Université Fédérale
Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Anaïs COURET

Le 15 décembre 2023

Parcours de soins et évolution des modes de prise en charge des sujets atteints de Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées en France

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **EPIDEMIOLOGIE**

Unité de recherche :
CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations de Toulouse

Thèse dirigée par
Virginie GARDETTE et Maryse LAPEYRE-MESTRE

Jury

Mme Nelly AGRINIER, Rapporteure
M. Francesco SALVO, Rapporteur
M. Damien JOLLY, Examinateur
Mme Virginie GARDETTE, Directrice de thèse
Mme Maryse LAPEYRE-MESTRE, Co-directrice de thèse
Mme Agnès SOMMET, Présidente

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Professeur Nelly Agrinier, Professeur Francesco Salvo, Professeur Agnès Sommet et Professeur Damien Jolly de m''avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury et d'évaluer mon travail de thèse.

Je remercie chaleureusement mes directrices de thèse Professeur Virginie Gardette et Docteur Maryse Lapeyre-Mestre de m'avoir accompagnée et encadrée durant cette thèse. Merci pour le partage de vos connaissances et votre disponibilité malgré vos emplois du temps très chargés. Grâce à vous, j'ai pu renforcer ma rigueur scientifique et mon goût pour la recherche. Merci pour votre bienveillance, votre soutien et vos encouragements tout au long de ce doctorat. Je sors de cette expérience avec un important bagage méthodologique et de connaissances, et je vous en remercie.

Je remercie l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie et l'Agence Régionale de Santé Occitanie pour le financement de mon travail de thèse. Je remercie plus particulièrement Pascal Durand, Cosima Bluntz et Henry Roussel pour les riches échanges sur les différents résultats de ma thèse.

Je remercie Axel Renoux pour son accompagnement et ses conseils concernant la manipulation et l'analyse des données du SNDS. Je te remercie d'avoir pris le temps de répondre à mes (nombreuses) questions.

Je remercie ensuite Docteur Hélène Villars pour ses relectures de mes différents travaux de thèse et d'avoir accepté que j'assiste à quelques consultations. Je remercie également les patients et leurs proches.

Je remercie Docteur Eugénie Gombault-Datzenko pour ses relectures et les différents échanges que nous avons pu avoir concernant le PMSI.

Je remercie les membres de l'équipe Aging et du département de Santé Publique pour leur accueil et les échanges que nous avons pu avoir. Merci plus globalement aux membres du CERPOP que j'ai pu croiser au travers des différents groupes de travail de l'unité, lors de moments de convivialité ou de congrès. Je remercie particulièrement Sandra Bourgouin, sans qui je serais encore perdue dans les méandres administratifs du doctorat. Merci aux doctorants pour les échanges et moments de convivialité partagés. Je remercie également les stagiaires

et internes passés par l'équipe et le département. Merci à Clara et Céline, sans qui les journées auraient été beaucoup plus longues et le couloir beaucoup plus silencieux.

Je remercie enfin ma famille et mes amis pour leur soutien sans faille, particulièrement durant les derniers mois de thèse. A mon club et mes coéquipières de basket, merci de m'avoir permis de me changer les idées sur le terrain.

A Papé et Pépé, disparus mais pas oubliés, et à Mamé et Mémé, je vous embrasse.

Table des matières

Abréviations **1**

Résumé **4**

Abstract **6**

Préambule **8**

Partie I – Contexte **10**

Chapitre 1 - MAMA 10

1. Clinique 10
2. Etiologies et critères diagnostiques 12
3. Prise en charge 13

Chapitre 2 - Contexte politique et réglementaire autour du vieillissement et des MAMA en France 17

1. Vieillissement et grand âge 17
2. MAMA 19

Chapitre 3 – Justification de la recherche 22

Partie II - Objectifs **23**

Partie III - Méthodes **24**

Chapitre 1 - Source de données : SNDS 24

Chapitre 2 - Cohorte FRA-DEM 26

Chapitre 3 - Méthodologie générale 30

1. Données sociodémographiques 30
2. Comorbidités 32
3. Mesures d'exposition médicamenteuse 32
4. Hospitalisations 33
5. Consultations de spécialistes libéraux 34
6. Soins infirmiers 34
7. Dispositifs médicaux 35
8. Transport médical 35

Partie IV - Travaux 36

Travail 1 : Evolution des modes de prise en charge initiale de la MAMA durant la décennie 2010 36

