	
Incapacité aux BADL	2,14	1,15-3,96	0,02

* Niveau primaire validé ou plus

Sur l'ensemble du suivi (tableau 4), le risque de décès pour les sujets déments était augmenté par rapport aux sujets non déments en analyse univariée (OR = 5,04 IC95% = [3,28-7,74], p < 0,0001) et en analyse multivariée (OR=3,13 IC95% = [1,50-6,52], p=0,002).

Tableau 4 : Association entre la survenue d'un décès sur l'ensemble du suivi et la présence ou non d'une démence (régression logistique conditionnelle ajustée). Cas incidents de démence (n = 592) et témoins appariés sur l'âge, le sexe et la visite de diagnostic (n = 592) de la cohorte Paquid.

	OR	IC95 %	p-value
Démence	3,13	1,50-6,52	0,002
Haut niveau d'étude*	0,83	0,36-1,88	0,65
Score au MMSE < 18	2,45	0,27-21,82	0,42
Incapacité aux IADL			0,58
1 activité	2,31	0,76-7,04	
2 activités	1,25	0,33-4,75	
3 activités	2,28	0,54-9,67	
4 activités	1,74	0,41-7,42	
Incapacité aux BADL	7,29	1,30-40,70	0,02

* Niveau primaire validé ou plus

Enfin, nous avons étudié la survenue d'un décès au cours du suivi selon la présence ou non d'une démence en analyse de survie en utilisant un modèle de Cox. Nous avons obtenu les résidus de Schoenfeld que nous avons représenté graphiquement en fonction du temps (figure 12). Nous avons ensuite tracé la droite de régression linéaire et testé si la pente de cette droite était significativement différente de zéro. Les résidus étaient indépendants du temps pour la démence. Le risque de décès selon la présence d'une démence ne variait pas au cours du suivi.

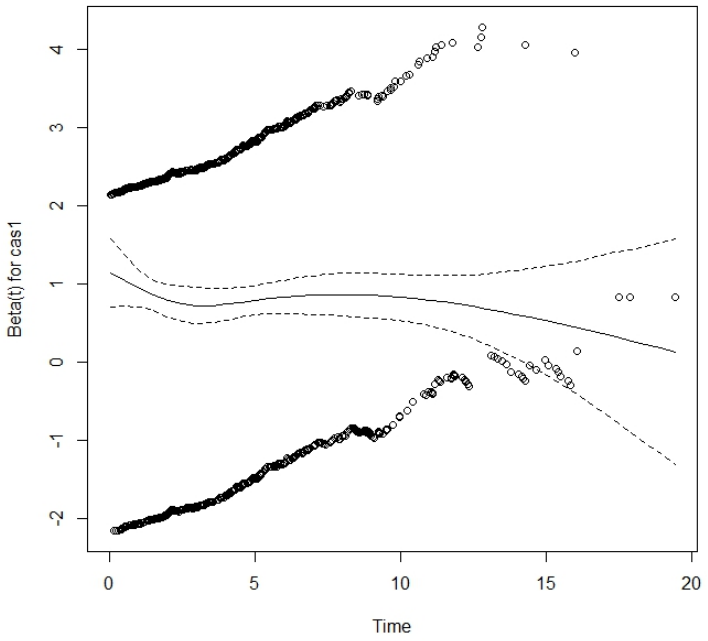


Figure 12 : Représentation des résidus de la variable démence au cours du temps, étude de la survie globale. Cas incidents de démence (n = 592) et témoins appariés sur l'âge, le sexe et la visite de diagnostic (n = 592) de la cohorte Paquid.

5.3.3. Discussion

Dans ce travail, nous avons montré d'une part que 40 % des décès non liés à la démence survenaient dans les trois premières années après le diagnostic de démence contre 30 % des décès liés à la démence. Toutefois, le nombre de décès classés dans la catégorie « ne sait pas » est particulièrement important puisqu'il représente 30 % de l'ensemble des décès. D'autre part, nous avons confirmé l'abondante littérature sur le sujet qui décrit que quelle que soit la période du suivi, les sujets déments étaient plus à risque de décès que les sujets non déments.

Cependant ce travail semble suggérer que les décès survenant en début de maladie sont plus souvent non liés à la démence et ceci de manière significative. Koopman et al. avaient ainsi montré chez des sujets déments institutionnalisés, que les patients survivant jusqu'à la phase finale de la maladie mourraient plus de cachexie ou de déshydratation que les autres [135]. En effet à un stade sévère de la maladie, les sujets atteints de démence sont alités, grabataires et plus vulnérables. Les décès sont alors la conséquence directe de la maladie et de la dépendance avec des difficultés pour s'alimenter et pour boire pouvant entrainer une cachexie ou une déshydratation, un terrain prédisposant à l'apparition d'autres symptômes ou maladies tels que des pneumopathies d'inhalation ou des escarres multiples. A un stade plus précoce de

la maladie, les causes de décès sont donc indépendantes de l'évolution de la maladie et le décès aurait aussi probablement eu lieu en absence de démence. Ces décès à court terme après le diagnostic sont donc difficiles à prédire notamment à partir de notre score pronostique. Ainsi la sensibilité de ce score est faible dans la cohorte 3C où les sujets sont diagnostiqués à un stade plus précoce de la maladie que dans la cohorte Paquid. Le délai pendant lequel les décès non liés à la démence est donc probablement plus important dans la cohorte 3C et probablement supérieur à 3 ans.

Concernant le risque de décès selon la présence ou non d'une démence, nos résultats confirment ceux de la littérature [17, 18, 71]. Les sujets déments ont un risque augmenté de décès comparé aux non déments. Mais, selon notre hypothèse, si les décès au début de la maladie ne sont pas (ou peu) liés à la démence et peuvent survenir même en son absence, le risque de décès entre les sujets déments et non déments sur les trois premières années de suivi n'aurait pas dû être différent, ce qui n'est pas le cas dans la cohorte Paquid. Une des explications possibles est que le délai de trois ans que nous avons choisi serait un délai trop long pour mettre cela en évidence. Mais en étudiant la survenue du décès au cours du suivi et les résidus de Schoenfeld, nous avons montré que l'hypothèse de proportionnalité des risques du modèle de Cox était vérifiée. Il n'y avait donc pas de différence de risque au cours du temps selon la présence ou non de la maladie. Le risque de décès est donc constant au cours du temps et cela ne confirme donc pas notre hypothèse de travail. Il est probable que la différence entre le nombre de décès non liés à la démence et ceux liés à la démence survenant en début de maladie n'est pas assez importante même si cette elle est significative.

Cependant, une des limites importantes de ce travail est le codage des causes de décès. En effet le codage propre à la cohorte Paquid est réalisé par des internes de santé publique et la fiabilité du codage (reproductibilité inter-observateur) peut donc différer selon les périodes de l'étude. Concernant les causes de décès obtenues auprès du CépiDC, elles sont recueillies à partir de deux documents : le certificat médical de décès et le bulletin d'Etat civil de décès. Or plusieurs études ont montré que le codage sur les certificats médicaux de décès n'étaient pas fiable en comparaison avec les résultats de l'autopsie [136, 137]. De plus, pour près d'un tiers des décès, les cliniciens n'ont pas pu déterminer de lien ou non avec la démence par manque de précision sur le libellé du décès (par exemple : mort de vieillesse ou arrêt cardiaque). Enfin, les analyses de sensibilité nous ont peu renseigné sur une possible association, étant donné qu'elles étaient significatives en cas d'imputation des décès « ne sait pas » comme

étant liés à la démence et non significatives en cas d'imputation des décès « ne sait pas » comme non liés à la démence. D'autres analyses réalisées après une nouvelle demande de l'ensemble des causes du décès de la cohorte auprès du CépiDc devront être réalisées.

En conclusion, il semble difficile de prédire le décès à partir de facteurs pronostiques exclusivement liés à la démence. D'autres évènements seraient également pertinents, dans le contexte de la démence, tels que l'institutionnalisation, les troubles du comportement, les capacités fonctionnelles, les facteurs psychosociaux ou l'état général du sujet. Malheureusement, les données relatives aux troubles du comportement ne sont pas suffisamment précises ni détaillées dans nos cohortes pour pouvoir travailler sur ces facteurs. En revanche nous disposons de données de bonne qualité sur d'autres facteurs importants comme les capacités fonctionnelles et leur évolution au cours du temps. Les capacités fonctionnelles représentent l'un des critères diagnostics de la maladie selon le DSM et un marqueur intéressant de sévérité et d'évolutivité du processus démentiel. Dans la suite des travaux de cette thèse, nous avons donc choisi de travailler plus particulièrement sur les capacités fonctionnelles. En effet, concernant l'institutionnalisation, nous pensons que cet évènement, comme la survie, ne dépend pas seulement de facteurs liés à la maladie mais aussi du contexte social, de l'entourage, etc…

6. PRONOSTIC DES CAPACITES FONCTIONNELLES

6.1. Revue de la littérature sur l'évolution des capacités fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer

6.1.1. Introduction

L'évolution des capacités fonctionnelles va conditionner les différentes aides dont aura besoin le patient au cours de la maladie jusqu'à son décès ainsi que sa possible institutionnalisation [138]. Connaitre l'évolution des capacités fonctionnelles des patients atteints de démence est un enjeu important pour les cliniciens. Cela peut leur permettre d'une part de planifier la prise en charge de leurs patients en mettant en place au fur et à mesure du suivi les aides nécessaires, mais aussi de répondre aux interrogations des patients et de leur famille au moment du diagnostic. L'incapacité fonctionnelle est associée à l'atteinte de deux principaux domaines : capacité à réaliser les activités de base de la vie quotidienne (BADL) et les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) [139]. Dans la démence, typiquement les IADL sont en général atteintes en premier puis progressivement les patients ont des difficultés à réaliser des activités de plus en plus basiques, comme réaliser le transfert lit-fauteuil ou porter les aliments à la bouche. Pour connaitre l'évolution des capacités fonctionnelles au cours du temps, des méta-analyses ont été réalisées dans la littérature à partir des données des essais thérapeutiques [140]. Toutefois, les critères de sélection très stricts de ces essais conduisent à la constitution d'échantillons de patients très sélectionnés et les résultats de ces méta-analyses ne permettent pas de connaitre l'histoire naturelle de l'évolution des capacités fonctionnelles dans le processus démentiel, incluant donc des sujets diagnostiqués ou non, traités ou non, ayant des comorbidités ou non, etc...

Les objectifs de cette revue de la littérature étaient :

- d'identifier les échelles et les indicateurs utilisés pour décrire l'évolution des capacités fonctionnelles dans la MA à partir de cohortes populationnelles et cliniques
- de décrire l'évolution des capacités fonctionnelles
- d'identifier les facteurs pronostiques du déclin fonctionnel

6.1.2. Méthodes

La recherche dans la littérature scientifique mondiale a été réalisée par une revue systématique des bases bibliographiques électroniques suivantes : Medline, Scopus et Web of Science entre janvier 1998 et mars 2012. Nous avons choisi de débuter la revue de la

littérature en 1998 car cette année correspond à l'introduction des inhibiteurs de la cholinestérase sur le marché et donc à un changement dans la manière de diagnostiquer la démence.

Les mots-clés utilisés se référaient à la démence (dementia), aux activités de la vie quotidienne (activities of daily living, instrumental activities of daily living, functional impairment) et à l'évolution de la maladie (prognosis ou disease progression).

Critères d'inclusion dans la revue de la littérature

- Publication en Anglais ou en Français
- Entre 1998 et juin 2013
- Cohorte en population ou cohorte clinique
- Patients MA ou sujets MA

Critères d'exclusion dans la revue de la littérature

- Schéma d'étude : essai clinique, essai clinique ouvert, revue de la littérature
- Autres étiologies de démence que la MA

6.1.3. Article (publié dans Journal of Alzheimer's Disease)

Natural history of functional decline in Alzheimer disease: a systematic review

Fleur Delva* [abc], Sophie. Auriacombe[c], Luc Letenneur[ab], Alexandra Foubert-Samier [abc], Alain Bredin[d], Anne Clementy[e], Chrystelle Latxague[f], Emmanuel Puymirat[g], Guillaume Ballan[h], Jean-Phillipe Delabrousse-Mayoux[i], Laurent Glénisson[j], Lise Mazat[k], Umberto Spampinato[bfl], Muriel Rainfray[bm], François Tison[bfn], Jean-François Dartigues [abc]

[a]Centre INSERM U897, ISPED, 33076 Bordeaux, France

[b]Univ. Bordeaux Victor Segalen, 33076 Bordeaux, France

[c]CMRR d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

[d]Neurologist, 33390 Blaye, France

[e]Hôpital Suburbain du Bouscat, 33110 Le Bouscat, France

[f]Service de Neurologie, CHU Bordeaux, 33600 Pessac, France

[g]Service de neurologie, Clinique Saint Augustin, 33000 Bordeaux, France

[h]Service de neurologie, CH de Bayonne, 64000 Bayonne, France

[i]Neurologist, 24100 Bergerac, France

[j]Unité de Soins de Suite et Réadaptation gériatrique, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

[k]CMP des Fontaines de Monjous, 33170 Gradignan, France

[l]Université de Bordeaux-INSERM U862, Neurocentre Magendie, 33076 Bordeaux, France

[m]Service de Gériatrie, CHU de Bordeaux, 33600 Pessac, France

[n]Université de Bordeaux, CNRS, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, 33076 Bordeaux, France

Running title: **Functional decline in Alzheimer disease**

***Correspondence address:** ISPED, case 11, University Bordeaux Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, tel: 33557574538, fax: 33557571486, fleur.delva@isped.u-bordeaux2.fr

Mailing proofs : Fleur Delva, Université Bordeaux Segalen, ISPED – Case 11 – 126 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex – France – phone : +33 (0)5 57 57 45 38 – Fax : +33 (0)5 57 57 14 86 – fleur.delva@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract

Background: Knowledge of functional evolution in dementia is crucial for the patients and their families and for clinician.

Objective: This review identifies scales and outcomes used to describe the natural history of functional decline, describes the natural history of functional decline in a representative clinical and population sample of published studies of patients with Alzheimer's disease (AD).

Methods: A search of three relevant databases was conducted and limited to articles published in English and French between 1998 to March 2012, using the keywords "Dementia", "Activities of Daily Living", "Instrumental Activities of Daily Living", "Functional impairment", "Prognosis" and "Disease Progression".

Results: The search strategy displayed 683 articles, 20 were found related to the functional evolution of AD. In these studies, different scales were used to describe the evolution of the functional decline, except for the decline of instrumental activities, for which the Lawton scale was used in all studies. Thus, it is difficult to represent the evolution of the functional decline from a clinical point of view.

Conclusion: Relatively little data are available to estimate the functional evolution of AD. A consensus with broaden thought is required to know if the progression of the incapacities in these scales is additive or hierarchical.

Keywords: activities of daily living, prognosis, Alzheimer disease, review

Introduction

Dementia is characterized by progressive deteriorations in cognitive functioning associated with functional impairments. This functional deterioration is the core of the dementia syndrome and the main reason for its impact on everyday life (in addition to behavioral disorders). This functional deterioration eventually leads to the implementation of home care for the patient or possible institutionalization [1-3]. Knowledge of functional evolution in dementia is crucial for the clinician to provide appropriate care for his or her patients and to answer questions from patients and their families at the time of diagnosis [4]. To evaluate the functional evolution of Alzheimer's disease (AD) over time, meta-analyses have been performed in the literature based upon data from clinical trials [5, 6]. However, the patients included in clinical trials were recruited in memory clinics and selected with exclusion criteria based upon age, comorbidities and treatment. These patients were far to be representative of cases in general population, so these meta-analyses results do not provide an adequate description of the natural history of functional decline. In clinical trials, functional decline is quantified by the Progressive Deterioration Scale, the DAD and the ADCS-ADL [7]. Clinical relevance of these scales is low and does not allow representing the evolution of the disease from a pragmatic point of view. It is also of prime importance to know prognosis factors to help physicians to anticipate future needs, improve the care actions and decrease the number of patients in severe disability-ADL stage.

Thus, the first objective of this review is to identify scales and outcomes used to describe the natural history of functional decline in a representative population-based cohort studies and clinical samples of published papers in patients with AD. The second objective is to describe natural history of functional decline from this review, and the third objective is to know

prognosis factors of functional decline in a representative population-based cohort studies and clinical samples of published papers.

Materials and Methods

Search strategy and study selection

A search of the three relevant databases, MEDLINE, Web of Science and SCOPUS, was conducted and limited to articles published in English and French between 1998 to June 2013, using the following MESH search terms for MEDLINE: ("Dementia"[Mesh] AND ("Activities of Daily Living"[Mesh]) OR “functional impairment” [all fields]) OR “Instrumental Activities of daily living” [all fields]) AND ("Prognosis"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh]) or keywords for other databases: “Dementia” and “Activities of Daily Living” and “Prognosis”. The first author (FD) screened all titles and abstracts and made a selection of eligible articles studying the evolution of functional capacities. Eligible articles were analyzed by all authors together. Only population-based cohort studies and clinical studies were included because these studies designs allow studying the natural history of functional evolution. Only were included AD patients who have followed-up after 1998 because the diagnosis of dementia has changed with the approval of cholinesterase inhibitors in 1997 and occurs earlier in the evolution of the disease.

To summarize, inclusion criteria were:

- Publication in English or French
- Between 1998 to June 2013
- Study design: population based-cohort studies or clinical cohort studies
- AD patients or AD subjects

Exclusion criteria were:

- Study design: clinical trials, open clinical trials, reviews
- Other types of dementia that AD

Data extraction and main analyses

We extracted information from the articles (authors, journal, years of publication), study characteristics (objectives, design, population, sample size, duration of follow-up), and outcomes (functional scale(s) used, functional evolution and prognostic factors). A methodological appraisal of the selected articles was conducted to identify study characteristics (geographical localization, study design, and analysis unit). Finally, a quality assessment of each article was performed focusing on study design, sample recruitment, study implementation, and analysis methodology. It was based on a questionnaire adapted from Salmi [8]. One point was attributed for each of the ten criteria if it was met, leading to a score of 0 (poor) to 10 (optimal) for each study.

Results

The search strategy displayed 683 articles (Figure 1), of which 40 abstracts were identified as being potentially linked to our research question. Articles not related to AD, not published in English or French, or not related to our inclusion criteria were excluded. After full reading of these 40 articles, 20 were found to concern functional progression in AD. Selected articles were published in ten different journals. Nineteen were original articles, and one was a research letter.

Studies characteristics

All studies were observational, 18 prospective [9-25], one retrospective [26], and one prospective and with data collected retrospectively [27]. The numbers of patients ranged from

107 to 686. One study was an ongoing longitudinal cohort of persons with incident AD[28]. Others were clinical cohorts. In terms of the quality assessment of articles, these studies were overall of medium quality, with an average score for the whole set of 5.9/10. The highest rating was 8.0/10, and the lowest 3/10. Only 2 studies had a score above 7/10.

Twelve analyses were conducted in Memory Clinics in France, ten of which were from the REAL.FR cohort [11-14, 16, 17, 19, 20, 22, 25]. This cohort was a prospective multicenter study which had recruited throughout France between 2000 and 2002 and included 686 patients with AD. Patients were followed every six months for four years. Among these ten analyses : three studied the natural history of AD at different follow-up periods : one year [11], two years [13] and four years [14], one studied predictive factors of rate of loss of autonomy [17], one studied the link between the ADAS-cog and the function [25] and five studied the influence of different prognosis factors (family history of dementia [12], apathy [16], CDR [20], age [19] and diabetes [22]) on the progression of the disease. In another retrospective study, 99 AD patients followed in a neurology department in France had a mean follow-up of 22.1 months ± 13.8 months [26]. In the last study conducted in France, 585 community-dwelling outpatients were followed prospectively in an Alzheimer Center [23]. The data of one analysis came from ELN-AIP-901, a non-interventional observational study [9]. This study was conducted at 39 centers in the United states (22 centers) and Europe (17 centers) from 2006 to 2009. The study included 196 AD patients, followed-up each six months during two years. Five studies were conducted in Memory Centers in the USA, but only two were performed in the same Memory Center [10, 15]. Patients included were part of a larger patient cohort evaluated longitudinally at the Alzheimer Disease Research Center at the Baylor College of Medicine. Atchison et al studied 150 AD patients with a mean follow-up time of 13.2 months (SD = 7.2) [10]. Hoyt et al selected 189 patients who had completed at least 3 evaluations [15]. Two other studies were conducted as follows: in the Yale AD

Research Unit, 366 patients with probable AD received an average of 7.1 assessments over a follow-up span of 1.4 years [27]; in the Memory Disorders Unit at the Massachusetts General Hospital, 122 patients had a mean follow-up of 4.2 years with assessments at approximately 6 to 12 months intervals [18]. Another study was conducted in the USA as an ongoing longitudinal cohort of persons with incident AD from the Cache County Dementia Progression Study [28]; 187 participants were followed semiannually over a mean period of 2.7 years. One study was conducted in memory clinic at Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy between 1998 to 2007 [21], 177 patients were included and followed-up for two years. A one-year, longitudinal, naturalistic community-based observational study was conducted in Korea where 107 AD subjects were selected from the ongoing community-based Dementia Patient Registry [24].

Scales used

Scales assessing basic activities of daily living (BADL)

In the REAL.FR, the Katz scale was used to assess BADL [11-14, 16, 17, 19-22, 25]. The Katz scale ranks the adequacy of performance in six basic functions including bathing, dressing, toileting, transferring, continence and feeding. Each item is graded according to the level of dependence as follows: performs independently (1 point), performs with assistance (0.5 point) and unable to perform (0 point). A total score of six indicates “full function” and 0 indicates “severe functional impairment”. Deterioration was defined for BADL as a loss of 0.5 points or more in 12 months [11, 22]. Two other studies used the Katz scale but no description of the scale was given [21, 23].

Three studies used the Lawton Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) [10, 23, 26]. This scale is a six-item measure assessing the assistance needed to manage basic self-care as follows: feeding, dressing, toileting, care, transferring and continence. In two studies, the

scale was described succinctly [10, 26]. Atchison et al. described the scoring as follows: the score ranged from 6 to 30 with lower score indicating less assistance needed in self-care. In this study, three groups of equal size were defined on the basis of their rate of PSMS change calculated as (follow-up PSMS – Baseline PSMS)/months as follows: Fast Declining (FD), Medium Declining (MD) and Slow Declining (SD) [10].

Scales assessing instrumental activities of daily living (IADL)

Most of the studies used the Lawton scale to assess IADL [11, 12, 15-17, 19, 23, 26, 27] . However, only one study described the scale [27]. The scale evaluated everyday functioning in eight domains as follows: using the telephone, shopping, food preparation, housekeeping, laundry, transportation, handling medications, and finances. In this study, higher scores denote greater degrees of impairment. Because not all domains were valid for all subjects, the IADL score was calculated as the sum of individual activity scores divided by the total possible valid points for that subject. No description of the scale was given in the REAL.FR but in two studies, the authors defined a drop of 4 points in IADL score as rapid functional decline [16, 17]; another study defined deterioration as a loss of 1 point or more in 12 months[11]. In the REAL.FR, the results allowed for a determination that the scale ranged from 0 (maximal impairment) to 8 (no impairment). In one study, Derouesné et al. used a scale with nine items evaluating the following activities: using the telephone, shopping, housekeeping, food preparation, laundry, handling finances, sewing jobs, transportation, handling medications. Each item was assigned between 1 point if performed independently and 4 points if unable to perform [26].