Travail 2 : Prise en charge initiale de la MAMA selon la déprivation 64

Travail 3 : Impact des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le recours aux soins 95

Travail 4 : Recours aux soins avant le repérage de la MAMA et futur parcours de soins favorable 126

1. Dimensions de recours aux soins avant le repérage de la MAMA 128
2. Facteurs associés à un futur parcours de soins favorable 129
3. Discussion des deux études sur le recours aux soins avant le repérage et le futur parcours de soins favorable 131

Partie V - Discussion générale 162

Chapitre 1 - Synthèse des résultats et discussion 162

Chapitre 2 - Forces et limites 169

Partie VI - Conclusion générale et perspectives 171

Références bibliographiques 172

Annexes 184

Annexe 1 : Liste des codes diagnostiques MAMA (ALD et hospitalisations) 184

Annexe 2 : Etapes de préparation des données de la cohorte FRA-DEM 185

Annexe 3 : Classes thérapeutiques étudiées 186

Annexe 4 : Liste des codes diagnostiques utilisés pour repérer les hospitalisations pour raisons sociales et dépendance 188

Annexe 5 : Codes utilisés pour repérer le remboursement des dispositifs médicaux 189

Annexe 6 : Tableaux et figures supplémentaires du manuscrit du travail 2 de la thèse 193

Annexe 7 : Tableaux et figures supplémentaires du manuscrit du travail 3 de la thèse 199

Annexe 8 : Etude PATH FRA-DEM 219

Annexe 9 : Résultats des ACM réalisées sur les sujets résidant en Occitanie 227

Annexe 10 : Résultats des régressions logistiques réalisées sur les sujets résidant en Occitanie.....233

Annexe 11 : Tableaux supplémentaires de l'article du travail 4 de la thèse (ACM) 237

Annexe 12 : Tableaux supplémentaires du manuscrit du travail 4 de la thèse (analyses multiniveaux) 257

Abréviations

ACM : Analyse des Correspondances Multiples

ACS : aide à l'Acquisition d'une Complémentaire Santé

ADNP75 : Admissions Directes Non Programmées des patients âgés de 75 ans et plus

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

AIS : Actes Infirmiers de Soins

AJPA : Allocation Journalière de Proche Aidant

ALD : Affection de Longue Durée

AME : Aide Médicale d'Etat

AMI : Actes Médicaux Infirmiers

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

APL : Accessibilité Potentielle Localisée

ARS : Agence Régionale de Santé

Aspa : Allocation de Solidarité aux Personnes Agées

ATC : système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BNA : Banque Nationale Alzheimer

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 : 10ème version de la Classification Internationale des Maladies

CLIC : Centre Local d'Information et de Coordination

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé

CSS (ou C2S) : Complémentaire Santé Solidaire

CT : Commission de la Transparence

DAS : Diagnostic Associé

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DROM-COM : Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer

EHPAD : Etablissement d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes

ESA : Equipe Spécialisée Alzheimer

ESMS : Etablissements ou services Sociaux ou Médico-Sociaux

Fdep : French deprivation index

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IF : Impact Factor

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IPA : Infirmier en Pratique Avancée

Irdes : Institut de recherche et documentation en économie de la santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LPP : Liste des Produits et Prestations

MAIA : Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer (2009) puis Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soin dans le champ de l'Autonomie (2011)

MAMA : Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées

MG : Médecin Généraliste

MND : Maladies NeuroDégénératives

MPI : Médicaments Potentiellement Inappropriés

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PASA : Pôle d'Activité et de Soins Adaptés

Paerpa : Parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRS : Projet Régional de Santé

PUI : Pharmacie à Usage Interne

PUMA : Protection Universelle Maladie

RSI : Régime Social des Indépendants

SLM : Sections Locales Mutualistes

SNDS : Système National des Données de Santé

SPASAD : Services Polyvalents d'Aide et de Soins A Domicile

SSIAD : Services de Soins Infirmiers A Domicile

SSR : unités de Soins de Suite et de Réadaptation

TEP : Tomographie à Emission de Protons

T2A : Tarification A l'Activité

UCC : Unités Cognitivo-Comportementales

UHR : Unité d'Hébergement Renforcée

Résumé

Face à la diversité des conséquences de la Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées (MAMA), une prise en charge globale et pluridisciplinaire est nécessaire. En France, dès la décennie 2000, plusieurs plans Alzheimer et Maladies Neuro-Dégénératives se sont succédés, permettant de structurer l'offre de soins, et plusieurs recommandations de prise en charge ont été publiées. Parmi l'arsenal thérapeutique, des évolutions sont survenues, avec notamment la modification de l'évaluation du bénéfice clinique des médicaments dits 'spécifiques' de la MAMA, conduisant à la fin de leur remboursement par l'assurance maladie. En France, le Système National des Données de Santé (SNDS) représente à ce jour la source de données la plus large, à l'échelle nationale, pour étudier le recours aux soins des patients souffrant de MAMA. Les travaux de cette thèse ont été réalisés dans la cohorte FRADEM, une cohorte issue du SNDS, ouverte, dynamique incluant l'ensemble des sujets présumés incidents de MAMA identifiés depuis 2011 en France. Après avoir décrit la prise en charge initiale de la MAMA entre 2011 et 2018, cette thèse propose de répondre aux objectifs suivants : (1) décrire la prise en charge initiale de la MAMA selon le niveau socio-économique écologique ; (2) évaluer les conséquences des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le recours aux soins ; (3) étudier l'association entre recours aux soins précédant le repérage de la MAMA et le futur parcours de soins. Dans une première phase exploratoire des pratiques de prise en charge durant la décennie 2010, nous avons mis en évidence une variation temporelle de certains recours aux soins (augmentation du recours aux soins paramédicaux, diminution du recours aux soins de médecine générale). Puis, nous avons mis en évidence des différences de recours aux soins selon le score écologique de déprivation du lieu de résidence. Globalement, et comparativement aux sujets les moins déprivés, les sujets les plus déprivés avaient un recours inférieur aux soins paramédicaux et un recours majoré aux soins hospitaliers en urgence. Concernant les conséquences des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA, nous avons constaté des évolutions temporelles au décours de la période 2011-2019 sans que celles-ci apparaissent comme une conséquence directe de ces modifications : augmentation de l'exposition à des médicaments recommandés dans la gestion des troubles du comportement (rispéridone), ainsi qu'une diminution du suivi médical en ville. Une augmentation de la probabilité de recours à des spécialistes de la MAMA (neurologues, psychiatres) était observée suite au déremboursement des médicaments spécifiques de la MAMA. Enfin, concernant le dernier axe, la probabilité d'un futur parcours de soins favorable était augmentée par le recours à des soins préventifs et de spécialistes avant le repérage de la MAMA et réduite par des recours aux soins évoquant un état de santé dégradé ou d'errance médicale. La modélisation a également mis en évidence des différences

géographiques départementales dans la probabilité de futur parcours de soins favorables. Cette thèse apporte des informations inédites concernant la prise en charge de la MAMA en France durant la décennie 2010. Elle confirme l'influence négative de la défavorisation socio-économique sur le parcours de soins des patients concernés, et ne retrouve pas d'altération de ce parcours liée au déremboursement des médicaments spécifiques, malgré les craintes manifestées à l'époque. Enfin, elle souligne l'influence du recours aux soins en amont du diagnostic sur le futur parcours de soins de ces patients souffrant de MAMA.

Abstract

Facing the diverse consequences of Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD), a global and multidisciplinary care is required. In France, since the 2000s, several Alzheimer and Neurodegenerative diseases plans were launched, to outline healthcare offer, and several care recommendations were published. There have been a number of changes among the therapeutic arsenal, with the modification in the evaluation of the clinical benefit of anti-dementia drugs, leading to the end of their reimbursement by the health insurance. In France, the Système National des Données de Santé (SNDS) currently represents the most comprehensive data source, on a national scale, to study healthcare use of patients suffering from ADRD. This thesis was carried out in the FRA-DEM cohort, an open dynamic cohort from the SNDS, gathering all subjects with presumed incident ADRD identified since 2011 in France. After describing the initial ADRD care between 2011 and 2018, this thesis proposes to address the following objectives: (1) to describe the initial ADRD care according to the socioeconomic ecological level; (2) to assess the consequences of the modifications of anti-dementia drugs reimbursement on the healthcare uses; (3) to study the association between healthcare use before ADRD identification and the future healthcare use trajectory (HUT). In a first exploratory phase of care practices during the 2010 decade, we highlighted temporal variations in some healthcare uses (increased use of paramedical care, decreased use of general practitioner consultations). Then, we highlighted differences in healthcare uses according to the deprivation ecological score of the place of residence. Overall, and compared to the less deprived subjects, the most deprived subjects used less paramedical care and more emergency hospital care. Regarding the consequences of modifications of anti-dementia drugs reimbursement, we observed temporal changes over the period 2011-2019 which did not appear to be a direct consequence of these modifications: increased exposure to recommended drugs for the management of behavioral disorders (risperidone), as well as a decreased ambulatory medical follow-up. An increase in the probability of using consultations with ADRD specialists (neurologists, psychiatrists) was observed following the reimbursement withdrawal of anti-dementia drugs. Finally, the probability of a future favorable HUT increased with the use of preventive and specialist care before ADRD identification and decreased with the use of healthcare suggesting a deteriorated health or medical nomadism. The modeling also highlighted departmental differences in the probability of future favorable HUT. This thesis provides unprecedented information on the ADRD healthcare in France during the 2010 decade. It confirms the negative influence of socioeconomic disadvantage on the healthcare use of the patients concerned, and does not find any alteration of this healthcare use influenced by the reimbursement withdrawal of anti-dementia drugs, despite fears expressed at the time.