Scales assessing BADL and IADL

Two studies used the Disability Assessment for Dementia Scale (DAD), a caregiver-based interview [9, 24]. For BADLs, 17 items were evaluated within the subdomains of hygiene, dressing, continence and eating. For IADLs, 23 items were evaluated within the subdomains of meal preparation, use of telephone, going on an outing, finance and correspondence, medication, and leisure and housework. Out of the 40 items, 13 were assigned as initiation of cognitive processing, 10 as a planning and organizational cognitive processing, and 17 as performance-based cognitive processing. A lower DAD score indicated poorer functional status. Another study used the Weintraub ADL scale [18] which is a 31-item questionnaire completed by the informant where score ranges from 0% (normal) to 100% (complete dependency). One study used the Alzheimer's disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory (ADCS-ADL) [27] which provides a comprehensive assessment of ADL performance across 28 functional domains and is scored 0 (maximal impairment) to 78 (no impairment).

One study evaluated social ADL from the Katz and Lyerly scale [26]. Six items were evaluated as follows: visiting and receiving friends, visiting and receiving family, participation in social and leisure activities.

In the Cache County Dementia Progression Study, functional ability was evaluated using the CDR scale. Treiber et al used this scale to assess functional impairments by summing the ratings in each of the six interview domains [28]. The CDR sum of boxes or CDR-SB ranged from 0 (no impairment) to 30 (maximum impairment in all domains).

Natural history and outcomes used

From these scales, numerous outcomes were used. The majority of authors used scales with continuous scores. Two studies described annual decline in IADL [11, 26]. In REAL.FR after one year, mean scores on the IADL were significantly lower than at inclusion. The mean

differences in the IADL score was -1.00 ± 1.46 points [11]. In a study with 22.1 months of follow-up, annual declines in IADL was 4.7 ± 5.7 [26]. For BADL, in REAL.FR, three analyses found an annual evolution ranging from 0.56 to 0.70 point [11, 12, 14]. Derouesné et al. found an annual decline in BADL equal to 4.3 ± 8.3 points [26]. Two scales assessing IALD and BADL were used in continuous score. Two studies used the DAD [9, 24] and showed an annual evolution of respectively 8.8 and 15 points

In REAL.FR, the evolution of functional decline was described with the proportion of patients with functional deterioration [11, 13, 17].For example, Cortes et al. in 2008 described the long-term (2 years) evolution of AD [13]. The annual incidence for the loss of one point or more (ADL aggravation) on this scale was equal to 51.6 %. Annual incidences for ADL aggravation were 39.9 % in the mild group (MMSE score was 21 to 26), 61.4 % in the moderate group (MMSE score was to 16 to 20) and 80.1 % in the moderately severe group (MMSE score was 10 to 15).

The last way to present functional evolution was to describe activities impaired. In a recent study, authors studied the evolution of functional capacities using DAD scale [9]. In the first stage of the disease, functional performance was impaired for the IADL particularly for activities such as “organize finance” and “adequately organize correspondence” which were lost earlier in the course of the disease. Dependencies in dressing, eating and continence activities were lost in the last stage of the disease. In REAL.FR, two analyses found the highest incidence of decline for the items dressing and bathing in the first stage of the disease [13, 14].

Predictive factors

In the REAL.FR, predictive factors for a loss of autonomy after one year of follow-up in 296 women were the CDR, the ADAS-cog and the MMSE score at baseline [17]. Three other studies found severity of dementia to be a predictive factor [20, 23, 25]. In the REAL.FR, the ADAS-cog and the CDR were studied as predictive factors. In the first study, 346 patients were given the ADAS-cog at entry and at 18 months [25]. After 18 months of follow-up, 48 % of patients had a functional impairment. An 18-month decline of the ADAS-cog score of more than seven points was associated with a loss of at least one ADL. An impairment of more than 2 points on the ADAS-cog at 18 months was associated with an increased risk of losing an ADL in the next 18 months. In the second study, the evolution of functional capacities was studied with the CDR : 233 patients were included in the CDR 0.5 group, and 449 in the CDR 1 group [20]. After 2-years of follow-up, both groups declined significantly on the ADL and the IADL, but the 2-year rate of decline was significantly greater in patients with CDR ≥ 1. Likewise, Soto et al showed that the decline in function at one year was higher among subjects with MMSE score < 16 compared to those with an MMSE score ≥ 16 [23]. Factors associated with ADL aggravation were MMS at baseline, altered one-leg balance test, living arrangements and IADL score.

In the REAL.FR, numerous other factors were studied. The role of persistent apathy was studied in the rapid loss of autonomy on the IADL in 272 women from the REAL.FR [16]. After one year, 27.6 % patients had a rapid functional decline on the IADL. Persistent apathy was associated with rapid functional decline. A second study investigated the influence of a family history of dementia [12]. In this study, 217 patients had no family history of dementia and 113 patients had family history of dementia in a first degree relative. ADL and IADL scores decreased significantly after two years of follow-up, but did not differ according to family history of dementia. A third study compared AD progression between the oldest elderly (114 patients ≥ 85 years old) and younger elderly patients (572 patients < 85 years)

[19]. There was a greater loss of autonomy in ≥ 85 years-old patients compared with the less than 85 years-old ones. After two-years, the decline in ADL was -1.27 ± 0.08 in patients under 85 years-old and -1.73 ± 0.19 in patients ≥ 85 years-old. Finally, the authors determined whether diabetes mellitus influenced functional status [22]. At inclusion, 63 patients had diabetes which was associated with a progression of ADL score in patients who had been diagnosed with AD less than one year ago but not in those who had been diagnosed for over one year.

In the other studies, other predictive factors were found: two studies found controversial results on the relationship between the APOE ε4 allele and the rate of functional decline [15, 27]. In the first study, among the sample, 51 were ε4 homozygote, 159 ε4 heterozygotes and 156 non-carriers [27]. The rate of ADCS-ADL change did not differ significantly across gene-dose groups. In the second sample, patients with 2 APOE ε4 alleles had a significantly slower rate of linear decline on the PSMS and IADL than those with either 0 or 1 APOE ε4 allele [15]. The relationship between the initial neuropsychological data and the current PSMS score was evaluated [10]. In the initial assessment, neuropsychological measurements were performed as follows: WAIS-R and Visual Reproduction-Immediate, Logical Memory Immediate, Boston Naming test, Lexical Fluency, Semantic Fluency. The Fast Declining group displayed significantly more impaired performance on these neuropsychological measures. In another study, the role of neuropsychiatric syndromes was evaluated in 177 memory-clinics AD outpatients [21]. After multiple adjustments, only patients with the affective syndrome had an increased risk of functional decline (HR = 2.0, CI95% [1.1 – 3.6]. In the only analysis from a cohort study, the association between the engagement in cognitively stimulating activities and functional decline via the CDR-sb was examined [28]. A higher number of cognitive activities were associated on average with better functional performance, particularly when the dementia duration was longer. The association of plasma

markers of amyloid precursor protein metabolism, inflammation and folic acid metabolism with rate of functional decline was examined in 122 patients [18]. Except for Aβ40 and vitamin B12 levels, all plasma measures (Aβ42, tHcy, folic acid, hsCRP and ratio Aβ42 to Aβ40) were associated with significantly different trajectories over time in the Weintraub ADL score (evaluating ADL and IADL). Higher levels of Aβ42 and log-hs CRP were associated with slower deterioration on the Weintraub ADL scale. The number of years as a clinic patient and lower educational achievement significantly predicted greater impairment.

Discussion

The first objective of this literature review was to identify scales and outcomes used to describe the natural history of functional decline in a representative population-based cohort studies and clinical sample of published papers in patients with AD. The second objective is to describe the natural history of functional decline from this review and the last objective is to know prognosis factors of functional decline. Twenty studies were included in the review, including one cohort study. Most of these studies used different scales to describe the evolution of functional decline under different forms (continuous score, proportion of patient deterioration, activities impaired), while the Lawton scale was used consistently to describe declines in instrumental activities. Thus, it is difficult to represent the evolution of functional decline from a clinical point of view. Many prognostic factors were identified but only one was consistently identified: dementia severity.

This literature review does not allow to represent a global synthesis of the natural history of functional decline in AD. Several reasons for this difficulty can be noted: first, three studies measured declines in BADL without subgroup analysis, but using different scales: the Katz scale, the PSMS scale and the ADCS-ADL scale and in the cohort study, CDR scale was used

to describe the evolution of functional capacities but this scale is a global assessment instrument, not specifically designed for functional capacities. Secondly, even when the same scale was used, i.e., the Lawton IADL scale, different versions were used [11, 26]. Indeed, Cortes et al [11] described annual declines in IADL as about 1.0 point, whereas Derouesné et al [26] measured annual declines of 4.7 points. Thus, it is particularly important to describe in the Methods section the scale and the version used without merely quoting the reference article. Third, most studies compared the evolution of functional decline between several subgroups, i.e., with and without the APOE4 allele, or between the oldest old and younger elderly patients. Finally, nearly half of the analyses were issued from the same cohort (REAL.FR) at different follow-up times. With these analyses, the same population was analyzed so the clinical progression was inevitably close and does not bring knowledge about the evolution of functional capacities in the Alzheimer patients. Thus, contrary to Parkinson's disease, the clinical progression of the disease is difficult to chart for clinicians. Indeed, in Parkinson's disease, clinical disease progression is assessed with the Unified Parkinsons's Disease Rating Scale (UPDRS) for the cardinal motor features and with the Hoen and Yahr scale for disability progression; progression in these scales has a clinical sense [29]. At this time and paradoxically, literature in prognosis of functional decline in AD is limited and with poor methodological quality. None of the existent scales allows for clinicians to universally and consistently describe the evolution of the disease, and a consensus with broaden thought is required to know whether the progression of the incapacities in these scales is additive or hierarchical. If the evolution is not linear, is there any threshold?

Another critical aspect concerns the scales used in clinical practice, which are indeed different from those used in clinical trials. In a recent meta-analysis, scales used to describe functional evolution during clinical trials were as follows: the Progressive Deterioration Scale, the DAD and the ADCS-ADL [7] with the most frequent use of the Progressive

Deterioration Scale. But, in clinical practice, the DAD was only used in one clinical cohort [24], as was the ADCS-ADL[27]. The Progressive Deterioration Scale was never used. It is most difficult for physicians to evaluate the clinical significance of randomized clinical trials using scales not common in clinical practice.

Although several prognostic factors are described, a general consensus was missing beyond the predictive value. In this review, most of the studies included patients in clinical cohort. So our results may not be generalized to the general population. In clinical cohort and in population based-cohort, there was a significant participant attrition (due to death and subjects lost to follow-up) over the course of these studies which may have reduced the analyses statistical power. It is possible that the analyses were biased. Indeed, the results are often biased because most of them focused on a particular factor and were not adjusted. Furthermore, the authors did not take into account death as a competitive risk of dependence. So further studies are necessary to identify prognostic factors of functional decline.

Moreover, several results are of interest. Three analyses present functional evolution with the description of the activities impaired in the course of the disease [9, 13, 14]. In the first stage of the disease, functional performance was impaired for the IADL and for the BADL in the last stage [9]. Two analyses from REAL.FR reported that the two BADL items altered in the first stage of the disease were bathing and dressing [13, 14]. When these items are altered, we think it is most likely necessary to place a visiting nurse in the first stage of the disease. Activities impaired could be interesting markers from a clinical point of view as well as for patients and their family.

The present study has some limitations. First, only articles published in English and French were selected, thereby neglecting studies published in other languages. In addition, all the

studies identified were descriptive and exploratory, without adjustments for other factors as discussed above.

Conclusion

In conclusion, relatively little data are available to help physicians in clinical practice to estimate the functional evolution of AD. At this time and paradoxically, literature in prognosis of functional decline in AD is limited and with poor methodological quality. A consensus with broaden thought is required to know if the progression of the incapacities in these scales is additive or hierarchical.

Acknowledgments including sources of support

All authors are advisory board memberships (Parkinson and Dementia – Novartis). We thank Anne-Marie Laporte. We also thank Valérie Famy for proofreading the manuscript

References

[1] Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF (2009) Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care* **47**, 191-198.

[2] Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos CG, Schneider LS (2010) Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *Am J Geriatr Psychiatry* **18**, 917-927.

[3] Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, Covinsky KE (2002) Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA* **287**, 2090-2097.

[4] Gelb DJ (2000) Measurement of progression in Alzheimer's disease: a clinician's perspective. *Stat Med* **19**, 1393-1400.

[5] Desai AK, Grossberg GT, Sheth DN (2004) Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS Drugs* **18**, 853-875.

[6] Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K (2003) Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* **289**, 210-216.

[7] Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005593.

[8] Salmi LR (2002) *Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique*, Elsevier, France.

[9] Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S (2013) Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's disease patients. *Int Psychogeriatr* **25**, 929-937.

[10] Atchison TB, Massman PJ, Doody RS (2007) Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Arch Clin Neuropsychol* **22**, 99-107.

[11] Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Vellas B (2005) Recent data on the natural history of Alzheimer's disease: results from the REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* **9**, 86-93.

[12] Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Christelle C, Vellas B (2006) Family history of dementia does not influence the progression of Alzheimer's disease at two years: results from the REAL.FR Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **21**, 131-136.

[13] Cortes F, Nourhashemi F, Guerin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ousset P-J, Vellas B, Real-Fr G (2008) Prognosis of Alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers & Dementia* **4**, 22-29.

[14] Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, Gauthier S, Ousset P-J, Vellas B, Grp RFS (2011) Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. *Alzheimers & Dementia* **7**, 579-592.

[15] Hoyt BD, Massman PJ, Schatschneider C, Cooke N, Doody RS (2005) Individual growth curve analysis of APOE epsilon 4-associated cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **62**, 454-459.

[16] Lechowski L, Benoit M, Chassagne P, Vedel I, Tortrat D, Teillet L, Vellas B (2009) Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* **24**, 341-346.

[17] Lechowski L, De Stampa M, Tortrat D, Teillet L, Benoit M, Robert PH, Vellas B (2005) Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort. *J Nutr Health Aging* **9**, 100-104.

[18] Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growdon JH, Hyman BT, Irizarry MC (2008) Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65**, 776-785.

[19] Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Rolland Y, Cantet C, Hein C, Vellas B (2009) Alzheimer's disease progression in the oldest old compared to younger elderly patient: data from the REAL.FR study. *Int J Geriatr Psychiatry* **24**, 149-155.

[20] Nourhashemi F, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Andrieu S, Vellas B (2008) A 2-year follow-up of 233 very mild (CDR 0.5) Alzheimer's disease patients (REAL.FR cohort). *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 460-465.

[21] Palmer K, Lupo F, Perri R, Salamone G, Fadda L, Caltagirone C, Musicco M, Cravello L (2011) Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *J Alzheimers Dis* **24**, 35-45.

[22] Sanz CM, Hanaire H, Vellas BJ, Sinclair AJ, Andrieu S (2012) Diabetes mellitus as a modulator of functional impairment and decline in Alzheimer's disease. The Real.FR cohort. *Diabet Med* **29**, 541-548.

[23] Soto ME, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Nourhashemi F, Vellas B (2006) Risk factors for functional decline and institutionalisation among community-dwelling older adults with mild to severe Alzheimer's disease: one year of follow-up. *Age Ageing* **35**, 308-310.

[24] Suh GH, Ju YS, Yeon BK, Shah A (2004) A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* **19**, 817-824.

[25] Vellas B, Andrieu S, Cantet C, Dartigues JF, Gauthier S (2007) Long-term changes in ADAS-cog: what is clinically relevant for disease modifying trials in Alzheimer? *J Nutr Health Aging* **11**, 338-341.

[26] Derouesne C, Thibault S, Lozeron P, Baudouin-Madec V, Piquard A, Lacomblez L (2002) [Perturbations of activities of daily living in Alzheimer's disease. A study of 172 patients with the using a questionnaire completed by caregivers]. *Rev Neurol (Paris)* **158**, 684-700.

[27] Kleiman T, Zdanys K, Black B, Rightmer T, Grey M, Garman K, Macavoy M, Gelernter J, van Dyck C (2006) Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22**, 73-82.

[28] Treiber KA, Carlson MC, Corcoran C, Norton MC, Breitner JC, Piercy KW, Deberard MS, Stein D, Foley B, Welsh-Bohmer KA, Frye A, Lyketsos CG, Tschanz JT (2011) Cognitive stimulation and cognitive and functional decline in Alzheimer's disease: the cache county dementia progression study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **66**, 416-425.

[29] Poewe W (2009) Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* **24 Suppl 2**, S671-676.

Figure 1: Article selection procedure from database search to articles reading for final synthesis

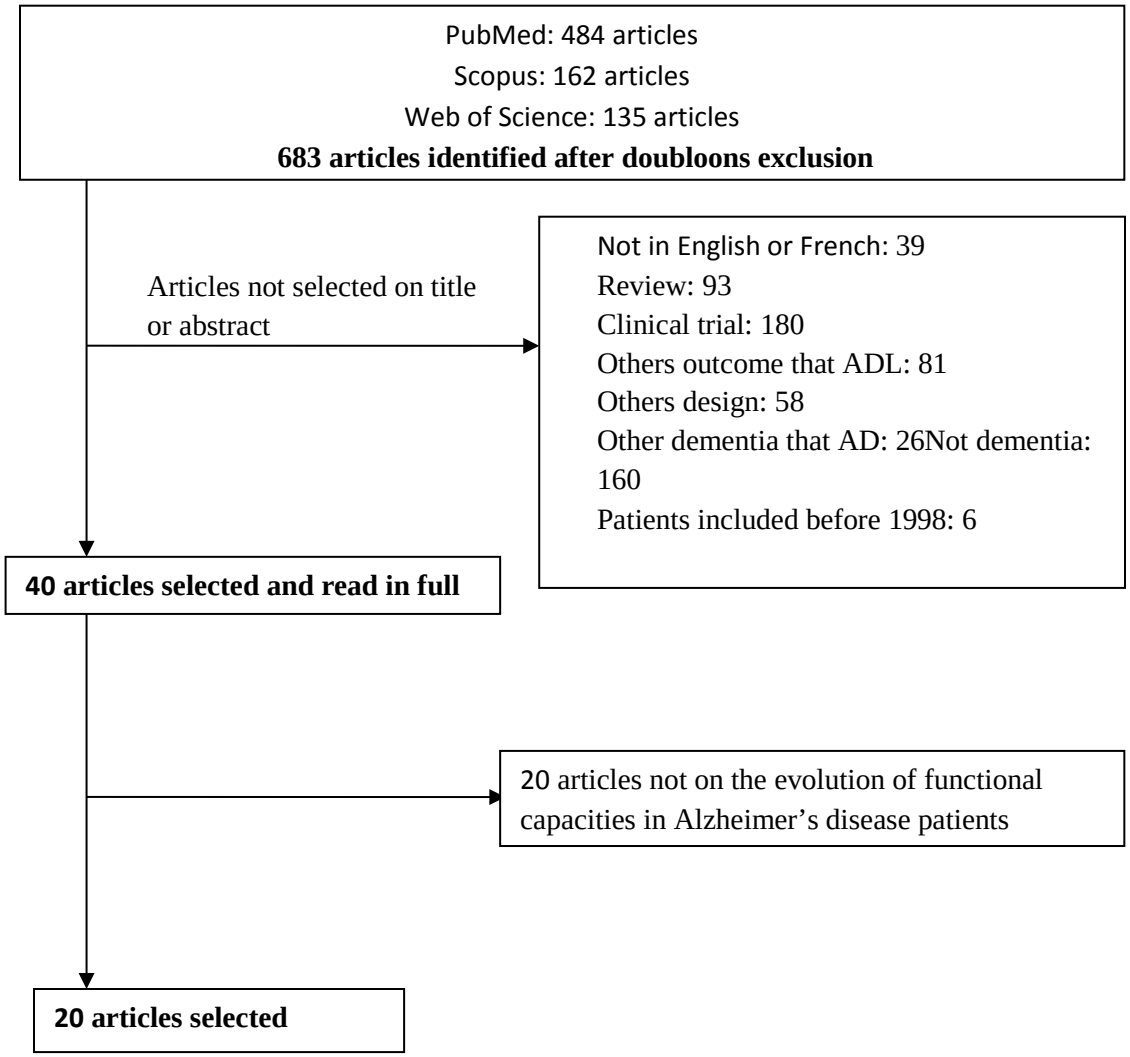


Table 1: Articles selected for the review

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Cortes 2008 [1]	France REAL.FR	686	2 years	ADL† Katz	Two years mean decline: 1.32 ± 0,07 point highest incidence of decline in item dressing and bathing	ADL dependence: AD‡ severity measured by MMSE§ score: 21 à 26: 39.9 % loss ≥ 1 point ADL 16 à 20: 61.1 % loss ≥ 1 point ADL 10 à 15: 80.1 % loss ≥ 1 point ADL
Cortes 2006 [2]	France REAL.FR	686	2 years	ADL Katz IADL¶ Lawton	Two years ADL mean decline Family history of dementia: 1.04 ± 1.34 point No family history of dementia: 0.97 ± 1.30 point Two years IADL mean decline Family history of dementia: 1.63 ± 1.52 point No family history of dementia: 1.77 ± 1.66 point	Not differ between the two groups Not differ between the two group

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Cortes 2005 [3]	France REAL.FR	498	1 year	ADL Katz IADL Lawton	ADL: Annual mean decline: 0.56 ± 1.05 point Deterioration in 43.8 % of patients IADL Annual mean decline: 1.00 ± 1.46 point Deterioration in 59.1 % of patients	
Vellas 2007 [4]	France REAL.FR	346	18 months 3 years	ADL Katz	18 months 48 % had a functional impairment	Loss one ADL at 18 months: Loss > 7 points ADAS-cog between 0 and 18 months Loss one ADL between 18 months et 3 years: Loss > 2 points ADAS-cog at 18 months
Sanz 2012 [5]	France REAL.FR	608	4 years	ADL Katz		Diabetes if patients diagnosed less than one year
Nourashémi 2009 [6]	France REAL.FR	686	2 years	ADL Katz	Two years mean decline ≥ 85 years old: 1.73 ± 0.19 point < 85 years old: 1.27± 0.08 point	Significant difference adjusted on lifetime condition and MMSE score

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Nourashémi 2008 [7]	France REAL.FR	682	2 years	ADL Katz	Two years mean decline: CDR = 0.5: 0.51 ± 0.88 point CDR ≥ 1: 1.34 ± 1.47 point	Significant difference Not differ between the two group
				IADL	Two years mean decline: CDR = 0.5: 1.30 ± 1.27 point CDR ≥ 1: 1.18 ± 1.11 point	
Gillette-Guyonnet 2011 [8]	France REAL.FR	686	4 years	ADL Katz	Annual mean decline: 0.7 point If not incapacities at baseline: Incidence bathing: 34.9 % per 100 person-year dressing: 36.6 % per 100 person-year Incontinence: > 20 % of patients each year	Risk to develop incapacity during the follow-up: Increased with the severity of dementia at baseline measured by CDR CDR = 0.5: 83.3 % per 100 person-year had functional incapacities or behavior symptoms or death in follow-up CDR ≥ 1: 100 % per 100 person-year had functional incapacities or behavior symptoms or death in follow-up

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Lechowski 2009 [9]	France REAL.FR	272 F#	1 year	IADL	27.6 % patients decline ≥ 4 points	Decline ≥ 4 points: MMSE decline in one year Persistent apathy
Lechowski 2005 [10]	France REAL.FR	129 F	1 year	IADL	28 % decrease ≥ 4 points 42 % decrease between 1 to 3 points 30 % without decline in autonomy	Strong predictive factor of loss autonomy CDR grade ADAS-cog score MMSE score
Derouesné 2002 [11]	France	99	22.1 months	NADL	Annual mean decline Total score NADL: 7.6 ± 8.6 points Sub-score ADL: 4.3 ± 8.3 points Sub-score IADL: 4.7 ± 5.7 points Sub-score SADL: 2.6 ± 5.0 points	
Soto 2006 [12]	France	585	1 year	ADL Katz IADL Lawton	Significant aggravation for ADL and IADL	ADL aggravation: Altered one-leg balance test Disability in performing IADL Living at home alone MMSE score < 16

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Arrighi [ref]	Europe - USA	196	1.5 years	DAD	Annual decline : -8.8 ± 12.76 points 27% no decline	
Atchison 2007 [13]	USA Baylor	150	13.2 months	PSMS		Fast declining / Medium declining / Slow declining: Sub-tests WAIS-R Boston Naming Test Lexical fluency Semantic fluency Logic Memory Immediate

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Hoyt 2005 [14]	USA Baylor	151	> 2 years	PSMS	Linear decline on the PSMS	Significantly slower rate
					Apolipoprotein E ε4 (ApoE4) homozygote: 0.25 point	Significantly slower rate with homozygotes
					ApoE4 heterozygote: 1.40 point	
					Non-carriers ApoE4: 1.38 point	
				IADL	Linear decline on the IADL	
					ApoE4 homozygote: 0.50 point	
					ApoE4 heterozygote: 2.59 points	
					Non-carriers ApoE4: 2.77 points	
Kleiman 2006 [15]	USA Yale	366	1.4 year	ADCS-ADL	Annual mean decline	Not significantly different
					ApoE homozygote: 12.58 ± 14.53 points	
					ApoE4 heterozygote: 9.96 ± 8.66 points	
					Non-carriers ApoE4: 10.28 ± 11.85 points	

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors
Locascio 2008 [16]	USA Massachusetts	122	4.2 years	Weintraub ADL		Slower deterioration: Higher level of Amyloid β-proteine ending in Ala-42 High-sensitivity C-reactive proteine Years as a clinic patients Higher educational achievement
Treiber 2011 [18]	USA The Cache County Dementia Progression Study	187	13.2 years	CDR-sb		Better functional performance Cognitive activities
Palmer [ref]	Italia	177	2 years	ADL Katz	Over 2 years : 66.6 % not decline	Affective syndrome
Suh 2004 [19]	Korea	107	1 year	DAD	Annual mean decline Total score DAD: 15.1 points Sub-score BADL: 20.0 points Sub-score IADL: 10.9 points	

*N = Number of patients; †ADL = Activities of Daily Living, ‡AD = Alzheimer Disease, § MMSE = Mini Mental State Examination, ¶ IADL = Instrumental Activities of Daily Living, #F = female

Author / year of publication	Localization	N*	Follow-up	Scale	Functional evolution	Predictive factors

6.1.4. Discussion

D'après les résultats de cette revue de la littérature, différentes échelles sont utilisées pour mesurer les IADL et les BADL en pratique clinique. L'évolution des capacités fonctionnelles peut ainsi être décrite en termes d'évolution de scores continus, de proportion de patients détériorés ou du type d'activités atteintes au cours du temps. Compte tenu de l'hétérogénéité de ces indicateurs fonctionnels mulitples, il est donc difficile de se représenter l'évolution des capacités fonctionnelles dans la MA d'un point de vue clinique à partir de cette revue de la littérature.