Finally, it underlines the importance of the quality of healthcare before diagnosis on the future HUT of patients suffering from ADRD.

Préambule

En 2019, après une licence de biologie, j'ai réalisé un Master 2 Santé Publique parcours Epidémiologie Clinique. Mon stage portait sur les évolutions temporelles d'exposition aux benzodiazépines chez des sujets identifiés comme cas incidents souffrant de Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées en France (MAMA) (Direction : Dr Adeline Gallini et Pr Virginie Gardette). Cela a développé mon intérêt pour la recherche, et j'ai souhaité de compléter mon cursus universitaire par une thèse. Après l'obtention du M2, un projet a alors été construit avec le Pr Virginie Gardette et le Dr Maryse Lapeyre-Mestre dans cette même population. Dans le cadre de recherche de financement, nous avons exploré la piste d'une bourse Cifre (Convention industrielle de formation par la recherche) avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) Occitanie. Cela nous a mené à initier nos premiers échanges avec l'ARS en décembre 2019. La pandémie de Covid-19 a retardé la finalisation des échanges, et l'obtention de la bourse, survenue en décembre 2020. Ma thèse a pu débuter en février 2021. En accord avec l'ARS, cette thèse a été réalisée depuis les locaux de l'unité Inserm du CERPOP, ce qui était nécessaire au regard de l'accès sécurisé aux données. Durant la crise sanitaire, l'ARS Occitanie a été fortement mobilisée, mais plusieurs échanges et rencontres ont eu régulièrement eu lieu, notamment avec le pôle Etudes et Statistiques (Direction : Denis Ducros, puis Cosima Bluntz) pour présenter et discuter des résultats de la thèse, avec un accent porté sur la méthodologie, notamment avec le Dr Henri Roussel. Par ailleurs, des analyses complémentaires sur l'échantillon de sujets résidant en Occitanie ont été conduites pour l'ARS. Au cours de ma thèse, j'ai suivi des formations aux données du SNDS (Système National des Données de Santé) : Données d'extraction DCIR (Datamart de Consommation Inter Régime) pour les accès sur projet et Initiation au PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) à travers le SNDS. J'ai également pu intervenir auprès de différentes formations (Master 1 et 2 Santé Publique parcours Epidémiologie Clinique, Master 2 Sciences du Médicament et des Produits de Santé parcours Essais Cliniques & Pharmacoépidémiologie, Master 1 Infirmier en Pratique Avancée).

Les MAMA sont des maladies progressives et inexorables qui devraient toucher 50 millions de personnes dans le monde en 2050. Face à la diversité des symptômes au travers desquels elles se manifestent (troubles cognitifs, fonctionnels et psycho-comportementaux), une prise en charge globale et pluridisciplinaire est nécessaire. En France, depuis le début des années 2000 et avec le vieillissement de la population, différentes lois et plans dédiés au vieillissement ainsi qu'à la structuration de la prise en charge des MAMA se sont succédés. Parmi l'arsenal thérapeutique, des évolutions sont survenues, avec la modification de l'évaluation du niveau de preuve et du taux de remboursement des médicaments spécifiques