Les résultats de ce travail sont donc assez décevants. Contrairement à ce qui existe dans la maladie de Parkinson, où deux échelles (the Unified Parkinsons's Disease Rating Scale (UPDRS) et the Hoen and Yahr scale) permettent d'évaluer l'évolution des patients au cours du temps [141], et ont une réelle signification clinique pour le clinicien, ce type d'échelle référence n'existe pas dans la MA. Aucun travail méthodologique sur l'utilisation des échelles dans la MA n'a été à ce jour réalisé pour savoir si la progression des incapacités sur celles-ci se faisait de manière additive ou hiérarchique. Une des explications possibles est que jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché des inhibiteurs de la cholinestérase, le spécialiste diagnostiquait les patients atteints de MA mais ne les suivait pas de manière standardisée et systématique. Peu de travaux se sont donc intéressés à l'évolution des capacités fonctionnelles.

Nous pouvons toutefois, à partir des résultats de cette revue de la littérature, initier une réflexion méthodologique sur le type d'indicateur qu'il pourrait être intéressant d'étudier dans le cadre de l'évolution des capacités fonctionnelles dans la MA. Trois analyses ont décrit l'évolution des capacités fonctionnelles à partir des activités atteintes au cours du temps [142-144]. Arrighi et al. décrivent que lors des premiers stades de la maladie, ce sont les IADL qui sont atteintes puis les BADL à un stade d'évolution plus tardif comme c'est le cas dans le vieillissement sans démence [142]. Deux analyses issues de la cohorte REAL.FR rapportent que pour les BADL, les premières activités atteintes sont la toilette et l'habillage [143, 144]. Il est probable qu'à ce stade, l'aide informelle soit souvent dépassée et qu'il devient alors nécessaire de mettre en place une aide professionnelle telle que l'infirmière à domicile ou éventuellement une entrée en institution. Ainsi les activités atteintes au cours de la maladie pourraient être des indicateurs d'évolution intéressants à étudier d'un point de vue clinique,

mais aussi pour le patient et sa famille, leur permettant d'anticiper les besoins au cours du temps.

Enfin il est important de noter que toutes les études, sauf une, sont issues de patients suivis dans des cohortes cliniques donc de patients diagnostiqués et pris en charge par le système de santé. Ces données ne permettent donc pas d'étudier réellement l'histoire naturelle de l'évolution fonctionnelle de la maladie, mais bien l'histoire naturelle de patients suivis en cohorte clinique. En effet, il est probable que les patients ayant un diagnostic de démence et pris en charge soient différents des sujets non diagnostiqués. Concernant l'évolution des capacités fonctionnelles, deux hypothèses sont possibles. Soit les patients diagnostiqués sont mieux pris en charge et évoluent moins vite sur le plan fonctionnel, soit, comme nous en avons fait l'hypothèse dans l'étude sur le pronostic selon le recours aux soins, les patients diagnostiqués sont des patients ayant une maladie plus agressive et plus complexe (avec notamment des troubles du comportement associés) et qui évoluent aussi plus rapidement sur le plan fonctionnel. Des études en population sont donc nécessaires pour évaluer l'évolution des capacités fonctionnelles en population générale en incluant des cas diagnostiqués ou non et des malades traités ou non.

En conclusion, bien que les résultats de cette revue de la littérature soient assez décevants et ne nous permettent pas de déterminer l'évolution des capacités fonctionnelles au cours de l'évolution de la MA, ils nous permettent d'initier une réflexion méthodologique sur les indicateurs fonctionnels à étudier pour mesurer l'évolution des capacités fonctionnelles et sur l'importance des données populationnelles.

6.2. Hiérarchie des activités de bases de la vie quotidienne dans la démence

6.2.1. Introduction

D'après les résultats de la revue de la littérature précédemment présentée, la plupart des études décrivent l'évolution des capacités fonctionnelles dans la MA à partir de scores continus obtenus aux échelles évaluant les activités de base de la vie quotidienne. Toutefois, nous avons pu montrer qu'il est difficile de se représenter la signification clinique de la perte d'un point à une échelle par exemple et de deux points à une autre. Il est cliniquement plus pertinent de spécifier la perte de telle ou telle activité et la séquence d'apparition de ces atteintes. Chez les sujets âgés, de nombreuses études ont montré une atteinte hiérarchique dans la survenue des incapacités [139, 145]. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées à l'évolution des incapacités au cours du temps dans le contexte spécifique de la démence. Arrighi et al. ont montré que l'atteinte des IADL précédait l'atteinte des BADL [142]. En effet les IADL nécessitent des capacités neuropsychologiques plus complexes et plus organisées et sont donc atteintes à un stade plus précoce de la maladie. A mesure que la maladie évolue, ce sont progressivement des activités de plus en plus simples qui vont être touchées pour atteindre les activités basiques du quotidien que sont les BADL. Ainsi au sein de la cohorte REAL.FR, Lechowski et al. ont étudié la séquence d'apparition des incapacités aux BADL de l'échelle de Lawton. Chez les femmes, la perte des capacités au cours du temps survient successivement pour les activités suivantes : sortir de chez soi, prendre soin de soi, se laver, s'habiller, aller aux toilettes et manger. Chez les hommes cette succession est similaire excepté pour la perte de la capacité à s'habiller qui survient en deuxième position [146]. Deux autres études issues de la même cohorte, ont montré que les premières activités des BADL atteintes à partir de l'échelle de Katz étaient la toilette et l'habillage [143, 144]. L'échelle de Katz, permettant de bien mesurer les incapacités extrêmes, elle est probablement bien adaptée pour mesurer les incapacités dans la démence [147]. D'un point de vue clinique, nous pensons qu'il existe un seuil d'incapacité critique au-delà duquel l'aide informelle n'est plus suffisante et une aide professionnelle devient alors le plus souvent nécessaire et que ce seuil correspond à l'existence, voire même à la coexistence d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage. A ce stade, une aide professionnelle devient nécessaire pour les soins personnels, comme par exemple par une infirmière intervenant à domicile. Lorsque la maladie progresse

et que le transfert ou l'alimentation sont touchés, la maladie est à un stade plus sévère et la charge de l'aide nécessaire devient plus importante encore pouvant conduire à l'institutionnalisation. L'hypothèse de ce travail était qu'il existe une atteinte hiérarchique des BADL dans la démence avec en premier lieu une atteinte de la toilette ou de l'habillage puis dans une phase plus avancée de la maladie, une atteinte du transfert ou de l'alimentation. Confirmer cette hiérarchie pourrait aider à décrire d'un point de vue pragmatique l'histoire naturelle de la MA et d'autres formes de démence et permettre d'étudier les facteurs pronostiques de l'évolution des capacités fonctionnelles dans la démence.

L'objectif était de déterminer, à partir des données des cohortes Paquid et 3C, si la séquence d'atteinte des incapacités des BADL dans la démence est bien hiérarchisée à partir des données de la cohorte Paquid et 3C.

6.2.2. Méthodes

6.2.2.1. Population étudiée

Ont été inclus tous les cas incidents de démence de la cohorte Paquid survenus entre les suivis T1 et T20, vus à la visite précédant la visite de diagnostic et tous les cas incidents de la cohorte 3C (Bordeaux et Montpellier) survenus entre T2 et T7, vus à la visite précédant la visite de diagnostic.

Nous n'avons pas inclus les cas incidents de démence du centre de Dijon, ceux-ci n'étant pas suivis dans ce centre.

6.2.2.2. Evaluation fonctionnelle

A partir de l'échelle de Katz [27], nous avons étudié quatre activités de base de la vie quotidienne au moment du diagnostic de démence : la toilette, l'habillage, le transfert et l'alimentation. Nous n'avons pas pris en compte la continence et le fait d'aller aux toilettes. L'incontinence est en effet plus une déficience qu'une incapacité [148]. Concernant l'activité d'utiliser les toilettes, nous ne l'avons pas inclus dans les analyses car dans les définitions assurantielles de la dépendance lourde en France, seules les quatre activités suivantes sont prises en compte : la toilette, l'habillage, le transfert et l'alimentation.

Pour ce travail, les sujets étaient considérés sans incapacité s'ils pouvaient réaliser l'activité seuls ou avec une aide partielle alors que les sujets étaient considérés dépendants si le niveau maximum d'incapacité était atteint (besoin d'une aide totale).

Dans un premier temps, nous avons choisi de tester la hiérarchie aux quatre activités comme suivante :

- Pas d'incapacité aux quatre BADL
- Incapacité à la toilette (et absence d'incapacité à l'habillage, au transfert et à l'alimentation)
- Incapacité à la toilette et à l'habillage (et absence d'incapacité au transfert et à l'alimentation)
- Incapacité à la toilette, à l'habillage et au transfert (et absence d'incapacité à l'alimentation)
- Incapacité à la toilette, à l'habillage, au transfert et à l'alimentation

Secondairement, pour des facilités d'utilisation, nous avons regardé si la hiérarchie était respectée avec une atteinte des activités par paires :

- Pas d'incapacité aux quatres BADL
- Incapacité à la toilette et/ou à l'habillage (et absence d'incapacité au transfert et à l'alimentation) : « incapacité modérée »
- Incapacité à la toilette et/ou à l'habillage et au transfert et/ou à l'alimentation : « incapacité sévère »

6.2.2.3. Analyses

Pour tester les propriétés hiérarchiques des quatre BADL, nous avons utilisé l'échelle de Guttman [149]. Cette échelle nous a permis d'étudier si les incapacités survenaient dans un ordre constant. Pour étudier si les données sont consistantes avec une échelle de Guttman, les données observées sont comparées à celles prédites par l'échelle de Guttman.

Dans un premier temps, nous avons étudié la hiérarchie des quatre BADL au moment du diagnostic de démence. Puis nous avons étudié l'évolution des incapacités entre deux suivis successifs en prenant en compte le décès.

6.2.3. Article (accepté dans The Journal of Nutrition, Health and Aging)

JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging

Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia
Article Type:	Original Paper
Corresponding Author:	Fleur Delva, M.D. FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Fleur Delva, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Fleur Delva, M.D.
	Arlette Edjolo, M.Sc.
	Karine Pérès, Ph.D.
	Claudine Berr, M.D., Ph.D.
	Pascale Barberger-Gateau, M.D., Ph.D.
	Jean-François Dartigues, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Objective: To describe the sequence of basic activities of daily living (ADL) loss to determine whether there is a hierarchical structure of ADL in dementia in two epidemiological prospective studies: the Paquid study and the Three City Study (3C). Design: Two prospective population-based cohort studies: Paquid (over 22 years of follow-up) and 3C (over 10 years of follow-up) Setting: Paquid Study, Gironde, Dordogne, France; The Three Cities Study, Bordeaux, Montpellier, Dijon, France. Main outcomes measures: We analyzed four ADL of the Katz scale: bathing, dressing, transferring and feeding. The a priori hierarchical relationship of the 4 activities tested was 1) no ADL-disability at all four activities; 2) moderate ADL-disability, or disability at bathing and/or dressing (and no disability in transferring nor feeding); and 3) severe ADL-disability, or disability in bathing and/or dressing and transferring and/or feeding. We performed a Guttman scale analysis to establish the hierarchical properties scale. Results: In total, 845 incident cases of dementia were included, among which 838 cases (99.2%) were without any missing data for ADL. Upon diagnosis of dementia, 564 subjects (67.3%) had no ADL-disability, 236 (26.2%) had moderate ADL-disability, and 38 subjects (4.5%) had severe disability. The a priori hierarchy was respected with non-discordance. Conclusion: We defined 3 simple relevant stages of ADL functional decline in dementia that would be easy to collect in clinical practice: stage 1, subjects with no major ADL disabilities; stage 2, subjects with complete disability in bathing and/or dressing; and stage 3, subjects with complete disability in all 4 tasks.
Suggested Reviewers:	Sandrine Andrieu sandrine.andrieu@univ-tlse3.fr
	Katie Palmer k.palmer@hsantalucia.it
	Laura Fratiglioni

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia

F. Delva*[a,b,c], A. Edjolo[a,b], K. Pérès[a,b], C. Berr[d,e], P. Barberger-Gateau[a,b], JF. Dartigues[a,b,c]

[a]Centre INSERM U897, ISPED, 33076 Bordeaux, France

[b]Univ. Bordeaux Victor Segalen, 33076 Bordeaux, France

[c]CMRR d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

[d]Centre INSERM U1061, Université Montpellier 1, Montpellier, France

[e]CMRR Languedoc-Roussillon, CHU Montpellier, France

Running title: Hierarchy of activities in dementia

***Correspondence address:** ISPED, case 11, University Bordeaux Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, Tel: 33557574538, Fax: 33557571486, E-mail: fleur.delva@isped.u-bordeaux2.fr

Mailing proofs : Fleur Delva, Université Bordeaux Segalen, ISPED – Case 11 – 126 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex – France – Tel: +33 (0)5 57 57 45 38 – Fax: +33 (0)5 57 57 14 86 – Email: fleur.delva@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract

Objective: To describe the sequence of basic activities of daily living (ADL) loss to determine whether there is a hierarchical structure of ADL in dementia in two epidemiological prospective studies: the Paquid study and the Three City Study (3C).

Design: Two prospective population-based cohort studies: Paquid (over 22 years of follow-up) and 3C (over 10 years of follow-up)

Setting: Paquid Study, Gironde, Dordogne, France; The Three Cities Study, Bordeaux, Montpellier, Dijon, France.

Main outcomes measures: We analyzed four ADL of the Katz scale: bathing, dressing, transferring and feeding. The a priori hierarchical relationship of the 4 activities tested was 1) no ADL-disability at all four activities; 2) moderate ADL-disability, or disability at bathing and/or dressing (and no disability in transferring nor feeding); and 3) severe ADL-disability, or disability in bathing and/or dressing and transferring and/or feeding. We performed a Guttman scale analysis to establish the hierarchical properties scale.

Results: In total, 845 incident cases of dementia were included, among which 838 cases (99.2%) were without any missing data for ADL. Upon diagnosis of dementia, 564 subjects (67.3%) had no ADL-disability, 236 (26.2%) had moderate ADL-disability, and 38 subjects (4.5%) had severe disability. The a priori hierarchy was respected with non-discordance.

Conclusion: We defined 3 simple relevant stages of ADL functional decline in dementia that would be easy to collect in clinical practice: stage 1, subjects with no major ADL disabilities; stage 2, subjects with complete disability in bathing and/or dressing; and stage 3, subjects with complete disability in all 4 tasks.

Keywords: activities of daily living, hierarchy, dementia, aging

Introduction

Dementia is characterized by progressive deterioration in cognitive function associated with functional impairment [1]. A threshold considered to define dementia is when cognitive symptoms are sufficiently severe to interfere with the social functioning and instrumental activities of daily living [2]. Moreover, when dementia progresses, this functional deterioration will determine the amount of assistance and care required by the patient during the course of the disease until institutionalization and eventual death. These functional deteriorations impact quality of life of the demented patient and the caregivers. The functional ability of the patient has been shown as the most important determinant of care costs [3-5]. Most of the studies describing the natural history of functional decline have used a different scale to describe evolution with a continuous score [6-11]. Indeed, the use of dependency counts to assess functional status assume that the burden induced by one activity is equivalent to that of another, suggesting, for example, that feeding disabilities will have the same impact as dressing disabilities on the patient and his family or the society. From a practical clinical point of view, the use of the number of impaired activities of daily living (ADL) failed to represent the actual natural history of functional decline in dementia. However, the knowledge of functional evolution in dementia is crucial for the clinician to provide appropriate care to patients and answer questions from patients and their families at the time of the diagnosis, based on disability profiles. Functional impairment is defined as the inability to perform specific activities in daily life: in basic activities of daily living (BADL), in instrumental activities of daily living (IADL) or mobility. In the elderly, numerous studies have shown a hierarchical structure in the occurrence of difficulties in the disablement process, initially affecting mobility, followed by IADL and eventually BADL [12]. In the specific context of dementia, little is known about the successive emergence of functional

impairments. Arrighi et al. described the specific context of dementia, including the classical evolution of functional capacities with the loss of IADL preceding the loss of BADL [13]. IADL, which require highly complex neuropsychological organization, are affected early in dementia, even before the diagnostic stage of the disease, but at a mild level of restriction [14]. Once the disease occurs, the functional deterioration progresses to significantly affect the IADL, requiring only partial assistance. However, at a more severe stage of disease, BADL are lost, and assistance needs become more important and increase until death. Using REAL.FR, in a cross-sectional analysis, Lechowski et al. observed a pattern of BADL loss (based on the BADL Lawton scale): women experienced the initial loss of the ability to walk out home, followed by the inability to groom oneself, bathe, dress, toilet, and eat, while men experienced a similar pattern, except that the inability to dress occurred second [15]. Kovar and Lawton suggested that the Katz scale detected extreme disability [16]; thus, in dementia, this scale is likely well adaptable. Two other studies from REAL.FR have reported bathing and dressing as the two BADL items (from the Katz scale) altered in dementia [17, 18]. Thus, we assume that when these tasks are altered, personal care assistance should be implemented at this stage of the disease. When transferring and feeding are affected, the burden of the disease is massive, and a higher level of home care often leads to institutionalization. The confirmation of such a hierarchical structure in the sequence of ADL loss could help describe the natural history of functional decline in the course of dementia to a pragmatic point of view.

The objective of this study was to describe the sequence of ADL loss to determine whether there is a hierarchical structure of ADL in dementia using data from two epidemiological prospective studies: the Paquid study and the Three-City Study (3C).

Materials and Methods

The Paquid Study

The detailed methodology of the Paquid study has been previously described [19]. This ongoing prospective cohort study addresses a representative (initially in terms of age and gender) sample of community dwellers aged 65 years and older living in the southwest of France. The main objective of this study was to examine cerebral and functional aging after 65 years of age. Initially, 3,777 subjects were accepted to participate in this study. Data collection began in 1988. The subjects were interviewed at baseline (T0) and every 2 or 3 years thereafter (T1, T3, T5, T8, T10, T13, T15, T17, T20, and T22). A wide range of environmental, social, neuropsychological and medical information was collected at home through a trained psychologist. The Paquid Study was approved by the Ethics Committee of the Bordeaux University Hospital.

In the present study, we included all incident cases of dementia that occurred between T1 and T20. To obtain at least one follow-up after the time of diagnosis, we did not include incident cases at T22. To ensure that all cases of dementia were well incident, we excluded all cases not examined at the visit preceding the diagnosis.

The 3C (Three-City) Study

The 3C study is also an ongoing population-based cohort conducted in three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier) using a methodology comparable to that of Paquid for cognitive and functional assessments [20]. Thus, the same outcome and prognostic factors were collected using a similar design. The study began in 1999 with 9,294 elderly people aged 65 and over, examined every 2 to 3 years (T2, T4, T7, T10) thereafter. The 3C study protocol was approved by the Consultative Committee for the Protection of Persons participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre University Hospital, Paris, France. All participants provided written informed consent.

For this study, all incident cases of dementia occurring between T2 and T7 in Bordeaux and Montpellier were included. The third center (Dijon) was not included in the sample, as these dementia cases were not followed-up. For the same reasons previously described in the Paquid study, we did not include incident cases at T10 and also excluded all cases not examined at the visit preceding the diagnosis.

Diagnosis of incident dementia in the two cohorts

In Bordeaux, at baseline, as at each follow-up, after the neuropsychological interview, the psychologist selected the subjects suspected of having dementia using the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised* (DSM-III R) checklist [21]. Subsequently, a senior neurologist interviewed and examined the subjects at home and those with at least a 3-point decline in the Mini-Mental Status Examination (MMSE) score since the previous visit in order to confirm or rule out the diagnosis of dementia and specify its etiology. AD was diagnosed according to the NINCDS-ADRDA criteria [22]. In Montpellier, after neuropsychological interview, all subjects were systematically examined at study center or at home to identify possible dementia cases using standardized neurological guidelines. The cases were classified as probable or possible AD, vascular dementia, and other types of dementia. Furthermore, in the 3C Study, a panel of five neurologists specialized in dementia made the final diagnosis of dementia, independent of the 3C Study investigators who reviewed all accessible information for each incident case.

Functional assessment

Using the Katz scale, we analyzed 4 activities of daily living: bathing, dressing, transferring and feeding. We did not examine incontinence and toileting. Because incontinence is an impairment rather than a disability, this item was excluded from disability staging [23, 24]. Because toileting is closely associated with transferring, we also did not study this activity.

For each activity, three responses were possible: no help, partial help or full disability. The subjects were considered as dependent if the maximal level of disability was reached and coded 1 (versus 0 for subject with no or partial need of help).