de la MAMA (à deux reprises durant la décennie 2010). Dans ce contexte, et disposant d'un accès à une cohorte nationale de sujets présumés atteints de MAMA dans cette équipe, l'objectif général de ma thèse était d'étudier les parcours de soins des sujets atteints de MAMA en France, à partir des données du SNDS. Après avoir décrit la prise en charge initiale de la MAMA entre 2011 et 2018, ce travail propose 3 axes répondant aux objectifs suivants : (1) décrire la prise en charge initiale de la MAMA selon le niveau socio-économique écologique ; (2) évaluer les conséquences des modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le recours aux soins ; (3) étudier l'association entre recours aux soins précédant le repérage de la MAMA et le futur parcours de soins. Nous avons utilisé les données de la cohorte FRA-DEM, une cohorte ouverte, dynamique composée de l'ensemble des sujets présumés incidents de MAMA identifiés depuis 2011 en France dans le Système National des Données de Santé (SNDS).

Ce travail de thèse a mené à la rédaction de **4 manuscrits en 1er auteur (1 publié, 1 accepté pour publication, 1 en cours de révision et 1 soumis**) et à 2 communications : un poster pour le congrès européen EuGMS (European Geriatric Medicine Society congress) et une communication orale au congrès EPICLIN (EPIdémiologie CLINique).

Partie I – Contexte

La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) décrit l'état de santé de la population en France [1], et souligne notamment un vieillissement de la population avec 10% de la population ayant 75 ans ou plus en 2022 (contre 7% en 2002 et 9% en 2012). Les projections de l'Insee prévoient une augmentation rapide de cette part, avec 13% de la population ayant 75 ans ou plus en 2032 et 16% en 2052.

Chapitre 1 - MAMA

Plus de 55 millions de personnes sont atteintes de Maladie d'Alzheimer ou Maladies Apparentées (MAMA) dans le **monde**. Avec le vieillissement de la population, sa prévalence devrait tripler d'ici 2050 [2]–[4]. Chaque année, environ 10 millions de personnes sont nouvellement diagnostiquées [3]. En **Europe**, autour de 10 millions de personnes sont atteintes de MAMA et ce chiffre devrait quasiment doubler d'ici 2050 [5]. En **France**, 1,2 millions de personnes sont atteintes de MAMA, avec une prévalence de 16% parmi les octogénaires et 41% chez les nonagénaires [5]. Bien qu'il s'agisse d'une pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge, on dénombre 24 000 personnes atteintes d'une forme jeune de MAMA en France [6], c'est-à-dire âgées de moins de 65 ans.

1. Clinique

La Maladie d'Alzheimer et les Maladies Apparentées (MAMA) sont des maladies neurodégénératives inexorables et évolutives [2], [7], [8], se manifestant au travers de différents symptômes [9]. Les **troubles cognitifs** sont nombreux, parmi lesquels la perte de mémoire, des troubles du jugement ou du raisonnement (fonctions instrumentales et exécutives telles que la planification, résolution de problèmes…), de l'orientation dans le temps et l'espace, et une agnosie (troubles de la reconnaissance) [10]. On peut retrouver une aphasie (troubles du langage, comme la capacité à nommer des objets, le manque de mots, la compréhension et l'écriture). L'anosognosie est également un symptôme très prévalent chez les personnes atteintes de MAMA et se traduit par l'absence de prise de conscience de ses symptômes ou de sa maladie [11]. Ce symptôme peut particulièrement retarder le diagnostic, en particulier chez les personnes isolées. A ces symptômes neurocognitifs s'ajoutent des **troubles fonctionnels**, comme la perte d'équilibre, qui impactent également l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne (habillage, alimentation, toilette…). Enfin, des **troubles psycho-comportementaux** peuvent survenir, tels que l'agitation verbale ou motrice, la désinhibition verbale ou sexuelle, l'apathie, les troubles du sommeil, l'anxiété, les hallucinations et l'agressivité [12], [13]. La diversité de ces symptômes et leurs conséquences

sanitaires et sociales, requiert une prise en charge globale, coordonnée et multidisciplinaire (décrite dans le § 3. Prise en charge).