Firstly, we tested the following a priori hierarchical relationship of the four activities:

- No ADL-disability in all four activities
- Disability in bathing (and no disability in dressing, transferring nor feeding)
- Disability in bathing and dressing (and no disability in transferring nor feeding)
- Disability in bathing and dressing and transferring (and no disability feeding)
- Disability in all four activities (bathing, dressing, transferring and feeding)

Secondly, to obtain a more concise scale we looked if the hierarchical relationship was respected in gathering together the activities by pairs:

- No ADL-disability at all four activities,
- Disability at bathing and/or dressing (and no disability in transferring nor feeding): moderate ADL-disability,
- Disability in bathing and/or dressing and transferring and/or feeding: severe ADL-disability.

Analysis

Descriptive and comparative analyses were conducted using appropriate tests (t-tests, Chi square or Fisher exact tests). We first confirmed the association between bathing and dressing, and transferring and feeding using a cross-sectional analysis.

To establish the hierarchical properties of the 4 BADL, we performed two Guttman scale analysis [24] to confirm that the scale items were in the correct order. A representative Guttman scale response pattern for the second analyze is presented in table 1.

The degree to which the data are consistent with the Guttman scale is determined through a comparison of the observed patterns of data with the patterns predicted by the Guttman scale and counting deviations from the expected response patterns. The coefficient of reproducibility (CR) is defined as the proportion of error subtracted from unity. A CR value of 0.90 or higher is considered acceptable. The Minimum Marginal Reproducibility (MMR) was computed by determining how well item modes reproduce the observed response patterns. The coefficient of scalability is a measure of the maximum percent of the reproducibility, adjusted through scalability after adjusting for the skewness of the data. A minimum standard of 0.60 has been suggested.

We first examined whether the 4 selected BADL fit two hierarchical scales, as defined above, using cross-sectional analyses. Then the scale with better scalability was used to describe the evolution of the disability in ADL at the following visit after the diagnosis of dementia. Transition probabilities were estimated for each level of the scale. An additional level was added to the disability index to consider death.

Statistical analyses were performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and Microsoft Excel 2010 software.

Results

In the PAQUID cohort, among an initial total sample of 3,777 subjects, 592 incident cases of dementia were diagnosed between T1 and T20, and all subjects were free of dementia at the visit prior to the diagnosis. In the 3C cohort, among a total sample (Bordeaux and Montpellier) of 4,363 subjects, 253 incident cases of dementia were diagnosed between T2 and T7 (all dementia free at the visit prior to the diagnosis). In total, 845 cases of dementia

were included, among whom 838 (99.2%) individuals were without any missing data for BADL at the time of the diagnosis of dementia. The sociodemographic characteristics, functional status and cognitive performance are described in table 2, showing the results as a whole and by cohorts. The mean age at diagnosis was 83.7 years (SD 6.1), and one-third of the subjects were male. At diagnosis, the mean MMSE score was 19.7 (SD 5.6) and 77.9% of the subjects were diagnosed with probable or potential AD. A total of 564 subjects (67.3%) showed no ADL-disability. In the first analysis, 43 subjects (5.1%) had disability in bathing, 185 (22.1) had disabilities in bathing and dressing, 7 (0.8%) had disabilities in bathing and dressing and transferring, and 18 (2.2%) had disabilities in bathing and dressing and transferring and feeding. There were only 21 discordant subjects (2.5%): 8 had disability in dressing and no disability in bathing and 13 had no disability in transferring but disability in feeding. The Guttman properties of the scale, based on the ordering of the BADL, were consistent with a CR of 98.7%, a CS of 0.92 and an MMR of 0.83.

In the second analysis, 236 subjects (26.2%) had moderate ADL-disability, and 38 subjects (4.5%) had severe disability. The a priori hierarchy was respected with none discordance. The Guttman properties of the scale, based on the ordering of the BADL, were consistent with a CR of 100%, a CS of 1 and an MMR of 0.8138.

Next, we examined the association between the 2 pairs of BADL, bathing and/or dressing and transferring and/or feeding. Among the 838 cases, 274 subjects were ADL-disabled in bathing or dressing, of whom 81.4% exhibited both disabilities, 15.7% were only disabled in bathing, and 2.9% were only disabled in dressing. Among the 38 subjects with disability in transferring or feeding, 47.4% exhibited both disabilities, 34.2% were only disabled in transferring, and 18.4% were only disabled in feeding.

As shown in table 3, regarding the association between bathing and dressing, among the 572 subjects not disabled in bathing, 98.6% were not disabled in dressing, and among the 266 subjects disabled in bathing, 83.8% were disabled in dressing.

At the visit after the diagnosis of dementia (mean follow-up: 2.3 years (SD: 0.5), 281 subjects were deceased (33.5%) and 120 subjects (14.3%) had no follow-up. The subjects not followed were younger, married or living as a couple and showing no-IADL disability at the diagnosis of dementia. Table 4 describes the evolution at 2-3 years according to the initial ADL-disability status (no disability, moderate and severe).

Discussion

Based on incident cases of dementia, we have shown a good hierarchy in the sequence of occurrence of total disability in 4 BADL: bathing followed by dressing followed by transferring followed by feeding. For more convenience, we studied activities by pairs and showed a perfect hierarchy with occurrence of total disability in bathing and/or dressing, followed by transferring and/or feeding, with the co-occurrence of bathing and dressing disabilities, and eventually the co-occurrence of transferring and feeding disabilities. Thus, we defined three simple and relevant stages of BADL functional decline in dementia that were easily observed in clinical practice: stage 1, subjects with no major ADL disability; stage 2, subjects with total disability in bathing or dressing; and stage 3, subjects with total disability in feeding or transferring. After 2 to 3 years of follow-up, the hierarchy was preserved. From the two ADL-disability stages (2 or 3), the most likely transition at 2 to 3 years later was death (55% from moderate ADL-disability and 75% from severe), and the second most likely transition was the persistence of the previous stage (32% from moderate and 17% from severe). Notably, in the dementia cases initially free of total ADL-disability, 40% of the

patients remained at this stage and only 3% of the subjects exhibited rapid functional deterioration (transition from stages 1 to 3).

Little is known about the natural history of functional decline in dementia. Few studies exist on the evolution of functional capacities during the course of dementia, and the majority of studies have used different scales with continuous scores [6-11]. Contrary to Parkinson's disease, the clinical progression of dementia is difficult to chart for clinicians. Indeed, in Parkinson's disease, clinical disease progression is assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) for the cardinal motor features and the Hoehn and Yahr scale for disability progression, and the progression in these scales has a clinical sense [25]. Before the approval of cholinesterase inhibitors, the diagnosis of dementia, and particularly Alzheimer's disease, was exclusively performed by a specialist, who did not follow the patient's progress. Thus, clinicians did not consider the prognosis of the disease, whereas the prognosis is indeed the first consideration of the patients and their families [26]. Defining an outcome to study the evolution and prognosis of dementia from a pragmatic point of view is essential for patients and caregivers, and for society to organize the system to correctly respond to the actual needs of the patients. In 2012, Arrighi et al. concluded that "At the more severe stage (of AD), floor effects begin to emerge, and the development of other functional measures may be useful to properly characterize the patient's functional state to assist in assessing and evaluating the patient's care needs" [13]. At the individual level, the prediction of disability in bathing, dressing, transferring or feeding could help patients and caregivers to plan for future assistance needs. When bathing and dressing are completely affected, daily personal care assistance is required, but only brief visits are necessary. Subsequently, during the course of the disease, a total disability in transferring or feeding occurs and at this stage, home care needs become much more important, leading to institutionalization. At the societal

level, it is essential to study the prognosis for planning future requirements for home and institutional assistance. Thus, prognostic studies on the activities of daily living are interesting from a pragmatic point of view. Furthermore, this hierarchical structure of BADL facilitates the anticipation of the next functional step and the associated needs and identifies the risk factors of functional worsening, leading to the most severe stages of disability concerning public health interventions.

Assessing the stages of BADL functional decline has many advantages. First, disabilities in bathing or dressing and transferring or feeding are easy to detect in clinical practice. Second, in a research context, disability in these activities could be collected using a phone or tablet computer, at short intervals (monthly, for instance), and nurses or social workers. Third, these activities could be added to national databases, such as the French National Alzheimer data Bank (BNA), to examine prognosis based on disability in larger samples of patients.

The hierarchy in the functional capacities shown in non-demented subjects [12, 27-30] has also been observed in the specific context of dementia. Arrighi et al. detected a hierarchical relationship between IADL and BADL [13], and Lechowski et al. showed a hierarchical relationship in the Lawton BADL [15]. In the present study, we showed a perfect hierarchy in the 4 BADL, with initial disabilities in bathing and dressing, followed by transferring and feeding, which primarily showed a co-occurrence. Thus, all subjects disabled in transferring or feeding were previously disabled in bathing and dressing. The co-occurrence of the disabilities could be explicated. Higher motors acts are necessary and more diversified for bathing and dressing than for transferring and feeding, similar to decision-making. For example, to initiate bathing, it is necessary to plan to wet, use soap, wash different areas of the body, followed by rinsing and drying; thus, coordination is necessary between these acts. However, for transferring and feeding, decision-making is less important. For example, for

transferring, it is only necessary to initiate the task of getting out of bed and sitting on the armchair. Transferring and feeding reflect basic functioning with locomotor and neurological aspects and are the most essential for survival, while bathing and dressing reflect a prominent influence of culture [31]. When transferring and feeding are disabled, bathing and dressing have previously been disabled thus subjects were more complicated. For IADL disabilities, caregiver assistance is often sufficient. However, when bathing and dressing are affected, it is likely necessary to obtain a visiting nurse at this stage of the disease. Moreover, when mobility and feeding are affected, institutionalization is likely necessary or at least increased assistance and surveillance.

From an economic point of view, the functional ability of the patient has been demonstrated as the most important determinant of the costs of care in dementia [3-5]. Lindholm et al. showed that the total cost of care increased considerably at the first disability in one ADL, but were reduced for the following disability [32]. Thus, to examine the prognosis of dementia, from a pragmatic point of view, characterizing the dependency in bathing or dressing is crucial, as these disabilities lead to an increase of home care needs and costs, indicating the need for caregivers and decision-makers. However, an examination of the prognosis and prognosis factors in the evolution of functional capacities requires a consideration of death. Indeed, in the present study, more than one-third of the incident cases of dementia died within three years after the diagnosis. This demonstration of a perfect cross-sectional hierarchy in the ADL disability scale also has a methodological interest. Indeed, these non-overlapping disability grades can be used to model transitions between stages of increasing severity through multi-state Markov models to describe disablement in dementia and identify its modulators.

The strengths of this study include the unique prospective population-based design in two independent but similar cohorts, the large number of incident cases of dementia recruited in the general population (we also included non-diagnosed cases, consequently resembling real-life conditions), the comprehensive and systematic collection of variables, a comprehensive clinical diagnosis of dementia and frequent visits during follow-up (with high follow-up rate at 2-3 years), with accurate and thorough data on survival status. As only incident cases of dementia were included, the two samples contained a large spectrum of newly diagnosed cases, while studies with prevalent cases exclude individuals who died quickly from aggressive disease (survival bias) and included patients diagnosed several years ago (at more severe functional stage).

The present study also showed limitations. First, the subjects were visited every 2 or 3 years; thus, the 'actual date' of dementia onset, which is intrinsically difficult to determine as it is not a critical event, cannot be precisely known. Thus, when a subject was diagnosed, he/she could have been clinically demented for a few months to 2 or 3 years. However, in clinical practice, subjects are rarely diagnosed at 'the onset of dementia', and we ensured that the subjects were free of dementia at the previous visit. Second, we used the Guttman scale model because this analysis is straightforward and easy to interpret; however, the cross-sectional Guttman scalogram analysis could generate errors. For example, we could have missed a non-hierarchical structure if the subjects were in the severe disability stage at diagnosis of dementia, but only showed feeding or transferring at the visit prior to diagnosis. However, only, 38 subjects exhibited feeding or transferring disabilities at the diagnosis of dementia, thus errors were limited. In future work, hierarchy will be verified with stochastic methods and with longitudinal data.

In conclusion, we defined three simple relevant stages of ADL functional decline in dementia that were easily observed in clinical practice. Future studies should examine the influence of prognosis factors on transitions to bathing and dressing disabilities, considering death using multistate models to delay the entry in moderate ADL-disability (the most costly stage, where caregiver assistance is not sufficient). Identifying prognosis factors could help patients and caregivers to envisage future needs, improve care and decrease or delay the number of patients at the disability-ADL stage.

Acknowledgements and funding

Funding sources for the Paquid study: AGRICA; Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA); IPSEN ; Mutualité Sociale Agricole (MSA); Novartis Pharma (France).

Funding sources for the 3C study: Sanofi-Synthélabo, Fondation pour la Recherche Médicale, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation Plan Alzheimer.

References

[1] American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Amer Psychiatric Pub Inc.

[2] 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 (2010) Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 9, 1118-1127.

[3] Murman DL, Von Eye A, Sherwood PR, Liang J, Colenda CC (2007) Evaluated need, costs of care, and payer perspective in degenerative dementia patients cared for in the United States. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21, 39-48.

[4] Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y (2006) Longitudinal study of effects of patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease. *Neurology* 67, 998-1005.

[5] Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y (2006) Clinical characteristics and longitudinal changes of informal cost of Alzheimer's disease in the community. *J Am Geriatr Soc* 54, 1596-1602.

[6] Cortes F, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Vellas B (2005) Recent data on the natural history of Alzheimer's disease: results from the REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* 9, 86-93.

[7] Hoyt BD, Massman PJ, Schatschneider C, Cooke N, Doody RS (2005) Individual growth curve analysis of APOE epsilon 4-associated cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62, 454-459.

[8] Kleiman T, Zdanys K, Black B, Rightmer T, Grey M, Garman K, Macavoy M, Gelernter J, van Dyck C (2006) Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 73-82.

[9] Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growdon JH, Hyman BT, Irizarry MC (2008) Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 65, 776-785.

[10] Palmer K, Lupo F, Perri R, Salamone G, Fadda L, Caltagirone C, Musicco M, Cravello L (2011) Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 24, 35-45.

[11] Treiber KA, Carlson MC, Corcoran C, Norton MC, Breitner JC, Piercy KW, Deberard MS, Stein D, Foley B, Welsh-Bohmer KA, Frye A, Lyketsos CG, Tschanz JT (2011) Cognitive stimulation and cognitive and functional decline in Alzheimer's disease: the cache county dementia progression study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 66, 416-425.

[12] Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JF (2000) A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disabil Rehabil* 22, 308-317.

[13] Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S (2013) Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's disease patients. *Int Psychogeriatr* 25, 929-937.

[14] Peres K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo JM, Rouch I, Dartigues JF, Barberger-Gateau P (2008) Natural history of decline in instrumental activities of daily living

performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 56, 37-44.

[15] Lechowski L, Van Pradelles S, Le Crane M, d'Arailh L, Tortrat D, Teillet L, Vellas B (2010) Patterns of loss of basic activities of daily living in Alzheimer patients: A cross-sectional study of the French REAL cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29, 46-54.

[16] Kovar MGL, M.P. (1994) Functional disability: Activities and instrumental activities of daily living pp. 57-75.

[17] Cortes F, Nourhashemi F, Guerin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ousset P-J, Vellas B, Real-Fr G (2008) Prognosis of Alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers & Dementia* 4, 22-29.

[18] Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, Gauthier S, Ousset P-J, Vellas B, Grp RFS (2011) Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. *Alzheimers & Dementia* 7, 579-592.

[19] Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, Michel P, Salamon R (1992) The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology* 11 Suppl 1, 14-18.

[20] 3C S, Group. (2003) Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 22, 316-325.

[21] (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed. Revised.*, American Psychiatric Association, Washington, DC.

[22] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939-944.

[23] Avlund K (1997) Methodological challenges in measurements of functional ability in gerontological research. A review. *Aging (Milano)* 9, 164-174.

[24] Dunn-Rankin P (1983) *Scaling methods*, London.

[25] Poewe W (2009) Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24 Suppl 2, S671-676.

[26] Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R (2012) [Needs and expectations of Alzheimer's disease family caregivers]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 60, 231-238.

[27] Gerrard P (2013) The hierarchy of the activities of daily living in the Katz index in residents of skilled nursing facilities. *J Geriatr Phys Ther* 36, 87-91.

[28] Kingston A, Collerton J, Davies K, Bond J, Robinson L, Jagger C (2012) Losing the ability in activities of daily living in the oldest old: a hierarchic disability scale from the Newcastle 85+ study. *PLoS One* 7, e31665.

[29] Lazaridis EN, Rudberg MA, Furner SE, Cassel CK (1994) Do activities of daily living have a hierarchical structure? An analysis using the longitudinal study of aging. *J Gerontol* 49, M47-51.

[30] Thomas VS, Rockwood K, McDowell I (1998) Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. *J Clin Epidemiol* 51, 315-321.

[31] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychosocial function. . *JAMA* 185, 914-919.

[32] Lindholm C, Gustavsson A, Jonsson L, Wimo A (2013) Costs explained by function rather than diagnosis--results from the SNAC Nordanstig elderly cohort in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 454-462.

Table 1: A Guttman Scale response pattern

	Disability in bathing and/or dressing	Disability feeding and/or transferring
No ADL-disability	0	0
Moderate ADL-disability	1	0
Severe ADL-disability	1	1
No hierarchy in ADL disability	0	1

Table 2: Sociodemographic and clinical characteristics of the participants at dementia diagnosis in the Paquid and Three-City studies. The values are presented as percentages unless otherwise stated.

	Cohort Paquid (N = 587)	Cohort 3C (N = 251)	Total (N = 838)
Male gender	186 (31.7)	96 (38.2)	282 (33.6)
Age at diagnosis of dementia (years), mean (SD)	85.2 (5.8)	80.2 (5.5)	83.7 (6.1)
Education level*			
Primary education	358 (61.0)	209 (83.9)	567 (67.8)
Etiology			
Probable AD / possible AD/ Mixed dementia	466 (79.4)	187 (74.5)	653 (77.9)
Vascular dementia	61 (10.4)	17 (6.8)	78 (9.3)
Others dementia	60 (10.2)	47 (18.7)	107 (12.8)
Marital status†			
Married or living in couple	190 (32.4)	115 (46.0)	305 (36.5)
Others (Widowed, single, divorcee, separate)	396 (67.6)	135 (54.0)	531 (63.5)
Number of restricted IADL‡			
0	42 (7.3)	77 (31.3)	119 (14.5)
1	59 (10.2)	42 (17.1)	101 (12.3)
2	76 (13.2)	38 (15.4)	114 (13.8)
3	112 (19.4)	37 (15.0)	149 (18.1)
4	288 (49.9)	52 (21.1)	340 (41.3)
MMSE score§, mean (SD)	18.5 (5.8)	22.5 (3.6)	19.7 (5.6)
Dependency to ADL			
Bathing	226 (38.5)	40 (15.9)	266 (31.7)
Dressing	198 (33.7)	33 (13.2)	231 (27.6)
Transferring	23 (3.9)	2 (0.8)	25 (3.0)
Feeding	28 (4.8)	3 (1.2)	31 (3.7)

AD=Alzheimer's disease; ADL=Activities of Daily Living; IADL=Instrumental Activities of Daily Living; MMSE=Mini Mental Score Examination.

*Missing data for 2 subjects; †Missing data for 5 subjects; ‡Missing data for 15 subjects; §Missing data for 28 subjects.

Table 3: The association between bathing and dressing and transferring and feeding in the Paquid and Three-City studies (disability at the time of the diagnosis).

	No dressing disability			**Dressing disability**			**Total**
	N	Row %	Column %	N	Row %	Column %	
No bathing disability	564	98.6	92.9	8	1.4	3.5	**572**
Bathing disability	43	16.2	7.1	223	83.8	96.5	**266**
Total	**607**			**231**			**838**
	No feeding disability			**Feeding disability**			**Total**
	N	Row %	Column %	N	Row %	Column %	
No transferring disability	800	98.4	99.1	13	1.6	41.9	**813**
Transferring disability	7	28.0	0.9	18	72.0	58.1	**25**
Total	**807**			**31**			**838**

Table 4: Evolution of the disability in ADL at the following visit after the diagnosis of dementia in the Paquid and Three-City studies.

	Status at follow-up				
	Death	***Among the survivors***			
	Mortality rate	No ADL-disability	Moderate ADL-disability	Severe ADL-disability	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N
Initially no ADL-disability	136 (29.4)	187 (56.5)	131 (39.6)	13 (3.9)	331
Initially moderate ADL-disability	118 (54.9)	11 (11.3)	68 (70.1)	18 (18.6)	97
Initially severe ADL-disability	27 (75.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	9

6.2.4. Discussion

Cette étude nous a permis de définir trois stades d'atteinte fonctionnelle des BADL au cours de la démence : stade 1 : pas d'incapacité aux BADL ; stade 2 : incapacité totale à la toilette ou à l'habillage ; stade 3 : stade 2 plus une incapacité au transfert ou à l'alimentation. Après deux à trois ans de suivi, la hiérarchie est relativement préservée.

Comme nous l'avons montré avec la revue de la littérature, il existe peu d'études sur l'évolution des capacités fonctionnelles. Ce travail nous permet de définir des indicateurs fonctionnels permettant d'étudier l'évolution et les facteurs pronostiques du passage vers l'incapacité aux BADL. D'un point de vue pragmatique, travailler sur le passage vers l'incapacité à la toilette ou à l'habillage ou vers l'incapacité au transfert ou à l'alimentation, a un réel impact sur le quotidien des patients et des aidants. Identifier les facteurs pronostiques pourra aider les familles et les médecins à planifier les futures aides dont aura besoin le patient au cours de sa maladie. En effet, à un stade précoce de la maladie, quand seules les IADL sont atteintes [142], l'aide informelle peut être suffisante. Quand la maladie évolue, les BADL vont être atteintes, avec en premier lieu l'atteinte de la toilette ou de l'habillage qui vont nécessiter une aide plus importante. En effet la toilette et l'habillage sont des activités qui, chez une personne ayant des troubles cognitifs, peuvent entrainer des troubles du comportement par l'incapacité à interpréter correctement les signaux extérieurs, ce qui est générateur de stress pour les malades et ce particulièrement pour la toilette [150]. Toutefois, de simples visites journalières peuvent être suffisantes. A un stade plus avancé de la maladie, quand le transfert et l'alimentation sont atteints (et ce en plus de la toilette et/ou de l'habillage, compte tenu de la hiérarchie observée), le besoin d'aide est encore plus important, la prise en charge du malade est plus lourde et peut entrainer l'institutionnalisation. De plus, au niveau sociétal, étudier les facteurs pronostiques du passage vers ces incapacités permettra de planifier les besoins d'aide (aide-ménagères, infirmières à domicile, travailleurs sociaux) mais aussi les futurs besoins en institution.

Dans le contexte de la recherche, réaliser des études pronostiques en utilisant comme évènements d'intérêt les transitions vers les différents stades d'incapacité que nous avons définis a plusieurs avantages. En effet en clinique, il est facile de suivre de près l'évolution fonctionnelle au cours du temps en recueillant la survenue de ces évènements. Les nouvelles technologies pourraient d'ailleurs être utiles dans ce suivi, comme par exemple via

l’utilisation de smartphone ou de tablettes numériques permettant un recueil à des intervalles de temps réguliers et rapprochés, par exemple tous les mois. De plus ces activités étant faciles à recueillir, elles pourraient être rajoutées dans des bases de données nationales comme la Banque National Alzheimer ce qui permettrait d’étudier le pronostic sur un large échantillon de patients suivis en France.