Les **critères diagnostiques de la MAMA** ont évolué au cours du temps et sont décrits dans le § 2. Etiologies et critères diagnostiques. L'évolution de la MAMA est progressive, comme décrit dans la 5ème version du manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) [9] avec différents stades, du trouble neurocognitif léger au trouble neurocognitif majeur. Le **trouble neurocognitif léger** se manifeste au travers d'oublis et de désorientation spatio-temporelle. A ce stade, les déficits cognitifs **n'interfèrent pas avec l'autonomie** dans les activités quotidiennes, mais un plus grand effort ou des stratégies compensatoires peuvent être nécessaires pour les réaliser. Les symptômes du trouble neurocognitif léger peuvent être considérés normaux par les sujets et leurs proches, et ainsi ne pas être signalés. Au stade du **trouble neurocognitif majeur**, le déclin cognitif est plus important, avec l'oubli de noms de personnes ou d'événements récents, ou des difficultés de communication, par exemple. A ce stade, les déficits cognitifs **impactent l'autonomie** dans les actes du quotidien et les sujets nécessitent alors une aide pour les réaliser, ce qui rend le maintien seul au domicile difficile.

Bien que touchant principalement les personnes âgées de 65 ans et plus, il existe des formes de MAMA dites jeunes apparaissant avant 65 ans. Ces **formes jeunes de MAMA** ont une présentation clinique particulière [14], avec des troubles psycho-comportementaux au premier plan devant les troubles mnésiques [15]. Ces formes atypiques de la MAMA, souvent héréditaires, compliquent et retardent le diagnostic chez les personnes jeunes [16], [17]. Suite au diagnostic, la prise en charge reste complexe en France [18], avec notamment l'absence de lieu d'accueil adapté comme les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) qui pour la plupart, accueillent les sujets à partir de 60 ans. De plus, ces formes jeunes ont un retentissement important sur la vie professionnelle des personnes atteintes, qui sont souvent forcées de quitter leur emploi.

2. Etiologies et critères diagnostiques

La principale étiologie de la MAMA est la **Maladie d'Alzheimer**, qui représente entre 60 et 70% des cas de MAMA [3], [8]. D'autres étiologies comprennent les démences vasculaires, mixtes, à Corps de Lewy, associées à la maladie de Parkinson ou fronto-temporales. Il existe également d'autres étiologies plus rares comme la maladie de Huntington, la CADASIL (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie), la démence associée à la sclérose en plaque ou la Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP).

Les **critères diagnostiques de la MAMA** ont évolué au cours du temps, avec dans un premier temps, des critères essentiellement cliniques qui évolueront avec l'intégration de critères plus biologiques. En 1984, le National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders (**NINCDS-ADRDA**) a proposé des critères essentiellement cliniques avec des tests neuropsychologiques [19]. Ces critères ont été révisés en 2007, 2011 puis 2014, avec l'intégration de critères reposant sur la présence de biomarqueurs qui reflètent notamment l'accumulation de plaques d'amyloïdes [20]–[22]. L'utilisation des biomarqueurs semble tout particulièrement adaptée dans le cas des formes jeunes, la distinction des sujets atteints de MAMA des sujets indemnes de la maladie grâce aux biomarqueurs diminuant avec l'âge [23]. En 2013, l'American Psychiatric Association a publié la 5ème version du manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux (DSM-5) [9]. Cette version propose de nouvelles dénominations, avec le « syndrome démentiel » désormais désigné comme « trouble neurocognitif majeur » et le « déficit cognitif mineur » renommé « trouble neurocognitif léger ». En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'utiliser les critères du DSM-5 pour diagnostiquer la MAMA, d'interroger le patient et son entourage et d'éliminer un diagnostic différentiel (tumeurs, hydrocéphalie chronique, cause métabolique ou infectieuse de syndrome démentiel curable) à l'aide d'imagerie et de bilan biologique [24], [25]. L'orientation vers un spécialiste (neurologue, psychiatre, gériatre) est également recommandée afin d'avoir une confirmation de l'étiologie et d'établir des objectifs de prise en charge.

3. Prise en charge

La HAS a publié et actualisé au fil de l'évolution des données scientifiques de nombreuses **recommandations** depuis la fin des années 2000 à l'attention des professionnels de santé, concernant tant les patients que leurs aidants [24], [26]–[35]. Ces recommandations préconisent un maintien au domicile le plus longtemps possible ainsi qu'une prise en charge globale, pluridisciplinaire et coordonnée, essentiellement non médicamenteuse, développée ci-dessous.

3.1. Traitements non médicamenteux

Un diagnostic précoce de la MAMA est recommandé afin de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire le plus rapidement possible. Cela peut également permettre l'instauration de mesures de prévention secondaire afin de retarder au maximum la perte d'autonomie et de ralentir la progression de la maladie. Il est recommandé pour les patients faisant l'objet d'un diagnostic de MAMA, de consulter un spécialiste de ces maladies (**gériatre, psychiatre ou neurologue**) dans les 6 mois suivant le diagnostic, afin de préciser l'étiologie de la MAMA et d'ajuster la prise en charge en conséquence, puis 1 fois par an.