6.2.5. Conclusion et perspectives

Ce travail nous a permis de définir trois stades dans le déclin fonctionnel chez des sujets déments qui sont particulièrement pertinents et facilement observables en pratique clinique. Etudier les facteurs pronostiques du passage vers le stade 2 de l’incapacité (atteinte de la toilette ou de l’habillage) ou le stade 3 (atteinte des quatre BADL) pourrait aider les patients et les aidants à anticiper les aides nécessaires au cours de la maladie.

6.3. Facteurs pronostiques de l'incapacité à la toilette ou à l'habillage

6.3.1. Introduction

Selon les critères diagnostiques DSM, la démence est caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives associée à un déclin fonctionnel [103]. Le diagnostic de démence est ainsi posé quand les déficits cognitifs sont suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne [151]. Au cours de la maladie, plus que les troubles cognitifs, c'est la détérioration des capacités fonctionnelles (qui en découle certes) qui complique la vie des malades et de leur entourage et qui va déterminer les aides dont va avoir besoin le patient jusqu'à l'institutionnalisation ou le décès. De plus, concernant les coûts, il a été montré que la part la plus importante des coûts dans la MA était liée à la détérioration des capacités fonctionnelles [152-154]. Cette détérioration est définie comme l'incapacité à réaliser des activités de la vie quotidienne (mobilité, IADL, BADL). Dans le contexte de la démence, des recherches montrent que les IADL sont atteintes précocement avant même le diagnostic clinique et ce, plusieurs années avant le diagnostic [155, 156]. Au moment du diagnostic, Arrighi et al ont décrit qu'à un stade précoce de la maladie, il existe également une atteinte des IADL. A un stade plus avancé, c'est la capacité à réaliser les BADL qui est atteinte [142]. Nous avons montré dans le travail présenté précédemment que parmi les BADL mesurées par l'échelle de Katz, il existait une hiérarchie dans la survenue des incapacités, avec dans un premier temps la survenue d'incapacité à la toilette ou à l'habillage puis, à un stade plus avancé de la maladie, la survenue d'incapacité au transfert ou à l'alimentation. Concernant les coûts, il a été montré que plus que le diagnostic de MA lui-même, c'est l'atteinte d'une activité aux BADL qui entrainait une augmentation importante et significative des coûts [157]. Ainsi étudier les facteurs pronostiques du passage vers l'incapacité à la toilette ou à l'habillage a plusieurs intérêts. D'abord pour la prise en charge du patient : connaitre au moment du diagnostic de la maladie les facteurs de bon ou de mauvais pronostiques pourra aider le patient et sa famille à planifier les besoins d'aide au cours de la maladie et à anticiper leur mise en place. Concernant les coûts, ils pourront aussi être anticipés au préalable étant en effet largement induits par le besoin d'aide, avec notamment des coûts très importants majorés par l'institutionnalisation. Pour le médecin, cela lui permettra d'adapter la prise en charge du patient aux facteurs de bon ou mauvais pronostique. Afin de mieux répartir les ressources, il pourra ainsi voir plus souvent des

patients ayant des facteurs de plus mauvais pronostiques et moins souvent ceux ayant des facteurs de bons pronostiques. Au niveau de la société, il est important de pouvoir anticiper les besoins en matière d'aide à domicile, en structures et équipes spécialisées (MAIA, ESA, hospitalisation de jour, EHPAD…) et de coûts.

Cependant, un point méthodologique important doit être pris en compte dans ce type de travaux et l'est pourtant de manière très insuffisante dans la littérature. Il s'agit de la prise en compte de la mortalité dans cette population de sujets déments présentant un sur-risque de décès par rapport aux non déments [17, 54, 58, 71]. En effet, un sujet peut mourir assez rapidement au cours du processus démentiel et donc ne plus être à risque de développer une incapacité à la toilette ou à l'habillage. Ainsi, le risque de décès est un risque compétitif et peut modifier la probabilité de l'évènement d'intérêt (ici la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage) [158]. Pour ce faire, les modèles multi-états représentent un outil statistique tout à fait adapté à cette problématique permettant d'étudier les transitions entre différents états fonctionnels en prenant en compte les risques de décès à tous stades (figure 13).

Les objectifs de ce travail étaient :

- D'étudier l'intensité de transition de la démence sans incapacité à la toilette ou à l'habillage vers la démence avec une incapacité à la toilette ou l'habillage en prenant en compte le risque de décès
- D'étudier les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou l'habillage chez des sujets déments en prenant en compte le risque de décès

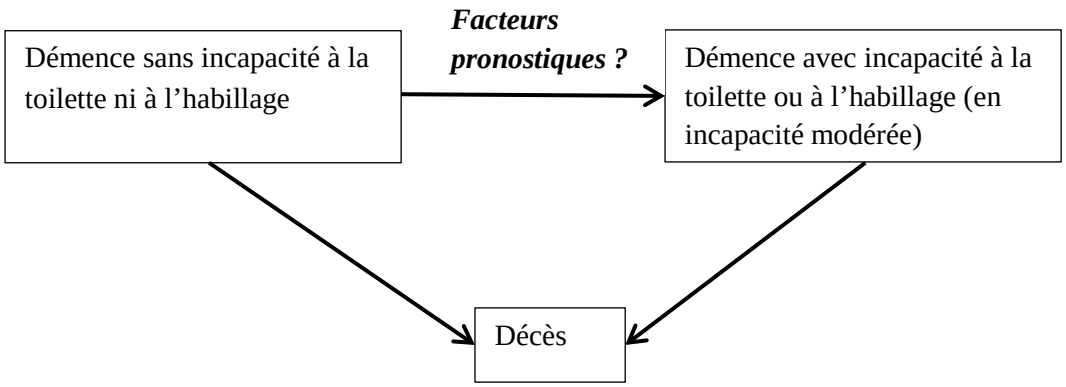


Figure 13 : Représentation schématique du modèle multi-états utilisé permettant d'étudier les transitions entre différents états fonctionnels en prenant en compte les risques de décès

6.3.2. Méthodes

6.3.2.1. Population étudiée

Ont été inclus tous les cas incidents de démence de la cohorte Paquid survenus entre les suivis T1 et T20, vus à la visite précédant la visite de diagnostic et tous les cas incidents de la cohorte 3C (Bordeaux, Montpellier) survenus entre T2 et T7, vus à la visite précédant la visite de diagnostic et qui n'avaient pas d'incapacité à la toilette ou à l'habillage au moment du diagnostic de démence ou avant le diagnostic de démence.

6.3.2.2. Définition de l'incapacité à la toilette ou à l'habillage

A partir de l'échelle de Katz [27], nous avons défini l'incapacité à la toilette ou à l'habillage si le niveau maximum d'incapacité était atteint (besoin d'une aide totale), les sujets étaient considérés sans incapacité s'ils pouvaient réaliser l'activité ou s'ils avaient besoin d'une aide partielle. Pour cette étude et pour plus de clarté, l'incapacité à la toilette ou à l'habillage dans la suite de ce travail est définie par : « incapacité modérée »

6.3.2.3. Facteurs pronostiques étudiés

Les facteurs pronostiques étudiés sont ceux définis dans la section méthodes de cette thèse (paragraphe 4.3). Pour l'âge au diagnostic et le score au MMSE, nous avons choisi pour cette étude de les étudier en variables catégorielles et non en variables continues. En effet, dans une optique pragmatique, l'utilisation de variables catégorielles semble plus adaptée à la pratique clinique. Concernant l'âge au moment du diagnostic, nous avons défini une variable à quatre catégories selon les quartiles de distribution. Pour le score au MMSE, les seuils suivants ont été utilisés : score supérieur ou égal à 24, score compris entre 20 et 23, score inférieur à 20, variable ainsi analysée comme indicateur de sévérité de la maladie. La santé subjective a été dans ce travail définie par une variable à trois catégories : santé subjective très bonne ou bonne, santé subjective moyenne, santé subjective mauvaise ou très mauvaise.

6.3.2.4. Analyses

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type.

Pour (1) étudier l'intensité de transition entre une démence sans incapacité modérée vers une démence avec incapacité modérée et (2) identifier les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité modérée aux BADL en prenant en compte le risque de décès, nous avons utilisé des modèles multi-états prenant en compte la censure comme schématisé figure 11

[159]. Par exemple, dans le cas présenté ci-dessous, dans l'intervalle entre la date de dernière visite (V2) et le décès, les données de la cohorte ne permettent pas de déterminer si le sujet dément a développé l'évènement, ici la survenue d'une incapacité modérée ou pas. Le modèle utilisé permet de prendre en compte cette censure par intervalle

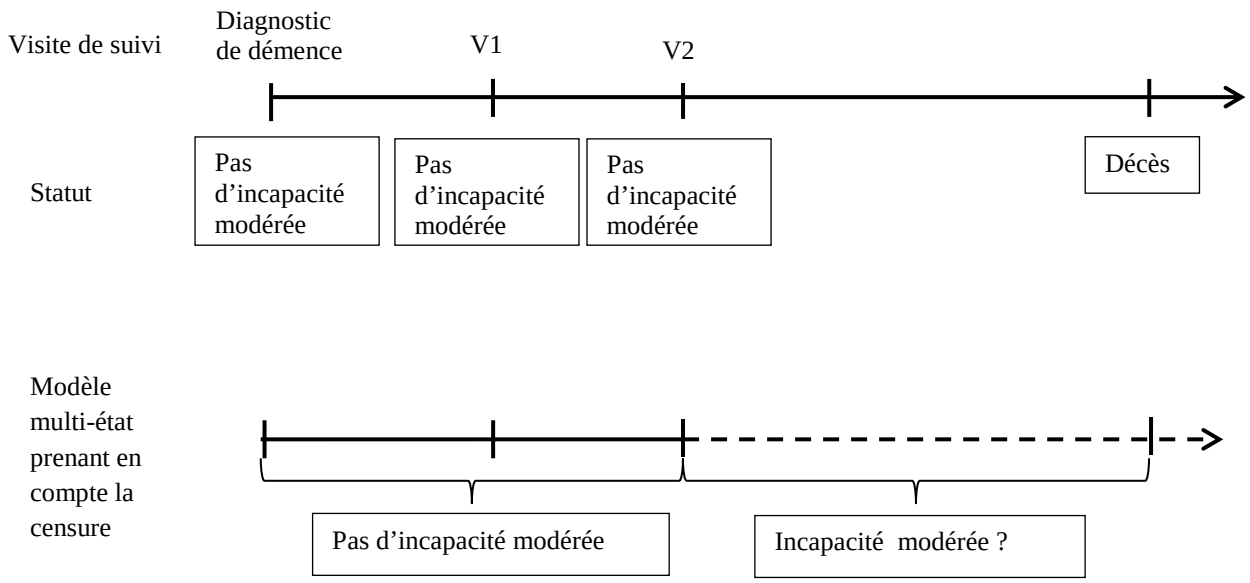


Figure 14 : Modélisation par un modèle multi-état prenant en compte la censure (incapacité modérée = incapacité à la toilette ou à l'habillage)

Ces modèles permettent de relier trois états définis ici par :

- démence sans incapacité modérée (état 0)
- démence avec une incapacité modérée (état 1)
- décès (état 2)

La figure 12 illustre cette représentation

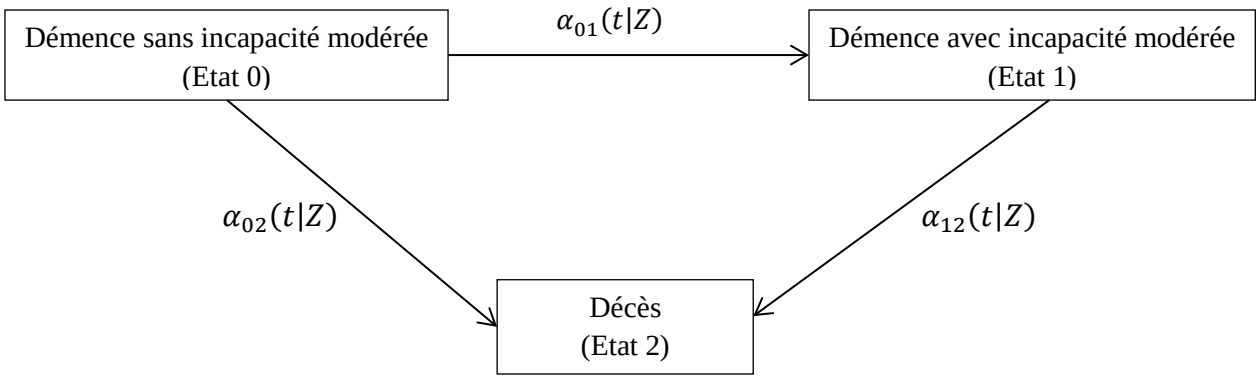


Figure 15 : Représentation graphique du modèle multi-état, ou $\boldsymbol{\alpha_{01}(t|Z), \alpha_{02}(t|Z), \alpha_{12}(t|Z)}$ sont les intensités de transition.

Les intensités de transition entre les états étaient définies par :

$$\alpha_{01}(t|Z) = \alpha_{01,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^T \boldsymbol{Z}),$$
$$\alpha_{02}(t|Z) = \alpha_{02,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^T \boldsymbol{Z}),$$
$$\alpha_{12}(t|Z) = \alpha_{12,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^T \boldsymbol{Z}),$$

Ou

$\alpha_{kl}(t|Z)$ était l'intensité de transition d'un état *k* vers un état *l* à un temps *t* défini pour un sujet avec une covariable de vecteur **Z**,

$\alpha_{kl,0}(t)$ était l'intensité de transition non spécifiée au début du suivi (au moment du diagnostic de démence) entre *k* et *l*

et $\boldsymbol{\beta}_{kl}$ était le vecteur des coefficients de régression qui mesurait l'effet de Z sur l'intensité de transition *k* vers *l*.

Les intensités de transitions peuvent être interprétées comme des risques instantanés de survenue d'un évènement donné à un instant t. Les intensités de transitions entre chaque état ont été tracées sur une figure. Nous avons ensuite représenter graphiquement la probabilité de survenue d'une incapacité modérée au cours du suivi (que les sujets décèdent ou non au cours du suivi).

Les exponentiels de chaque coefficient de régression peuvent être interprétés comme des Hazard Ratios (HR) d'un modèle de Cox. Tous les coefficients de régression ont été simultanément estimés en utilisant l'approche penalized likelihood implémentée dans le package R SmoothHazard.

Dans un premier temps, une analyse univariée a été conduite afin de tester les facteurs pronostiques associés à chaque transition. Les variables pour lesquelles une association au seuil de 20 % a été retrouvée lors de l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée pour chaque transition.

L'objectif de ce travail étant d'étudier les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité modérée, nous avons utilisé une stratégie de sélection pas à pas descendante sur la transition pas d'incapacité modérée vers l'incapacité modérée. Le modèle était ajusté sur les facteurs significatifs au seuil de 20 % sur les deux autres transitions en analyse univariée.

6.3.3. Résultats

Au total, 592 cas incidents de démence ont été inclus dans la cohorte Paquid et 253 dans la cohorte 3C, tous vus à la visite précédant la visite de diagnostic. Après exclusion des 275 sujets en incapacité modérée au moment du diagnostic, 570 ont donc été inclus dans notre analyse. Le tableau 5 présente les caractéristiques des sujets inclus en termes d'âge, de sexe, de niveau d'études, d'étiologie de la démence, du statut marital, d'incapacité aux IADL, du MMSE, de la dépression, des comorbidités et de la santé subjective. Deux tiers des sujets étaient des femmes et près de 70 % des cas avaient un niveau d'études primaire validé ou plus. Au moment du diagnostic de démence, 30 % des sujets avaient un score au MMSE supérieur ou égal à 24, 45 % entre 20 et 23 et 25 % inférieur à 20. Enfin, 86 % des sujets se considéraient en très bonne à moyenne santé.

Tableau 5 : Caractéristiques des cas incidents de démence sans incapacité modérée au moment du diagnostic de démence. Cohortes Paquid et Trois Cités (N = 570).

	n	%
Sexe féminin	358	62,8
Age		
≤ 80 ans	151	26,5
81-84 ans	139	24,4
85-88 ans	149	26,1
> 88 ans	131	23,0
Niveau d'études		
Haut niveau	384	67,6
Données manquantes	*2*	
Type de démence		
MA probable / MA possible / Démence mixte	465	81,6
Démence vasculaire	38	6,7
Démence parkinsonienne / Démence à corps de Lewy / Autres	67	11,7
Situation familiale		
En couple	239	41,9
Incapacité aux 4 IADL		
Sans incapacité	119	21,2
1 activité	94	16,8
2 activités	107	19,1
3 activités	109	19,4
4 activités	132	23,5
Données manquantes	*9*	
Score au MMS		
≥ 24	167	30,0
20-23	253	45,4
<20	137	24,6
Données manquantes	*13*	
Dépression		
Non	408	80,8
Oui	97	19,2
Données manquantes	*65*	
Comorbidités	146	27,3
Données manquantes	*36*	
Santé subjective		
Très bonne ou bonne	250	44,9
Moyenne	232	41,6
Mauvaise ou très mauvaise	75	13,5
Données manquantes	*13*	
Cohorte		
Paquid	352	61,8
Trois Cités	218	28,2

*Niveau primaire validé ou plus

Au cours du suivi, parmi ces 570 cas incidents de démence :

- 217 (38,1 %) ont développé une incapacité modérée dont 150 (69,1 %) sont décédés
- 132 (23,2 %) n'ont pas développé d'incapacité modérée et avaient au moins un suivi, 53 sont décédés (40,1 %)
- 221 (38,8 %) n'avaient pas de données au cours du suivi pour l'incapacité modérée dont 183 (83 %) sont décédés au cours du suivi :
  - 116 (52,5 %) sujets sont décédés avant la visite suivante
  - 37 (16,7 %) sujets n'ont pas été vus à la visite suivant le diagnostic et sont décédés avant la deuxième visite
  - 8 (12,2 %) sujets sont décédés sans avoir été revus pendant au moins 3 visites après le diagnostic
  - 1 (0,4 %) sujet est décédé sans avoir été revu pendant au moins 4 visites après le diagnostic
  - 2 (0,8 %) sujets sont décédés sans avoir été revus pendant au moins 6 visites après le diagnostic
  - 7 (16,3 %) sont des sujets jamais revus et non décédés
  - 2 (0,8 %) sont des sujets avec des données manquantes pour les ADL aux suivis

Les intensités de transitions entre la démence sans incapacité modérée (état 0) vers la démence avec incapacité modérée (état 1) et l'état décès (état 2) sont représentées sur la figure 13. Globalement, chez les déments le risque instantané de survenue d'une incapacité modérée est important juste après le diagnostic de démence puis a tendance à se stabiliser aux alentours de 0.25. Le risque instantané de décès chez les sujets en incapacité modérée est de l'ordre de 0.20 au moment du diagnostic de démence et augmente rapidement après le diagnostic pour dépasser après un peu plus d'un an et demi, le risque instantané de transition vers l'incapacité modérée. Le risque instantané de transition vers le décès depuis l'état 0 (sans incapacité modérée) est faible et reste relativement stable au cours du temps.

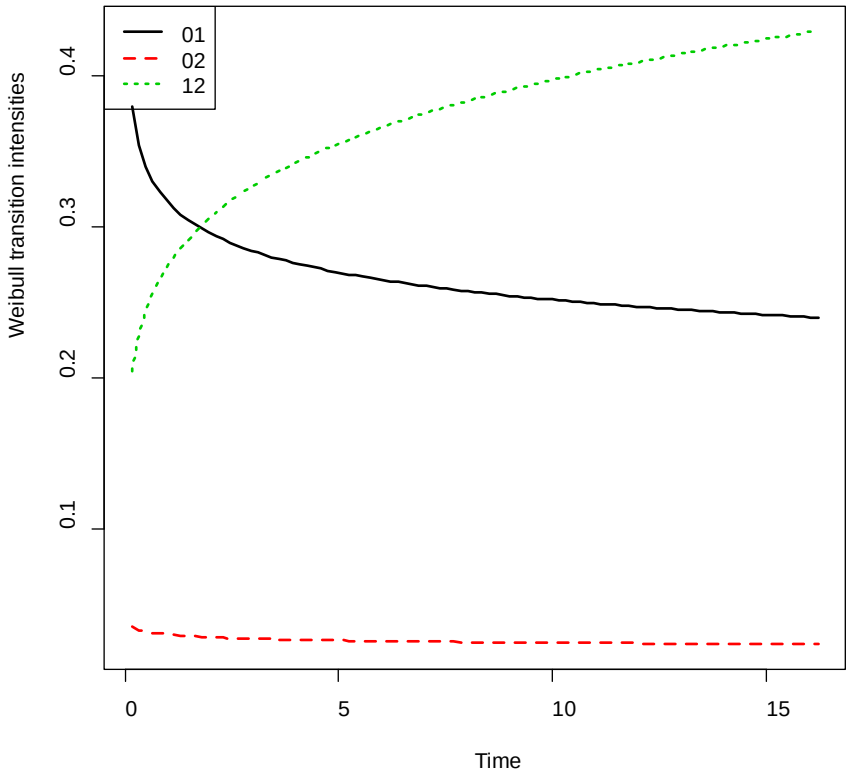


Figure 16 : Représentation des intensités de transitions entre les trois états : (i) état0= démence sans incapacité modérée, (ii) état1= démence avec incapacité modérée, i.e. pour la toilette ou l'habillage et (iii) état2=décès, chez les cas incidents de démence sans incapacité à la toilette ou à l'habillage au moment du diagnostic de démence des cohortes Paquid et Trois Cités

De la même manière la probabilité de survenue d'une incapacité modérée augmente rapidement après le diagnostic de démence (figure 17). Ainsi au moment du diagnostic, la probabilité de survenue d'une incapacité modérée est de près de 30 % pour atteindre après 5 ans de suivi près de 75 %. Elle se stabilise ensuite après cinq ans de suivi.

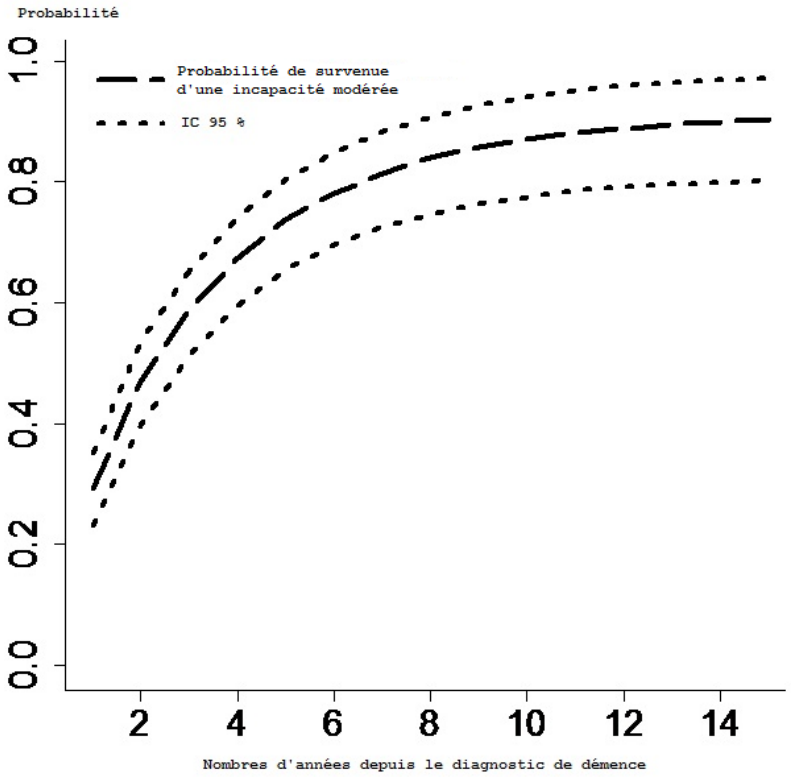


Figure 17 : Représentation de la probabilité de survenue d'une incapacité modérée, i.e. pour la toilette ou l'habillage que les sujets soient décédés ou non au cours du suivi, chez les cas incidents de démence sans incapacité à la toilette ou à l'habillage au moment du diagnostic de démence des cohortes Paquid et Trois Cités

En analyse univariée, les facteurs associés à la transition entre la démence sans incapacité modérée aux BADL vers une démence avec incapacité modérée au seuil de 0,05 étaient : un âge au moment du diagnostic supérieur ou égal à 85 ans, une démence vasculaire, ne pas vivre en couple, être en incapacité à trois ou quatre des activités des IADL, avoir un score au MMSE inférieur à 24, avoir des comorbités, avoir une santé subjective mauvaise ou très mauvaise. Enfin, les cas de démence de la cohorte Paquid présentaient un sur-risque d'entrée en incapacité modérée par rapport aux déments de la cohorte 3C (tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs associés aux différentes transitions en analyse univarié à partir de modèles multi-états. Cohorte Paquid et Trois Cités (N = 570).

	HR (IC 95 %)	p
Hommes / Femmes		
01	0,90 (0,68-1,19)	0,45
02	2,98 (0,52-17,12)	0,22
12	1,53 (1,16-2,02)	**0,002**
Age au moment du diagnostic / ≤ 80 ans		
81-84 ans		
01	1,44 (0,98-2,13)	0,06
02	1,60 (0,48-5,27)	0,44
12	1,40 (0,93-2,11)	0,11
85-88 ans		
01	2,12 (1,47-3,08)	**<0,0001**
02	0,71 (,014-3,71)	0,68
12	1,18 (0,78-1,79)	0,43
> 88 ans		
01	3,00 (1,99-4,54)	**<0,0001**
02	3,09 (0,94-10,18)	0,06
12	1,60 (1,04-2,45)	**0,03**
Niveau d'études / Pas de scolarité		
>= Niveau 1aire validé		
01	1,05 (0,81-1,37)	0,70
02	1,47 (0,33-6,56)	0,61
12	1,14 (0,87-1,50)	0,32
Type de démence / MA		
Démence vasculaire		
01	1,64 (1,07-2,53)	**0,02**
02	0,94 (0,08-11,52)	0,96
12	1,09 (0,71-1,67)	0,69
Autres		
01	1,24 (0,82-1,89)	0,31
02	0,61 (0,01-48,92)	0,82
12	1,32 (0,88-1,99)	0,18
Situation familiale / Marié		
Veuf, célibataire, divorcé…		
01	1,42 (1,09-1,84)	**0,008**
02	0,72 (0,19-2,69)	0,62
12	0,90 (0,69-1,18)	0,45

	HR (IC 95 %)	p
IADL / 0		
1 item		
01	1,27 (0,80-2,01)	0,31
02	2,96 (0,54-16,36)	0,21
12	1,09 (0,67-1,77)	0,72
2 items		
01	1,45 (0,95-2,21)	0,08
02	2,02 (0,32-12,61)	0,45
12	0,82 (0,51-1,31)	0,40
3 items		
01	2,67 (1,81-3,95)	**<0,0001**
02	1,42 (0,12-17,22)	0,78
12	0,99 (0,66-1,49)	0,96
4 items		
01	2,51 (1,71-3,67)	**<0,0001**
02	2,41 (0,36-16,14)	0,36
12	1,30 (0,85-1,97)	0,22
Score au MMSE / ≥ 24		
20-23		
01	1,44 (1,00-2,06)	**0,05**
02	0,70 (0,01-44,19)	0,86
12	1,15 (0,80-1,65)	0,46
<20		
01	2,08 (1,49-2,90)	**<0,0001**
02	1,39 (0,20-9,50)	0,74
12	1,17 (0,82-1,67)	0,38
Dépression		
01	1,36 (0,99-1,87)	0,06
02	1,04 (0,20-5,26)	0,96
12	0,97 (0,69-1,37)	0,88
Comorbidités		
01	1,39 (1,06-1,84)	**0,02**
02	0,78 (0,17-3,61)	0,76
12	1,10 (0,83-1,45)	0,52
Santé subjective bonne / mauvaise		
Moyenne		
01	0,69 (0,47-1,01)	0,06
02	1,21 (0,03-57,82)	0,92
12	0,99 (0,67-1,46)	0,95
Bonne ou très bonne		
01	0,56 (0,38-0,82)	**0,003**
02	1,26 (0,03-57,37)	0,90
12	0,93 (0,66-1,32)	0,70
Cohorte 3C / Paquid		
01	0,53 (0,40-0,71)	**<0,0001**
02	0,83 (0,13-5,13)	0,84
12	0,87 (0,59-1,30)	0,51

01 : transition de l'état démence sans incapacité à la toilette ou à l'habillage vers l'état démence avec incapacité à la toilette ou à l'habillage
02 : transition de l'état démence sans incapacité à la toilette ou à l'habillage vers l'état décès
12 : transition de l'état démence avec incapacité à la toilette ou à l'habillage vers l'état décès

Les facteurs pronostiques indépendants du passage de la démence sans incapacité modérée vers la démence avec une incapacité modérée étaient : l'âge au moment du diagnostic (plus les sujets étaient âgés plus le risque de décès était important), une démence vasculaire, être en incapacité à trois ou quatre des activités des IADL au moment du diagnostic de démence et avoir une santé subjective mauvaise ou très mauvaise (tableau 7). L'analyse multivariée était ajustée sur les facteurs pronostiques significatifs au seuil de 0,20 sur la transition démence avec une incapacité modérée vers décès c'est-à-dire le sexe, l'âge et la cohorte. Aucun facteur pronostique n'était significatif au seuil de 0,20 sur la transition démence sans incapacité modérée vers décès.

Tableau 7 : Facteurs pronostiques indépendants du passage de l'état démence sans incapacité modérée vers l'état démence avec une incapacité modérée ajustée sur les facteurs pronostiques significatifs au seuil de 0,15 sur la transition démence avec une incapacité modérée vers décès chez les cas incidents de démence des cohortes Paquid et 3C.

	HR (IC 95 %)	p
Age au moment du diagnostic / ≤ 80 ans		
81-84 ans	1,63 (1,18-2,25)	0,003
85-88 ans	1,74 (1,25-2,41)	0,0009
> 88 ans	2,97 (2,06-4,29)	<0,0001
Diagnostic de démence		
Démence vasculaire	1,59 (1,04-2,42)	0,03
Autres	1,34 (0,93-1,92)	0,11
IADL / 0		
1 item	1,24 (0,86-1,80)	0,25
2 items	1,38 (0,96-1,99)	0,08
3 items	1,86 (1,29-2,67)	0,0009
4 items	2,15 (1,52-3,04)	<0,0001
Santé subjective / mauvaise ou très mauvaise		
Moyenne	0,71 (0,50-1,00)	0,05
Bonne ou très bonne	0,65 (0,46-0,92)	0,02

6.3.4. Discussion

Dans ce travail, nous avons étudié, chez des cas incidents de démence de nos deux principales cohortes populationnelles (Paquid et 3C), le risque instantané de survenue d'une incapacité modérée en prenant en compte le risque de décès à l'aide de modèle multi-états. Globalement au moment du diagnostic de démence, le risque instantané d'incapacité modérée est important et diminue au cours du temps. En revanche, le risque instantané de décès chez les sujets ayant une incapacité modérée augmente au cours du temps, alors qu'il est faible et stable au cours du temps chez les déments sans incapacité modérée. Les facteurs pronostiques indépendants de la survenue d'une incapacité modérée ajustés sur le risque de décès sont : un âge supérieur à 80 ans au moment du diagnostic de démence, une démence vasculaire, l'atteinte de la totalité ou quasi-totalité des quatre IADL de Lawton et une santé subjective mauvaise ou très mauvaise au moment du diagnostic de démence.

Dans cette étude, nous pouvons observer que le risque instantané d'entrée en incapacité modérée est important en début de maladie, dans les 5 ans suivant la visite de diagnostic. Sur le reste du suivi, peu de sujets développent une incapacité modérée et le risque instantané d'incapacité modérée diminue donc de manière importante au cours des cinq premières années de suivi. L'une des forces méthodologiques de ces modèles multi-états est qu'ils permettent de prendre en compte la censure par intervalle, c'est-à-dire qu'ils permettent aux sujets de développer l'évènement (l'incapacité modérée) entre la dernière visite et le décès ou la date des dernières nouvelles. Ainsi les sujets qui sont décédés ou perdus de vus après la visite de diagnostic sont considérés par le modèle comme ayant développé une incapacité modérée étant donné que le risque instantané d'incapacité modérée est important en début de maladie. Ainsi très peu de sujets sont, dans ce modèle, décédés sans être en incapacité modérée d'où un risque instantané de décès chez les sujets sans incapacité qui reste faible au cours du suivi. A partir des résultats de cette étude, nous pouvons donc faire comme hypothèse qu'au moment du diagnostic de démence la plupart des sujets vont entrer en incapacité modérée dans les cinq premières années, alors que pour ceux qui n'auront pas développé d'incapacité modérée aux BADL après cinq ans, la probabilité diminue. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la cohorte REAL.FR, où après deux ans de suivi,

près d'un tiers des sujets développent une incapacité à la toilette et un tiers une incapacité à l'habillage sur chaque année de suivi [143]. Il est probable que les sujets n'ayant pas développé rapidement d'incapacité modérée ont une maladie moins évolutive, moins grave et donc une probabilité plus faible d'être atteints aux BADL au cours du temps. De la même manière que le déclin cognitif est un marqueur de l'évolutivité de la maladie [36, 160, 161], la rapidité de l'atteinte des BADL pourrait être un autre marqueur de l'agressivité de la maladie, étant donnée qu'au moment du diagnostic il n'y avait pas chez ces sujets d'atteinte des BADL. Une autre explication possible est qu'il existe des incertitudes sur la manière de recueillir le diagnostic. Il est donc possible que des sujets déjà déments à la visite précédant la visite de diagnostic n'aient pas été diagnostiqués et donc inclus comme cas incident à la visite de diagnostic donc à un stade plus grave de la maladie, ces sujets développent donc plus rapidement une incapacité modérée.

Nous avons identifié quatre facteurs pronostiques indépendants de la survenue d'une incapacité modérée aux ADL, i.e. à la toilette ou à l'habillage. Aucun travail pronostique dans la littérature n'a été retrouvé étudiant cette transition. Toutefois, certains de ces facteurs ont été retrouvés comme facteurs de mauvais pronostic dans la démence sur d'autres « outcomes ». C'est le cas par exemple de l'âge des sujets retrouvé comme facteur de mauvais pronostique en terme de survie [23, 26, 31, 38, 41-50]. Chez les sujets non déments, l'âge est aussi retrouvé comme facteur de mauvais pronostic sur la survenue d'incapacité fonctionnelle [162, 163]. Probablement que l'âge de par sa dimension physiologique (diminution de la force, tonicité et flexibilité musculaire, raidissement des mouvements et ralentissements des déplacements…) augmente le risque de survenue d'incapacités fonctionnelles et ceci de manière indépendante même dans la démence. Les sujets ayant un diagnostic de démence vasculaire étaient plus à risque que ceux qui avaient un diagnostic de MA de développer une incapacité modérée. Il existe des différences d'atteintes des fonctions cognitives entre la démence vasculaire et la MA. En effet dans la démence vasculaire, les fonctions exécutives sont surtout atteintes en début de maladie [164]. Les critères diagnostiques du NINCDS-AIREN définissent dans les signes cliniques compatibles, la présence de troubles de la marche précoces et de déficit sous-corticaux incluant un ralentissement psychomoteur et des anomalies des fonctions exécutives [165]. Or l'atteinte des fonctions exécutives est retrouvée dans la littérature comme associée à l'atteinte des capacités fonctionnelles (au moins de certaines) [166] et ce pour les IADL et pour les BADL [167]. Dans nos travaux, l'atteinte des

IADL au moment du diagnostic de démence est associée à la survenue d'une incapacité modérée (incapacité à la toilette ou à l'habillage). Soto et al. avaient déjà retrouvé qu'après un an de suivi le score aux IADL était associé à l'aggravation des BADL [168]. Etant donné qu'il n'y a pas de démence à la visite précédant la visite de diagnostic dans notre étude, l'atteinte de plus de 3 activités sur 4 des IADL représente l'agressivité de la maladie avec pour conséquence un retentissement en termes de BADL. De même lorsque ce sont les BADL qui sont atteintes au moment du diagnostic de la maladie, l'agressivité de la maladie est encore plus importante et l'atteinte des BADL est prédictive du décès [169]. Le dernier facteur retrouvé dans nos analyses concerne la santé subjective. Une mauvaise ou très mauvaise santé perçue était associée à l'entrée en incapacité modérée. La santé subjective est définie par la perception et l'évaluation de sa santé globale par un individu [170]. Cet indicateur permet de définir de manière positive l'état de santé contrairement à la présence de comorbidités et il prend en compte la psychologie du sujet, sa personnalité, son expérience, ses ressources personnelles et le bien-être. Chez le sujet âgé (hors du contexte démentiel), la santé subjective est associée à de nombreux évènements : survie, incapacités, qualité de vie…[171, 172]. Chez des sujets MA vivants à domicile, il a été montré que les sujets se disant en bonne ou très bonne santé subjective avaient un meilleur niveau d'éducation, pas de comorbidités, une meilleure qualité de vie, un score plus bas au MMSE et une absence d'anosognosie [173]. Probablement que même les personnes ayant une démence, peuvent au début de leur maladie juger de leur état de santé et c'est l'ensemble des facteurs associés à la santé subjective qui réduit le risque de la survenue d'entrée en incapacité modérée.

Parmi ces facteurs pronostiques, l'âge et l'étiologie de la démence sont des facteurs sur lesquels il n'est pas possible d'intervenir pour pouvoir retarder le passage vers l'incapacité modérée. Par contre, concernant l'atteinte des IADL et la santé subjective, des interventions pourraient être mises en place pour améliorer la santé des patients au moment du diagnostic de démence et permettraient ainsi de retarder le passage vers l'incapacité modérée aux activités de base de la vie quotidienne. Par exemple, concernant l'atteinte des IADL, utiliser des nouvelles technologies pour assister les patients dans les activités de la vie pourrait améliorer le retentissement dans les IADL. Or retarder le passage vers cette incapacité à la toilette et/ou à l'habillage permet d'une part de retarder la mise en place d'aide plus importante au domicile ou même l'institutionnalisation et d'autre part de diminuer les coûts,

la part la plus importante de ceux-ci étant liée à l'atteinte des capacités fonctionnelles et particulièrement des BADL [153, 154, 157].

Nous avons utilisé dans cette étude des modèles multi-états pour modéliser la probabilité de passage à l'incapacité à la toilette et/ou à l'habillage et ses facteurs pronostiques. L'utilisation de ces modèles multi-états nous permet de prendre en compte le risque compétitif de décès qui est très rarement pris en compte dans la littérature malgré son importance capitale dans cette population de sujets âgés fragilisés par la maladie et présentant un sur-risque significatif de décès [17, 54, 58, 71]. En effet, il est particulièrement important pour une meilleure estimation des risques de prendre en compte le risque compétitif de décès quand au moins un des facteurs étudiés est associé au risque de décès [174]. Dans notre étude, au moins l'âge est associé de manière certaine au risque de décès dans la littérature chez les sujets déments [23, 26, 31, 38, 41-50] et l'utilisation d'un modèle multi-état nous a permis ainsi d'identifier de manière plus précise les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage en tenant compte des risques de décès à tout stade. Les sujets sont de plus issus de deux cohortes en population dans lesquelles une détection active des cas de démences est réalisée. Ce travail permet donc d'étudier les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage chez les déments, diagnostiqués ou non et pris médicalement en charge ou non par leur médecin traitant ou un spécialiste.

Malgré la richesse des données issues de nos deux cohortes populationnelles, les potentiels facteurs pronostiques que nous avons pu explorer étaient ceux recueillis lors des suivis. Or il existe très probablement d'autres facteurs pronostiques ou facteurs de confusion que nous n'avons pas pu investiguer ou de manière trop insuffisante, tels que par exemple les troubles du comportement qui ne sont pas évalués de manière standardisés dans nos cohortes, la présence d'autres comorbidités que celles que nous avons étudiées telles que le cancer, l'arthrose, les maladies pulmonaires, etc… Cependant, en travaillant à partir d'un échantillon issu de la population générale, nous avons pu étudier les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage dans la démence et ces résultats sont applicables en population générale. Toutefois, pour tenir compte des spécificités des patients ayant recours à des consultations Mémoire, ce travail devra être réalisé à partir d'échantillons de patients sélectionnés dans les centres mémoires ou les CMMR. En effet, il est probable que

les facteurs pronostiques de la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage soient différents chez les sujets diagnostiqués et pris en charge dans les centres mémoires, chez les sujets diagnostiqués et non pris en charge et chez les sujets non diagnostiqués. Cette analyse complémentaire devrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients atteints de démence et pris en charge dans les consultations Mémoire. Une autre limite de notre étude concerne la manière de poser le diagnostic. En effet, lors des visites au domicile des sujets, il n'y avait pas systématiquement un aidant pour confirmer ou infirmer les réponses des personnes enquêtées, notamment sur le fonctionnement dans les activités de la vie quotidienne. Or, il a été montré dans la littérature que chez les personnes démentes vivant seules, il existait un manque de reconnaissance des déficits cognitifs et une atteinte moins importante aux ADL que pour les personnes qui vivaient accompagnées [175]. Ainsi il est possible qu'à un stade précoce de la maladie, le diagnostic soit posé plus tardivement chez les sujets vivants seuls à domicile que chez les sujets vivants accompagnés.

En conclusion, cette étude nous permet de montrer que l'atteinte des capacités fonctionnelles dans la démence peut survenir soit rapidement après le diagnostic de démence dans les deux ans de suivi soit chez des sujets ayant une maladie moins agressive dans des délais plus longs. Les marqueurs de l'agressivité de la maladie sont un âge avancé, le diagnostic d'une démence vasculaire, l'atteinte de trois ou quatre IADL au moment du diagnostic et une mauvaise santé subjective. Chez les sujets ayant un ou plusieurs de ces facteurs de mauvais pronostique, un suivi renforcé est recommandé pour pouvoir mettre en place rapidement les aides nécessaires et optimiser la prise en charge à domicile de ces sujets et ainsi éviter des situations complexes, de passage aux urgences non justifiée….

7. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

En l'absence de traitement curatif de la maladie et en raison du manque d'efficacité des traitements symptomatiques, améliorer la prise en charge des sujets atteints de démence nécessite de mieux connaitre le pronostic de la maladie. Dans les travaux de cette thèse, nous nous sommes intéressés à ce pronostic en termes de survie et de déclin fonctionnel. Globalement nous avons montré qu'au moment du diagnostic de démence, l'atteinte des IADL prédisait la survenue de l'atteinte aux BADL au cours du suivi et que l'atteinte des BADL prédisait la survenue du décès dans les cinq ans de suivi. Il a déjà été montré dans la littérature à partir du déclin cognitif qu'il existait différents types d'évolution de la maladie avec des évolutions plus ou moins agressives [41, 160]. Ceci est probablement aussi vrai concernant l'atteinte fonctionnelle, mais dans la plupart de ces travaux cette atteinte était souvent peu explorée ou de manière insatisfaisante sur le plan méthodologique. Or pouvoir prédire l'agressivité de la maladie sur le plan fonctionnel a des répercussions importantes sur le plan clinique en particulier sur la prise en charge. L'optimisation de cette prise en charge représente un enjeu majeur de santé publique compte tenu de la prévalence élevée de la maladie, de la survie de plusieurs années avec la maladie, des conséquences majeures sur la vie quotidienne des malades et de leur famille et des coûts élevés de prise en charge directs ou indirects pour la société et pour les familles. Dans le Plan Alzheimer 2008-2012, plusieurs mesures avaient pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients. Des structures de répits ont été créées pour mieux accompagner les aidants et élargir la diversité des structures à proposer aux patients et à leur famille. Le soutien à domicile a été renforcé notamment par la mise en place des Equipes Spécialisées Alzheimer (ESA) comprenant des assistants en gérontologie, des psychomotriciens et des ergothérapeutes. Des structures spécifiques dédiées aux malades atteints de MA et de syndromes apparentés ont été créés aux seins de EPHAD. Ainsi l'utilisation de ces structures et de ces équipes pourra être adaptée au pronostic fonctionnel des patients. En effet, une maladie agressive sur le plan fonctionnel entrainera un besoin d'aide plus important au domicile du patient avec probablement des difficultés plus importantes pour les aidants et une institutionnalisation plus précoce. L'anticipation permet aussi de mieux prévoir les aides à venir (évitant ainsi des situations d'urgence) et également de préparer une éventuelle institutionnalisation. De plus, il sera possible pour les patients et leur famille d'anticiper les besoins financiers nécessaires dès le début de la maladie. Or les

coûts liés à la démence sont particulièrement importants. Ainsi aux États-Unis en 2013, le reste à charge annuel pour les patients atteints de MA vivant à domicile était estimé en moyenne à plus de 3000 $ et pour les patients institutionnalisés à près de 19000 $ [176]. En effet, il a été montré dans la littérature que le reste à charge était particulièrement important quand survenait l'institutionnalisation [177]. En France, à ce jour et à notre connaissance aucune étude n'a été entreprise pour estimer le reste à charge. Toutefois, d'après France Alzheimer, il est estimé à 6 000 euros par an pour les patients vivant à domicile [178]. Concernant les coûts sociétaux, mieux connaitre le pronostic permettra d'estimer les coûts nécessaires pour la prise en charge des malades dans l'avenir, or ces coûts sont aussi particulièrement importants. Dans une étude européenne, chez des patients vivant à domicile, les coûts sociétaux moyens mensuels étaient estimés pour chaque patient français à 1 312 euros (SD 1 628) pour les patients ayant une MA légère, à 2 412 euros (SD 2 890) pour les patients ayant une MA modérée et à 3 722 euros (SD 4 178) pour les patients ayant une MA sévère [179].