Un suivi régulier par le **médecin généraliste** est également préconisé. Le médecin généraliste effectue alors une évaluation médicale du patient (examen clinique, suivi des comorbidités, état nutritionnel, risque de chutes, évaluations cognitives, fonctionnelles et comportementales), une évaluation médicale des aidants familiaux, une évaluation environnementale et une évaluation des aides (avec des ajustements si nécessaire). Ce suivi par le médecin généraliste peut être réalisé sous la forme de **visites longues et complexes**, bénéficiant d'une valorisation par l'Assurance Maladie.

Suite au diagnostic d'une MAMA, la HAS recommande une **prise en charge globale, pluridisciplinaire et coordonnée**, ainsi qu'un **maintien au domicile** le plus longtemps possible [24], [26]–[32], [34], [35]. Le **maintien au domicile** peut être rendu possible avec le recours à des **soins infirmiers ou d'aide à domicile**, que ce soit avec des **SSIAD** (Services de Soins Infirmiers A Domicile), des **infirmiers libéraux** ou des **SPASAD** (Services Polyvalents d'Aide et de Soins A Domicile). L'intervention d'**Equipes Spécialisées Alzheimer** (ESA), composées d'ergothérapeutes, de psychomotriciens et d'assistants de soins en gérontologie et rattachées à des SSIAD, est également recommandée. Les ESA peuvent intervenir durant 3 mois afin d'aider au maintien de l'autonomie, de diminuer les éventuels troubles du comportement et d'encourager et soutenir les aidants familiaux. Afin de préserver une autonomie fonctionnelle, il est recommandé que les personnes atteintes de MAMA aient

recours à des séances de **kinésithérapie** et **d'activité physique adaptée, d'orthophonie**, de **psychomotricité**, **d'ergothérapie**. Le kinésithérapeute peut aider au maintien des fonctions motrices et ainsi aider à la prévention des chutes, comme peut le faire en complément un éducateur sportif formé à l'activité physique adaptée. L'orthophoniste peut notamment prodiguer des soins visant à permettre le maintien de la communication et donner des conseils pour la communication entre les aidants et le patient, tout comme le psychomotricien qui peut aussi permettre la prévention des chutes.

3.2. Traitement médicamenteux du déclin cognitif : Médicaments dits « spécifiques » de la MAMA

Si les médicaments spécifiques de la MAMA ne font plus partie de la prise en charge recommandée, il en était différemment au début des années 2000. En France, comme à l'international, 4 médicaments ont reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les MAMA : les **anticholinestérasiques** (donépézil, galantamine, rivastigmine) et la **mémantine**. Les anticholinestérasiques ont une AMM pour le stade léger des MAMA et la mémantine pour le stade modéré à sévère. La primo-prescription de ces médicaments n'est autorisée que par un spécialiste de la MAMA (gériatre, neurologue ou psychiatre), et le renouvellement est possible par un médecin généraliste.

Ces médicaments bénéficiaient initialement d'un taux de remboursement à 65% par l'Assurance Maladie, sur la base d'un Service Médical Rendu (SMR) important. Ils ont ensuite subi des modifications successives de leur taux de remboursement résumées dans la Figure 1. En juin 2007, suite à la publication de données scientifiques rapportant un effet modeste de ces médicaments [36]–[40], la Commission de la Transparence (CT) de la HAS a réévalué leur SMR et ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), mais a recommandé de maintenir le taux de remboursement à 65% [41]–[44]. En octobre 2011, la CT a de nouveau réévalué le Service Médical Rendu (SMR) de ces médicaments, qu'elle a cette fois-ci jugé **faible** [45]–[48]. La HAS a alors recommandé une **diminution du taux de remboursement à 15%**, ce qui a été appliqué par décret le 15 mars 2012. En octobre 2016, suite à une nouvelle réévaluation confirmant un effet modeste de ces médicaments [49], [50], la CT a conclu à un **SMR insuffisant** et a recommandé un déremboursement total [51]. Ce **déremboursement total** a été effectif le 1er août 2018, après la publication d'un décret d'application. Cela a provoqué une levée de boucliers de la part de différentes associations et organisations, allant des organisations de spécialistes de la MAMA à des associations d'aidants familiaux [52]–[56], craignant un impact de ces mesures sur le parcours de soins des personnes atteintes de MAMA. Le déremboursement de ces médicaments leur a fait craindre une diminution des consultations avec des spécialistes de la MAMA (qui, pour rappel, sont les seuls à pouvoir

réaliser des primo-prescriptions de ces médicaments), que les recommandations de prise en charge des patients souffrant de MAMA soient moins bien suivies, et notamment que la prise en charge des troubles psycho-comportementaux soit suboptimale.