Cette thèse s'est appuyée sur des données de cohortes populationnelles bénéficiant d'un suivi à long terme et permettant de travailler exclusivement sur les cas incidents permettant d'inclure les sujets à un même stade de la maladie contrairement aux études incluant des cas prévalents de sujets déments. Or pour étudier l'histoire naturelle d'une maladie, il est particulièrement important d'inclure les individus selon un critère diagnostique unique qui doit correspondre à un évènement important dans la maladie. Nous avons donc dans cette thèse travaillé à partir de cas incidents de démence issus de cohorte en population, les résultats sont donc généralisables à la population générale. A ce jour, en faisant des extrapolations à la population d'Aquitaine, à partir des données de la cohorte Paquid [180], le nombre de cas prévalents de démence peut être estimé entre 60 000 et 70 000 cas. Selon les données de la littérature [4, 116], entre la moitié et les deux tiers des cas seraient diagnostiqués soit par leur médecin généraliste soit par un spécialiste (neurologue, gériatre, psychiatre), soit pour l'Aquitaine environ 30 à 35 000 cas. Or, d'après les données de la Banque Nationale Alzheimer, seulement 5 000 à 7 000 cas sont suivis en file active en Aquitaine pour une MA ou un syndrome apparenté en consultation mémoire, dans un CMRR ou par un neurologue libéral. Ainsi plus de 90 % des sujets ayant une démence ne sont pas pris en charge par une structure médicale spécialisée ou un spécialiste. Et sont vus soit par le médecin généraliste qui ne voit pas la nécessité d'une prise en charge spécialisée ou pour

lesquels il existe un refus de soins du malade ou de l'entourage, soit ne sont pas diagnostiqués la famille étant dans le déni ou ne souhaitant pas avoir un diagnostic et se chargeant de la prise en charge du parent. Il est probable, comme nous en avons fait l'hypothèse dans le travail sur le recours aux soins et la survie, que les sujets non diagnostiqués soient atteints d'une maladie moins agressive, moins évolutive et donc plus facilement gérable d'un point de vue social sans besoin d'une intervention sanitaire. Mais diagnostiquer la maladie seulement au stade des complications ne permet pas d'anticiper les besoins d'aide et les coûts qui leurs sont liés. Concernant la prise en charge par les médecins généralistes, à ce jour le scepticisme sur l'intérêt d'une prise en charge spécialisée des patients atteints de démence reste important et le déremboursement des traitements alimente encore ce scepticisme. Une des mesures du Plan Alzheimer 2008-2012 était la mise en place d'une visite longue pour les malades atteints de MA et de syndromes apparentés. Elle doit permettre de mieux situer le patient dans son cadre de vie naturel et de vérifier le bon niveau d'adéquation entre les besoins de l'aidant naturel, du patient et les moyens mis en place. Elle se déroule, au domicile du patient ou en EHPAD, en présence de l'aidant naturel et est réalisée à l'initiative du médecin traitant. Elle peut être tarifée une fois par an et/ou en cas de modification de l'état de santé du patient ou de son environnement (changement de domicile, maladie ou décès de l'aidant naturel, signalement de maltraitance…), nécessitant de réévaluer l'adéquation entre les besoins du patient et des aidants naturels et les moyens mis en place. Or fin 2012, seulement 10 200 visites de ce type avaient été réalisées (sur les 225 000 nouveaux cas par an et les 850 000 sujets atteints de MA ou de syndromes apparentés). Une des recommandations de l'évaluation du Plan Alzheimer est de renforcer les liens entre les médecins traitants, les consultations mémoires et les dispositifs d'intégration d'aides et de soins (MAIA).

Concernant l'évolution des capacités fonctionnelles, nous avons montré dans cette thèse que l'utilisation des échelles mesurant les capacités fonctionnelles ne permettait pas d'un point de vue clinique d'évaluer l'atteinte du patient au cours du suivi. Déjà Gelb en 2000 proposait dans une revue de la littérature d'évaluer la progression de la MA en pratique clinique à partir des capacités fonctionnelles liée à chaque activité plutôt qu'en étudiant le score global des échelles [181]. En effet l'utilisation du score global des échelles fait appel à des hypothèses probablement injustifiées sur la progression de la maladie, c'est-à-dire que la perte d'un point quel que soit le score à l'échelle aurait la même implication clinique. Or en étudiant

séparément l'atteinte de chaque activité des échelles fonctionnelles, l'impact pour le patient et sa famille est beaucoup plus important puisque pour chaque atteinte d'une activité, les aides nécessaires à mettre en place sont différentes et de plus en plus importantes. Nous pensons donc qu'étudier la survenue d'une incapacité à la toilette ou à l'habillage a un réel sens clinique. Cet évènement pourrait être d'une part utilisé en pratique clinique et d'autre part, selon nous, cet « outcome » pourrait constituer un critère de jugement tout à fait pertinent dans l'évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux ou non.

Perspectives

Ce travail nous a permis de mieux connaitre l'évolution des capacités fonctionnelles dans la démence et la survie en démence. Toutefois, nous avons montré qu'il est difficile de prédire l'évolution de la maladie. La démence est une maladie multi-factorielle pour laquelle il existe une variabilité interindividuelle très importante concernant la progression de la maladie. Dans l'état actuel des connaissances, le pronostic de la maladie en termes de décès et d'évolution fonctionnelle reste difficile à déterminer. Plusieurs pistes de recherche peuvent être proposées. D'une part il serait particulièrement intéressant de pouvoir travailler à partir de la Base Nationale Alzheimer (BNA) sur le pronostic de la démence et particulièrement sur la survenue d'une incapacité modérée au cours du suivi. A ce jour les données de la BNA ne permettent pas de réaliser de telles études épidémiologiques. Pourtant l'utilisation pour la recherche d'une base de données exhaustives des patients suivis en France pour une démence (MA et syndromes apparentés) permettrait de mieux connaitre le pronostic des patients diagnostiqués, suivis et traités en France et permettrait in fine, d'améliorer leur prise en charge. D'autre part, l'évolution de la maladie comprenant une grande part de variabilité interindividuelle, l'utilisation de modèle statistique simple ne permettra pas de déterminer le pronostic de manière précise. A ce stade de la recherche, des modèles statistiques sophistiqués sont nécessaires permettant d'une part d'étudier l'évolution de la maladie au cours du temps mais aussi d'identifier les facteurs pronostiques de chaque évènement. Enfin, nous nous sommes intéressés dans ces travaux à la survie et aux capacités fonctionnelles mais d'autres évènements ayant aussi un réel impact sur la vie du patient et de sa famille devront être étudiés tels que la survenue de troubles du comportement ou l'institutionnalisation.

Références

1. Wiktionnaire. Pronostic. [06/11/2013]; Available from: http://fr.wiktionary.org/wiki/pronostic.

2. Wikipédia. Oracle grec. [06/11/2013]; Available from: http://fr.wikipedia.org/wiki/Oracle_grec.

3. Etude Pixel. L'entourage familial des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. [04/10/2003]; Available from: http://www.proximologie.com/Portals/6/PDF/Etudes/Dossier_Pixel.pdf.

4. Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, et al. 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.

5. Duyckaerts C, Pasquier F. Démences. France: Doin; 2002.

6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. 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.

8. Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010;9(1):119-28.

9. Duyckaerts C, Dickson D. Neuropathology of Alzheimer's disease. In: Dickson D, Weller RO, editors. Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. DICKSON D ed. New York: John Wiley & Sons; 2011. p. 62-91.

10. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(12):4245-9.

11. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297(5580):353-6.

12. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.

13. Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 1997;18(4 Suppl):S85-8.

14. Feldman HH, Woodward, M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. Neurology. 2005;65((6 suppl 3)):S10-S7.

15. Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R. [Needs and expectations of Alzheimer's disease family caregivers]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2012;60(3):231-8. Attentes et besoins des aidants de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer.

16. Forma L, Rissanen P, Aaltonen M, Raitanen J, Jylha M. Dementia as a determinant of social and health service use in the last two years of life 1996-2003. BMC Geriatr. 2011;11:14.

17. Andersen K, Lolk A, Martinussen T, Kragh-Sorensen P. Very mild to severe dementia and mortality: A 14-year follow-up - The Odense study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(1):61-7.

18. Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick J, Hayden KM, et al. Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County Study. Neurology. 2004;62(7):1156-62.

19. Ellenberg JH. Selection bias in observational and experimental studies. Stat Med. 1994;13(5-7):557-67.

20. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med. 2001;344(15):1111-6.

21. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. J Clin Epidemiol. 1999;52(8):737-43.

22. Cosentino S, Scarmeas N, Albert SM, Stern Y. Verbal fluency predicts mortality in Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol. 2006;19(3):123-9.

23. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. Neurology. 2008;71(19):1489-95.

24. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. Arch Neurol. 2005;62(5):779-84.

25. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. Am J Epidemiol. 2001;154(7):642-8.

26. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. BMJ. 2008;336(7638):258-62.

27. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA. 1963;185:914-9.

28. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. Arch Neurol. 2003;60(1):85-90.

29. Ientile L, De Pasquale R, Monacelli F, Odetti P, Traverso N, Cammarata S, et al. Survival rate in patients affected by dementia followed by memory clinics (UVA) in Italy. J Alzheimers Dis. 2013;36(2):303-9.

30. Doody R, Pavlik V, Massman P, Kenan M, Yeh S, Powell S, et al. Changing patient characteristics and survival experience in an Alzheimer's center patient cohort. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;20(2-3):198-208.

31. Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, Massman PJ, Chan W. Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2005;19(4):178-83.

32. Kay DW, Forster DP, Newens AJ. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years. Br J Psychiatry. 2000;177:156-62.

33. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. Int Psychogeriatr. 2012;24(7):1034-45.

34. Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I. Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol. 1998;55(9):1226-32.

35. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2002;59(11):1764-7.

36. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001;58(3):449-54.

37. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. BMJ. 2010;341:c3584.

38. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(1):74-80.

39. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. Neurology. 2005;65(5):719-25.

40. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology. 2006;67(11):1935-41.

41. Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(6):439-45.

42. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Newcomer R. Unmet care needs and key outcomes in dementia. J Am Geriatr Soc. 2005;53(12):2098-105.

43. Geerlings MI, Deeg DJ, Penninx BW, Schmand B, Jonker C, Bouter LM, et al. Cognitive reserve and mortality in dementia: the role of cognition, functional ability and depression. Psychol Med. 1999;29(5):1219-26.

44. Koutsavlis AT, Wolfson C. Elements of mobility as predictors of survival in elderly patients with dementia: findings from the Canadian Study of Health and Aging. Chronic Dis Can. 2000;21(3):93-103.

45. Newcomer R, Covinsky KE, Clay T, Yaffe K. Predicting 12-month mortality for persons with dementia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003;58(3):S187-98.

46. Paradise M, Walker Z, Cooper C, Blizard R, Regan C, Katona C, et al. Prediction of survival in Alzheimer's disease--the LASER-AD longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24(7):739-47.

47. Pavlik VN, Doody RS, Massman PJ, Chan W. Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22(4):367-77.

48. Russ TC, Batty GD, Starr JM. Cognitive and behavioural predictors of survival in Alzheimer disease: results from a sample of treated patients in a tertiary-referral memory clinic. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27(8):844-53.

49. Schaufele M, Bickel H, Weyerer S. Predictors of mortality among demented elderly in primary care. Int J Geriatr Psychiatry. 1999;14(11):946-56.

50. Zhou B, Zhao Q, Teramukai S, Ding D, Guo Q, Fukushima M, et al. Executive function predicts survival in Alzheimer disease: a study in Shanghai. J Alzheimers Dis. 2010;22(2):673-82.

51. Koller D, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Eisele M, Wiese B, Glaeske G, et al. Survival in patients with incident dementia compared with a control group: a five-year follow-up. Int Psychogeriatr. 2012;24(9):1522-30.

52. Villarejo A, Benito-Leon J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martin V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. J Alzheimers Dis. 2011;26(3):543-51.

53. Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. Neurology. 1996;46(3):656-60.

54. Llinas-Regla J, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Roman GC. Mortality after a diagnosis of dementia in a population aged 75 and over in Spain. Neuroepidemiology. 2008;31(2):80-8.

55. Aguero-Torres H, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Dementing disorders in the elderly: evolution of disease severity over 7 years. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2002;16(4):221-7.

56. Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. Neurology. 2002;59(8):1146-53.

57. Ruitenberg A, Kalmijn S, de Ridder MA, Redekop WK, van Harskamp F, Hofman A, et al. Prognosis of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. Neuroepidemiology. 2001;20(3):188-95.

58. Guhne U, Matschinger H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Incident dementia cases and mortality. Results of the leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22(3):185-93.

59. Orrell M, Butler R, Bebbington P. Social factors and the outcome of dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15(6):515-20.

60. Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. JAMA. 1997;277(10):806-12.

61. Mangione CM, Marcantonio ER, Goldman L, Cook EF, Donaldson MC, Sugarbaker DJ, et al. Influence of age on measurement of health status in patients undergoing elective surgery. J Am Geriatr Soc. 1993;41(4):377-83.

62. Ueki A, Shinjo H, Shimode H, Nakajima T, Morita Y. Factors associated with mortality in patients with early-onset Alzheimer's disease: a five-year longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(8):810-5.

63. Gambassi G, Lapane KL, Landi F, Sgadari A, Mor V, Bernabie R. Gender differences in the relation between comorbidity and mortality of patients with Alzheimer's disease. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology (SAGE) Study Group. Neurology. 1999;53(3):508-16.

64. Sinforiani E, Citterio A, Zucchella C, Bono G, Corbetta S, Merlo P, et al. Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;30(2):147-54.

65. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med. 2004;140(7):501-9.

66. Soto ME, Andrieu S, Cantet C, Reynish E, Ousset PJ, Arbus C, et al. Predictive value of rapid decline in mini mental state examination in clinical practice for prognosis in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(2):109-16.

67. Wilson RS, Gilley DW, Bennett DA, Beckett LA, Evans DA. Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. Psychol Aging. 2000;15(1):18-28.

68. Hui JS, Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, Evans DA. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. Neurology. 2003;61(10):1356-61.

69. Claus JJ, van Gool WA, Teunisse S, Walstra GJ, Kwa VI, Hijdra A, et al. Predicting survival in patients with early Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 1998;9(5):284-93.

70. Helmer C, Andrieu S, Peres K, Orgogozo JM, Vellas B, Dartigues JF. Predictive value of 6-month decline in ADAS-cog for survival without severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(3):168-74.

71. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Jr., de Castro I, Bahia VS, Anghinah R, et al. Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population. Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(3):247-53.

72. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurology. 2002;59(7):1034-41.

73. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. Int J Geriatr Psychiatry. 2013.

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

75. Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, et al. Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2001;16(6):369-76.

76. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2009;21(1):25-32.

77. Guralnik JM, Land KC, Blazer D, Fillenbaum GG, Branch LG. Educational status and active life expectancy among older blacks and whites. N Engl J Med. 1993;329(2):110-6.

78. Dal Forno G, Carson KA, Brookmeyer R, Troncoso J, Kawas CH, Brandt J. APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. Neurology. 2002;58(7):1045-50.

79. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. Brain. 2005;128(Pt 5):1093-101.

80. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. Neurology. 2001;56(1):37-42.

81. Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. J Int Neuropsychol Soc. 2001;7(5):631-9.

82. Duke LM, Kaszniak AW. Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. Neuropsychol Rev. 2000;10(2):75-99.

83. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-86.

84. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? J Am Geriatr Soc. 1999;47(4):456-62.

85. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11 Suppl 2:S33-9.

86. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. Am J Occup Ther. 1999;53(5):471-81.

87. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD005593.

88. DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. Clin Ther. 1989;11(4):545-54.

89. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Micas M, Ousset PJ, et al. The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. J Nutr Health Aging. 2003;7(2):91-6.

90. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. Available from: wwwalzcouk/worldreport2011.

91. Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Commenges D, Sauvel C, et al. The Paquid epidemiological program on brain ageing. Neuroepidemiology. 1992;11 Suppl 1:14-8.

92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.

93. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. Br J Psychiatry. 1973;123(575):467-70.

94. Benton A. Manuel pour l'application du Test de Rétention Visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris: Centre de psychologie appliquée; 1965.

95. Radloff L. The CES-D scale. A self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas. 1977;11:121.

96. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. J Gerontol. 1966;21(4):556-9.

97. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IIIR. 3rd ed, Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

98. Forette F, Henry JF, Orgogozo JM, Dartigues JF, Pere JJ, Hugonot L, et al. Reliability of clinical criteria for the diagnosis of dementia. A longitudinal multicenter study. Arch Neurol. 1989;46(6):646-8.

99. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34(7):939-44.

100. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol. 1975;32(9):632-7.

101. 3C S, Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. 2003;22(6):316-25.

102. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. J Consult Psychol. 1955;19(5):393-4.

103. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

104. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. Dementia. 1994;5(3-4):130-2.

105. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1998;12(4):335-9.

106. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 1996;47(5):1113-24.

107. Spector WD, Fleishman JA. Combining activities of daily living with instrumental activities of daily living to measure functional disability. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1998;53(1):S46-57.

108. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. Psychiatr Psychobiol. 1989;4:163.

109. Lee M, Chodosh J. Dementia and life expectancy: what do we know? J Am Med Dir Assoc. 2009;10(7):466-71.

110. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. BMJ. 2009;338:b604.

111. Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York: Wiley; 2000.

112. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med. 1996;15(4):361-87.

113. Youden W. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3:32-5.

114. Rondeau V, Allain H, Bakchine S, Bonet P, Brudon F, Chauplannaz G, et al. General practice-based intervention for suspecting and detecting dementia in France. A cluster randomized controlled trial. Dementia. 2008;7(4):433.

115. Heun R, Schoepf D, Potluri R, Natalwala A. Alzheimer's disease and co-morbidity: Increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. Eur Psychiatry. 2011.

116. Lopponen M, Raiha I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivela SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. Age Ageing. 2003;32(6):606-12.

117. Luck T, Luppa M, Sieber J, Schomerus G, Werner P, Konig HH, et al. Attitudes of the German general population toward early diagnosis of dementia--results of a representative telephone survey. PLoS One. 2012;7(11):e50792.

118. Enquête : Les Français face à l'anticipation de la maladie d'Alzheimer. 2013. Available from: http://www.espace-ethique.org.

119. Hansen EC, Hughes C, Routley G, Robinson AL. General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: factors impacting on early diagnosis. Soc Sci Med. 2008;67(11):1776-83.

120. Iliffe S, Wilcock J, Haworth D. Obstacles to shared care for patients with dementia: a qualitative study. Fam Pract. 2006;23(3):353-62.

121. Johnson H, Bouman WP, Pinner G. On telling the truth in Alzheimer's disease: a pilot study of current practice and attitudes. Int Psychogeriatr. 2000;12(2):221-9.

122. Turner S, Iliffe S, Downs M, Wilcock J, Bryans M, Levin E, et al. General practitioners' knowledge, confidence and attitudes in the diagnosis and management of dementia. Age Ageing. 2004;33(5):461-7.

123. Torpilliesi T, Bellelli G, Trabucchi M. Delirium superimposed on dementia is more predictive of adverse outcomes than dementia alone. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(4):435-6.

124. Gorina Y, Hoyert D, Lentzner H, Goulding M. Trends in causes of death among older persons in the United States. Aging Trends. 2005(6):1-12.

125. Sweeting H, Gilhooly M. Dementia and the phenomenon of social death. Sociology of Health & Illness. 1997;19(1):91-117.

126. Rodriguez-Laso A, Zunzunegui MV, Otero A. The effect of social relationships on survival in elderly residents of a Southern European community: a cohort study. BMC Geriatr. 2007;7:19.

127. Saito M, Kondo N, Kondo K, Ojima T, Hirai H. Gender differences on the impacts of social exclusion on mortality among older Japanese: AGES cohort study. Soc Sci Med. 2012;75(5):940-5.

128. Baillargeon J, Kuo Y-F, Lin Y-L, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(7):1268-73.

129. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(11):1897-904.

130. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52(10):1681-7.

131. Iritani S, Tohgi M, Miyata H, Ohi G. Impact of dementia on cancer discovery and pain. Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society. 2011;11(1):6-13.

132. Raji MA, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer: implications for cancer care. Archives of internal medicine. 2008;168(18):2033-40.

133. Schoenfeld D. Chi-squared goodness it fit test for the proportional hazards regression. . Biometrika. 1981;67:147-53.

134. Grambsch P, Therneau T. Proportional Hazards Tests end Diagnostics Based on Weighted Residuals. Biometrika. 1994;81:515-26.

135. Koopmans RT, van der Sterren KJ, van der Steen JT. The 'natural' endpoint of dementia: death from cachexia or dehydration following palliative care? Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22(4):350-5.

136. Ornelas-Aguirre JM, Vazquez-Camacho G, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Gamez-Nava JI. Concordance between premortem and postmortem diagnosis in the autopsy: results of a 10-year study in a tertiary care center. Ann Diagn Pathol. 2003;7(4):223-30.

137. Sington JD, Cottrell BJ. Analysis of the sensitivity of death certificates in 440 hospital deaths: a comparison with necropsy findings. J Clin Pathol. 2002;55(7):499-502.

138. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. Med Care. 2009;47(2):191-8.

139. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JF. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil Rehabil. 2000;22(7):308-17.

140. Desai AK, Grossberg GT, Sheth DN. Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. CNS Drugs. 2004;18(13):853-75.

141. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24 Suppl 2:S671-6.

142. Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S. Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's disease patients. Int Psychogeriatr. 2013;25(6):929-37.

143. Cortes F, Nourhashemi F, Guerin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, et al. Prognosis of Alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. Alzheimers & Dementia. 2008;4(1):22-9.

144. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardette V, Coley N, Cantet C, et al. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. Alzheimers & Dementia. 2011;7(6):579-92.

145. Thomas VS, Rockwood K, McDowell I. Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. J Clin Epidemiol. 1998;51(4):315-21.

146. Lechowski L, Van Pradelles S, Le Crane M, d'Arailh L, Tortrat D, Teillet L, et al. Patterns of loss of basic activities of daily living in Alzheimer patients: A cross-sectional study of the French REAL cohort. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(1):46-54.

147. Kovar MG, Lawton MP. Functional disability: Activities and instrumental activities of daily living. . In: Lawton MP, Teresi J, editors. Annual Review of Gerontology and Geriatrics. New York: Annual Review of Gerontology and Geriatrics; 1994. p. 57-75.

148. Avlund K. Methodological challenges in measurements of functional ability in gerontological research. A review. Aging (Milano). 1997;9(3):164-74.

149. Dunn-Rankin P. Scaling methods. London: Lawrence Erlbaum Associates; 2004.

150. Miller RI. Managing disruptive responses to bathing by elderly residents. Strategies for the cognitively impaired. J Gerontol Nurs. 1994;20(11):35-9.

151. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118-27.

152. Murman DL, Von Eye A, Sherwood PR, Liang J, Colenda CC. Evaluated need, costs of care, and payer perspective in degenerative dementia patients cared for in the United States. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007;21(1):39-48.

153. Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Longitudinal study of effects of patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease. Neurology. 2006;67(6):998-1005.

154. Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Clinical characteristics and longitudinal changes of informal cost of Alzheimer's disease in the community. J Am Geriatr Soc. 2006;54(10):1596-602.

155. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. 2008;64(5):492-8.

156. Peres K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo JM, Rouch I, Dartigues JF, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years

preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. J Am Geriatr Soc. 2008;56(1):37-44.

157. Lindholm C, Gustavsson A, Jonsson L, Wimo A. Costs explained by function rather than diagnosis--results from the SNAC Nordanstig elderly cohort in Sweden. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(5):454-62.

158. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. Br J Cancer. 2004;91(7):1229-35.

159. Joly P, Commenges D, Helmer C, Letenneur L. A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. Biostatistics. 2002;3(3):433-43.

160. Capitani E, Cazzaniga R, Francescani A, Spinnler H. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? Neurol Sci. 2004;25(4):198-204.

161. Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. J Nutr Health Aging. 2008;12(10):703-13.

162. Femia EE, Zarit SH, Johansson B. The disablement process in very late life: a study of the oldest-old in Sweden. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2001;56(1):P12-23.

163. Peres K, Verret C, Alioum A, Barberger-Gateau P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil Rehabil. 2005;27(5):263-76.

164. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. J Neurol Sci. 2004;226(1-2):81-7.

165. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. 1993;43(2):250-60.

166. Razani J, Casas R, Wong JT, Lu P, Alessi C, Josephson K. Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia. Appl Neuropsychol. 2007;14(3):208-14.

167. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, Cahn-Weiner DA, Cohen R, Cummings JL. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2003;11(2):214-21.

168. Soto ME, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Nourhashemi F, Vellas B. Risk factors for functional decline and institutionalisation among community-dwelling older adults with mild to severe Alzheimer's disease: one year of follow-up. Age Ageing. 2006;35(3):308-10.

169. Delva F, Pimouguet C, Helmer C, Peres K, Brechat B, Le Goff M, et al. A simple score to predict survival with dementia in the general population. Neuroepidemiology. 2013;41(1):20-8.

170. Liang J. Self-reported physical health among aged adults. J Gerontol. 1986;41(2):248-60.

171. Idler EL, Kasl SV. Self-ratings of health: do they also predict change in functional ability? J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1995;50(6):S344-53.

172. Idler EL, Russell LB, Davis D. Survival, functional limitations, and self-rated health in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1992. First National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol. 2000;152(9):874-83.

173. Waldorff FB, Nielsen AB, Waldemar G. Self-rated health in patients with mild Alzheimer's disease: baseline data from the Danish Alzheimer Intervention Study. Arch Gerontol Geriatr. 2010;50(1):1-5.

174. Leffondre K, Touraine C, Helmer C, Joly P. Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? Int J Epidemiol. 2013;42(4):1177-86.

175. Lehmann SW, Black BS, Shore A, Kasper J, Rabins PV. Living alone with dementia: lack of awareness adds to functional and cognitive vulnerabilities. Int Psychogeriatr. 2010;22(5):778-84.

176. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer’s disease facts and figures. 2013; Available from: http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2013.pdf.

177. Delavande A, Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Dementia and out-of-pocket spending on health care services. Alzheimers Dement. 2013;9(1):19-29.

178. France Alzheimer. Les 10 propositions de France Alzheimer pour améliorer la vie quotidienne des malades et de leurs familles. 2007; Available from: http://www.forumpatientpicardie.com/iso_album/francealzheimer_10_propositions.pdf.

179. Wimo A, Reed CC, Dodel R, Belger M, Jones RW, Happich M, et al. The GERAS Study: a prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries--study design and baseline findings. J Alzheimers Dis. 2013;36(2):385-99.

180. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. Rev Neurol (Paris). 2003;159(4):405-11. Prevalence de la demence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: donnees reactualisees de la cohorte PAQUID.

181. Gelb DJ. Measurement of progression in Alzheimer's disease: a clinician's perspective. Stat Med. 2000;19(11-12):1393-400.

Tableau 8 : Causes de décès selon le codage de la cohorte Paquid

Causes de décès	Lien avec la démence	N	(%)
Autres maladies bactériennes	Non lié	12	(3,21)
Tumeurs malignes de l'appareil digestif et du péritoine	Non lié	4	(1,07)
Tumeurs malignes de l'appareil respiratoire et des organes thoraciques	Non lié	2	(0,53)
Tumeurs malignes des os, du tissu conjonctif, de la peau et du sein	Non lié	6	(1,60)
Tumeurs malignes des organes génito-urinaires	Non lié	10	(2,67)
Tumeurs malignes de sièges et autres sans précision	Non lié	3	(0,80)
Tumeurs des tissus lymphatiques et hématopoïétiques	Non lié	3	(0,80)
Carcinome in situ	Non lié	1	(0,27)
Maladies endocriniennes, du métabolisme et troubles immunitaires	Non lié	1	(0,27)
Etats de carence	Non lié	2	(0,53)
Maladie du sang et des organes hématopoïétiques	Non lié	2	(0,53)
Troubles mentaux	Détaillé	8	(2,14)
Maladie du système nerveux	Détaillé	15	4,01)
Myocardiopathies ischémiques	Non lié	7	(1,87)
Maladies de la circulation pulmonaire et autres formes de cardiopathies	Non lié	79	(21,12)
Maladies cérébro-vasculaires	Détaillé	42	(11,23)
Maladies des autres parties de l'appareil circulatoire	Non lié	6	(1,60)
Maladies des voies respiratoires supérieures	Non lié	2	(0,53)
Autres maladies de l'appareil respiratoire	Détaillé	38	(10,16)
Maladies des autres parties de l'appareil digestif	Non lié	8	(2,14)
Maladies de l'appareil urinaire	Non lié	3	(0,80)
Symptômes, signes et états morbides mal définis	Détaillé	98	(26,20)
Fracture	Non lié	5	(1,34)
Traumatismes intracraniens, intrathoraciques et intra-abdominaux	Non lié	2	(0,53)
Plaies et traumatismes des vaisseaux sanguins	Non lié	1	(0,27)
Complications dues à des actes chirurgicaux et à des soins médicaux	Non lié	2	(0,53)
Non défini	Détaillé	7	(1,87)
Accident	Non lié	5	(1,34)

Tableau 9 : détail des causes de décès retrouvées dans les dossiers papiers des patients pour les décès dus à des troubles mentaux, des maladies du système nerveux, des maladies cérébrovasculaires, les autres maladies de l'appareil respiratoire, les symptômes, signes et états morbides mal définis et un codage non défini

Maladie d'Alzheimer
Démence
Encombrement broncho-respiratoire sur terrain sénile, anorexie, syndrome dépressif
Coma profond suite épisode comitial avec syndrome extrapyramidal
Problème septique dans le cadre maladie neurodégénérative évoluée
Evolution terminale MA avec cachexie
Parkinson
Coma consécutif état de mal épileptique

Grabatisation, démence sénile
Arrêt cardiorespiratoire sur fausse route
Surinfection broncho-pulmonaire chez patient grabataire
Bronchopneumopathie, insuffisance cardiaque
Sub-OAP, cachexie
Bronchopathie avec défaillance cardiaque
Syndrome de détresse respiratoire aigüe, encombrement bronchique
Insuffisance respiratoire
Bronchopneumopathie de déglutition
Pneumopathie atypique dû à des vomissements
Pneumopathie
Décompensation cardiaque sur BPCO
Arrêt cardio vasculaire – misère physiologique – bronchopathie chronique
Insuffisance respiratoire aigüe sur bronchopneumopathie
Suite pneumopathie
Infection respiratoire secondaire fracture du col du fémur
Grabataire depuis un an, pneumopathie surajoutée, inhalation bronchique par vomissement
Détresse respiratoire
Infection pulmonaire, hyperthermie, AEG, déshydratation, refus de soins
Insuffisance cardiorespiratoire au cours infection broncho-pulmonaire grave
Maladie de Parkinson, infection pulmonaire
Septicémie sur pneumopathie bilatérale, complication MA
Pneumopathie de déglutition
Décompensation cardiorespiratoire sur pneumonie
Décompensation cardiaque sur pneumopathie et insuffisance cardiaque
Surinfection bronchique sur insuffisance cardiaque
Pneumothorax
Pneumopathie droite sur un terrain de dénutrition sévère et de démence
Insuffisance respiratoire aigüe secondaire à une surinfection bronchique
Fracture cervicotrochantérienne et surinfection bronchique
Pneumopathie base droite compliquée
Surinfection bronchique sur fausses route à répétition
Sepsis sévère sur pneumopathie base droite
Fausse route à répétition – AEG – contexte maladie de Steel Richardson
Pneumopathie, 3 germes identifiés
Détresse respiratoire par bronchopneumathie de surinfection
Syndrome de glissement, dégradation, escarre
Décès de vieillesse, 1 mois après son mari
Mort subite
Syndrome de glissement, anorexie, déshydratation, décompensation cardiorespiratoire brutale
Détresse respiratoire aigüe, trouble de la déglutition, ARG, hyperthermie, infection urinaire

Symptomatologie abdominale mal définie avec AEG
Mort subite
Syndrome de glissement
FA, diabète, cachexie, démence
Mort subite dans le lit
Mort subite ?
Etat de cachexie, dénutrition, état démentiel évolué
Inconnu, état polypathologique – insuffisance respiratoire – dysphagie sur sténose oesophagienne
Arrêt cardiaque (décès soudain)
Arrêt cardiaque
Arrêt cœur
Sénescence, syndrome de glissement
Vieillesse, décompensation globale
Arrêt cardiorespiratoire suite à AEG anorexie, cachexie
Cachexie
Mort subite (retrouvée décédée dans son lit par infirmière qui venait faire pansement pour ulcère de jambe)
- Dyspnée fébrile, escarres surinfectées, patient grabataire, diabétique
Défaillance multiviscérale
Refus alimentation, déshydratation, arrêt cardiorespiratoire
Complications infectieuses et état grabataire
Mort naturelle, fin de vie, syndrome de glissement sur démence
Déshydratation sévère
AEG dans un contexte vasculaire avec désorientation mentale
Arrêt cardio respiratoire probablement dû à la démence
Grand âge, AEG sur démence sénile
Syndrome de glissement, déshydratation + dénutrition, cachexie
Démence, dénutrition, déshydratation
Cachexie
Détérioration générale de toutes les fonctions, grand âge
AEG progressive, diffusion de l'infection d'origine urinaire, état grabataire avec escarres
Ralentissement psychomoteur – décès durant sommeil – démence sénile
Grabataire sur détérioration mentale – arrêt cardiaque
AEG
Démence
Mort subite quelques jours après une chute de sa hauteur
Inconnu au décours d'un syndrome de glissement
AEG
MA, baisse autonomie, AEG, escarres, dénutrition
Aggravation subaigüe du syndrome déficitaire des fonctions cognitives puis altération de la vigilance

Installation d'une anémie par déperdition avec AEG
Cachexie
Mort subite
Etat grabataire et de démence
Détérioration globale grandes fonctions et AEG progressive
Détérioration progressive de l'EG
Cachexie terminale sur complication artérique
AEG, mal convulsif, encombrement bronchique fébrile
Insuffisance cardiaque
Démence sénile, syndrome de glissement
Arrêt cardiaque, fracture du col fémoral opéré
Décompensation cardiorespiratoire suite fausse route
Mort naturelle, grabataire
Grabataire
Normale par vieillissement
Indéterminée, antécédent de néoplasie colique sans rapport avec le
Misère physiologique et troubles trophiques majeurs
Arrêt cardiorespiratoires – soins palliatifs
Défaillance polyviscérale par état grabataire
Démence sénile
- Parkinson => difficultés d'alimentation => cachexie => plaies et escarres => douleurs => skenan + nozinan => décès
AEG, cognitif, syndrome de glissement, grabataire, cachexie
AEG, déshydratation progressive, aggravation MA
Sénilité
Grabatisation, défaillance cardiorespiratoire
Cyanose, respiration saccadée, rales, regard fixe
Syndrome de glissement, coma
Vieillesse
Mort subite
Cachexie
Anorexie, déshydratation en rapport avec démence sévère
Morte dans son sommeil
Grand âge
Arrêt cardiaque
Détérioration de l'état du patient en quelques mois (physique : escarres, grabataire et intellectuelles : démence)
Cachexie, sénile
Insuffisance respiratoire, grabataire, cachexie
Arrêt cardiaque nocturne (coronaropathie)
Déshydratation aigüe
Syndrome de glissement dans la suite d'une chute bénigne

Grand âge
Décès brutal sans cause identifiable
Cachexie + escarres, grabataire
AEG +++, grabataire
AEG
Cachexie
Coma terminal sur grabataire
Dégradation cachexique, perte d'autonomie
Mort subite
Arrêt cardiocirculatoire au cours d'un syndrome de glissement
Arrêt cardiaque, troubles du rythme
Décompensation cardiorespiratoire
Défaillance cardiaque brutale
Défaillance cardiovasculaire sur bronchopathie aigüe chez patient grabataire, dément
Défaillance cardiaque
Défaillance cardiorespiratoire
Insuffisance cardiorespiratoire

Tableau 10 : Cause principale de décès selon le CepiDC

Causes de décès	Lien avec la démence	N
0381 : septicémie à staphylocoques	Lié	1
0384 : septicémie due à autres gram -	Lié	1
0389 : septicémie – sans précision	Lié	1
1519 : tumeur maligne de l'estomac	Non lié	1
1539 : tumeur maligne du colon	Non lié	1
1579 : tumeur maligne du pancréa	Non lié	1
1830 : tumeur maligne ovaire	Non lié	1
185 : tumeur maligne prostate	Non lié	1
1889 : tumeur maligne de la vessie	Non lié	1
1990 : tumeur maligne de siège non précisé, disséminé	Non lié	1
1991 : tumeur maligne de siège non précisé, autres	Non lié	1
2503 : diabète avec complications rénales	Non lié	1
2506 : diabète avec troubles vasculaires	Non lié	1
2639 : malnutritions proteino-caloriques	Lié	1
2900 : démence sénile, forme simple	Lié	3
2904 : démence artériopathique	Lié	1
311 : Troubles dépressifs non classés ailleurs	Non lié	1
3310 : MA	Lié	6
3320 : maladie de Parkinson	Lié	1
3330 : autres syndromes des noyaux gris de la base	Lié	1

410 : infarctus aigu du myocarde	Non lié	1
413 : angine de poitrine	Non lié	1
4149 : autres formes de cardiopathie ischémique chronique	Non lié	1
4151 : embolie pulmonaire	Non lié	1
4279 : troubles du rythme cardiaque sans précision	Non lié	2
4281 : insuffisance cardiaque gauche	Non lié	2
4289 : insuffisance cardiaque sans précision	Non lié	5
4290 : myocardite sans précision	Non lié	1
431 : hémorragie cérébrale	Non lié	3
436 : maladie cérébrovasculaires aiguës mal définies	Non lié	6
4378 : maladie cérébrovasculaires autres et mal définies - autres	NSP	1
4379 : maladie cérébrovasculaires autres et mal définies – sans précision	NSP	1
438 : séquelle des maladies cérébro-cérébrales	Lié	1
4449 : embolie et thrombose artérielles d'artères non précisées	NSP	1
4476 : artérites sans précision	Non lié	2
4479 : autres atteintes des artères et des artérioles	Non lié	1
485 : bronchopneumonie, micro-organisme non précisé	Lié	2
486 : pneumonie, micro-organisme non précisé	Lié	2
4871 : grippe avec d'autres manifestations respiratoires	Lié	1
492 : emphysème	Non lié	1
496 : obstruction chronique voies respiratoire	Non lié	1
5188 : autres maladies du poumon non classées ailleurs	Non lié	1
5712 : cirrhose alcoolique du foie	Non lié	1
5849 : insuffisance rénale aigüe sans précision	Non lié	1
586 : insuffisance rénale sai	Non lié	1
7070 : escarres de décubitus	Lié	2
797 : sénilité sans mention de psychose	Lié	4
7991 : causes de mortalité/morbidité, arrêt respiratoire	NSP	4
7999 : autres causes inconnues ou non précisées de morbidité et de mortalité	NSP	3
8789 : plaies organes génitaux, parties autre et non précisé, avec complication	Non lié	1
887 : amputation traumatique du bras et de la main	Non lié	4
888	NSP	1
9554 : traumatisme, nerf musculo-cutané du bras	Non lié	1
A419 : sepsis, sans précision	NSP	2
B99 : Maladies infectieuses, autres et non précisées	NSP	1
C189 : Tumeur maligne du côlon, sans précision	Non lié	2
C509 : Tumeur maligne du sein, sans précision	Non lié	2
C61 : Tumeur maligne de la prostate	Non lié	1
C64 : Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	Non lié	1
C679 : Tumeur maligne de la vessie, sans précision	Non lié	2

C803 :	NSP	2
D374 : Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue du côlon	Non lié	1
D377 : Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue d'autres organes digestifs	Non lié	1
D500 : Anémie par carence en fer secondaire à une perte de sang (chronique)	Non lié	1
D649 : Anémie, sans précision	Non lié	1
E102 : Diabète sucré insulino-dépendant, avec complications rénales	NSP	1
E118 : Diabète sucré non insulino-dépendant, avec complications non précisées	NSP	1
E46 : Malnutrition protéino-énergétique, sans précision	Lié	1
E86 : Hypovolémie	Non lié	1
F03 : Démence, sans précision	Lié	5
F102 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de dépendance	Non lié	1
G20 : Maladie de Parkinson	Lié	3
G309 : Maladie d'Alzheimer, sans précision	Lié	4
G319 : Affection dégénérative du système nerveux, sans précision	Lié	1
G912 : Hydrocéphalie à pression normale	Lié	2
I10 : Hypertension essentielle (primitive)	Non lié	1
I110 : Cardiopathie hypertensive, avec insuffisance cardiaque (congestive)	Non lié	1
I209 : Angine de poitrine, sans précision	Non lié	1
I219 : Infarctus (aigu) du myocarde sans précision, prise en charge non précisée	Non lié	6
I255 : Myocardiopathie ischémique	Non lié	1
I258 : Autres formes de cardiopathie ischémique chronique	Non lié	1
I359 : Atteinte de la valvule aortique (non rhumatismale), sans précision	Non lié	1
I442 : Bloc auriculoventriculaire complet	Non lié	1
I469 : Arrêt cardiaque, sans précision	Lié	2
I48 : Fibrillation et flutter auriculaires	Non lié	1
I500 : Insuffisance cardiaque congestive	Non lié	1
I501 : Insuffisance ventriculaire gauche	Non lié	3
I509 : Insuffisance cardiaque, sans précision	Non lié	5
I516 : Maladie cardio-vasculaire, sans précision	Non lié	1
I519 : Cardiopathie, sans précision	Non lié	3
I619 : Hémorragie intracérébrale, sans précision	Non lié	1
I638 : Autres infarctus cérébraux	Non lié	1
I64 : Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus	NSP	6
I678 : Autres maladies cérébrovasculaires précisées	NSP	1
I694 : Séquelles d'accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus	NSP	1

I802 : Phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds (des membres inférieurs)	Non lié	1
J111 : Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié	Lié	1
J180 : Bronchopneumopathie, sans précision	Lié	2
J189 : Pneumopathie, sans précision	Lié	2
J209 : Bronchite aiguë, sans précision	Lié	1
J440 : Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures	Non lié	1
J960 : Insuffisance respiratoire aiguë	Non lié	1
J988 : Autres troubles respiratoires précisés	Non lié	1
K550 : Troubles vasculaires aigus de l'intestin	Non lié	1
K566 : Occlusions intestinales, autres et sans précision	Non lié	2
K630 : Abcès de l'intestin	Non lié	1
K703 : Cirrhose alcoolique (du foie)	Non lié	1
K920 : Hématémèse	Non lié	1
K922 : Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	Non lié	1
M316 : Autres artérites à cellules géantes	Non lié	1
N19 : Défaillance du rein, sans précision	Non lié	1
R092 : Arrêt respiratoire	Non lié	3
R53 : Malaise et fatigue	Lié	1
R54 : Sénilité	Lié	6
R99 : Autres causes de mortalité mal définies et non précisées	NSP	2
X449 : Intoxication accidentelle par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, autres et sans précision, lieu sans précision	Non lié	1
X599 : Exposition à des facteurs non précisés responsables de lésions autres et non précisées	Non lié	1

Tableau 11 : Cause 2 de décès selon le CepiDC

Causes de décès	Lien avec la démence	N
1490 : Tumeur maligne du pharynx, sans précision	Non lié	1
1539 : Tumeur maligne du côlon, sans précision	Non lié	1
1749 : Tumeur maligne du sein chez la femme, sans précision	Non lié	1
2500 : Diabète sucré sans mention de complications	Non lié	1
2639 : Malnutrition protéino-calorique sans précision	Lié	1
2733 : Macroglobulinémie	Non lié	1
2765 : Hypovolémie	Non lié	3
2900 : Démence sénile, forme simple	Lié	4
2904 : Démence artériopathique	Lié	1
2989 : Psychose non précisée	NSP	3
311 : Troubles dépressifs non classés ailleurs	NSP	1

3320 : Maladie de Parkinson	Lié	1
4019 : Hypertension essentielle sans précision	Non lié	3
4140 : Athérosclérose coronarienne	Non lié	1
4148 : Autres formes de cardiopathies ischémiques chroniques	Non lié	1
4289 : Insuffisance cardiaque sans précision	Non lié	1
4299 : Maladies cardiaques sans précision	Non lié	1
436 : Maladies cérébro-vasculaires aiguës mais mal définies	Lié	1
4378 : Autres maladies cérébro-vasculaires	NSP	1
4476 : Artérite sans précision	Non lié	2
4919 : Bronchite chronique sans précision	Non lié	1
4939 : Asthme sans précision	Non lié	1
496 : Obstruction chronique des voies respiratoires non classée	Non lié	2
586 : Insuffisance rénale, sans précision	Non lié	1
7070 : Escarres de décubitus	Lié	1
7302 : Ostéomyélite, sans précision	Non lié	1
7860 : Dyspnée et anomalies respiratoires	Non lié	1
797 : Sénilité sans mention de psychose	Lié	2
7991 : Arrêt respiratoire	Non lié	1
7999 : autres causes inconnues ou non précisées de morbidité et de mortalité	NSP	44
9642 :	NSP	1

Tableau 12 : Cause 3 de décès selon le CepiDC

Causes de décès	Lien avec la démence	N
2051 : Leucémie myéloïde chronique	Non lié	1
2989 : Psychose non précisée	Lié	1
303 : Syndrome de dépendance alcoolique	Non lié	1
311 : Troubles dépressifs non classés ailleurs	NSP	1
4019 : Hypertension essentielle sans précision	Non lié	1
4281 : Insuffisance cardiaque gauche	Non lié	1
4371 : Autre maladie cérébro-vasculaire ischémique généralisée	NSP	1
4919 : Bronchite chronique sans précision	Non lié	1
7807 : Malaise et fatigue	NSP	1
7994 : Cachexie	Lié	1
7999 : Autres causes inconnues ou non précisées	NSP	75

Tableau 13 : Cause 3 de décès selon le CepiDC

Causes de décès	Lien avec la démence	N
1369 : Maladies infectieuses et parasitaires, sans précision	Lié	1
1976 : Tumeur maligne secondaire du péritoine et du tissu rétropéritonéal	Non lié	1
1977 : Tumeur maligne secondaire du foie	Non lié	1

1983 : Tumeur maligne secondaire du cerveau et de la moelle	Non lié	1
1990 : Tumeur maligne disséminée	Non lié	1
2639 : Malnutrition protéino-calorique sans précision	Lié	1
410 : Infarctus aigu du myocarde	Non lié	1
4279 : Troubles du rythme cardiaque sans précision	Non lié	1
4281 : Insuffisance cardiaque gauche	Non lié	2
4289 : Insuffisance cardiaque sans précision	Non lié	3
4341 : Embolie cérébrale	Lié	1
436 : Maladies cérébro-vasculaires aiguës mais mal définies	NSP	2
4476 : Artérite sans précision	Non lié	1
4511 : Phlébite et thrombophlébite profondes des membres	Non lié	1
486 : Pneumonie, micro-organisme non précisé	Lié	1
490 : Bronchite non précisée comme aiguë ou chronique		1
496 : Obstruction chronique des voies respiratoires non classée	Non lié	1
5070 : Pneumonie due à l'inhalation de nourriture	Lié	1
5110 : Pleurésie sans mention d'épanchement ni de tuberculose	Non lié	1
514 : Congestion pulmonaire hypostatique	Non lié	2
5570 : Insuffisance vasculaire intestinale aiguë	Non lié	1
5609 : Occlusions intestinales sans mention de hernie, sans précision	Non lié	1
5722 : Coma hépatique	Non lié	1
5849 : Insuffisance rénale aiguë, sans précision	Non lié	1
5990 : Infection des voies urinaires de siège non précisé	Lié	
7800 : Coma et stupeur	Lié	1
7803 : Convulsions	Lié	1
7854 : Gangrène	Non lié	1
7855 : Choc sans mention de traumatisme	Non lié	2
7860 : Dyspnée et anomalies respiratoires	Non lié	1
7991 : Arrêt respiratoire	Non lié	2
7994 : Cachexie	Lié	2
7999 : Autres causes inconnues ou non précisées	NSP	42
8033 : Accident de chemin de fer par explosion ou incendie, intéressant un cycliste	Non lié	1
8208 : Accident hors de la voie publique impliquant un véhicule à moteur spécial pour terrain enneigé, intéressant une autre personne précisée	Non lié	3
8210 : Accident hors de la voie publique impliquant un autre véhicule à moteur tout terrain, intéressant le conducteur d'un véhicule à moteur autre qu'un motocycle	Non lié	1
8690 : Intoxication accidentelle par oxydes d'azote	Non lié	1