SMR : Service Médical Rendu
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

Figure 1 : Frise chronologique des modifications successives du taux de remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA

3.3. Prise en charge des troubles du comportement

Dans le cas de **troubles psycho-comportementaux**, les interventions non-pharmacologiques sont à privilégier dans un premier temps [24], [32], [57]. L**'adaptation de l'environnement** peut aider à contrôler les troubles du comportement, comme les troubles du sommeil ou les déambulations. Des **thérapies psycho-comportementales et psycho-éducatives** à destination des personnes atteintes de MAMA mais aussi de leurs aidants familiaux peuvent être proposées. Les psychothérapies et les thérapies sensorielles, comme la luminothérapie ou la musicothérapie, peuvent permettre de diminuer les troubles du comportement. Pour l'entourage du patient, des formations et un soutien psychologique peuvent être proposés. Il est également possible d'accéder à des **établissements médico-sociaux adaptés**, comme les accueils de jour ou les PASA (Pôles d'Activités et de Soins Adaptés) pour les résidents en EHPAD, qui proposent des activités aux personnes atteintes de MAMA.

Certains traitements médicamenteux, notamment psychotropes, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des MAMA, et plus globalement chez les personnes âgées. Les **antipsychotiques** peuvent provoquer un certain nombre d'effets indésirables chez les personnes atteintes de MAMA, notamment l'augmentation du risque de chutes, de somnolence et de mortalité toutes causes [58]–[60]. Des interactions avec les anticholinestérasiques peuvent également avoir lieu [61]. Le recours à des **benzodiazépines** présente également de nombreux effets indésirables chez les sujets atteints de MAMA [62]–[65]. Elles peuvent altérer les fonctions cognitives, d'autant plus lorsqu'il s'agit de benzodiazépines à demi-vie longue (demi-vie supérieure ou égale à 20 heures). Le recours aux benzodiazépines augmente également le risque de chutes, de confusion et de mortalité (induite par les chutes).

En cas d'échec des interventions non médicamenteuses décrites au-dessus, certains **médicaments** peuvent être utilisés pour maîtriser les troubles du comportement [24]. La prescription d'hypnotique tel que la **mélatonine**, ou bien de **benzodiazépine à demi-vie courte** (demi-vie inférieure à 20 heures) ou de **composé Z** (z-drug) à faibles doses peut être envisagée pour les troubles du sommeil, en cas d'échec des interventions non médicamenteuses (adaptation de l'environnement, application des règles d'hygiène autour du sommeil, luminothérapie…). Pour la gestion de l'agitation, des hallucinations, des idées délirantes et de la désinhibition, des **antidépresseurs** peuvent être prescrits, toujours en cas d'échec des interventions non médicamenteuses. Parmi les antidépresseurs, les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) peuvent être prescrits pour gérer la dépression et l'anxiété. La **rispéridone** est le seul antipsychotique disposant d'une AMM pour la gestion des hallucinations et des idées délirantes dans le cadre des MAMA. Elle peut être prescrite en cas d'échec des antidépresseurs et pour une durée maximale de 6 semaines. Les **thymorégulateurs** peuvent être prescrits en cas de désinhibition et d'agressivité. Enfin, l'administration de **midazolam** est possible en cas d'urgence à l'hôpital ou en HAD. **Pour tous ces traitements médicamenteux, une utilisation parcimonieuse doit rester la règle. La HAS recommande l'avis d'un psychiatre de la personne âgée ou d'un gériatre, une réévaluation fréquente et la prescription de doses faibles avec des doses croissantes ou décroissantes pour l'initiation ou l'arrêt du traitement. La durée de traitement doit également être la plus courte possible,** notamment avec les hypnotiques pour lesquels la durée de prescription **ne doit pas dépasser** 4 semaines et les anxiolytiques pour lesquelles la durée maximale est de 12 semaines.

Chapitre 2 - Contexte politique et réglementaire autour du vieillissement et des MAMA en France

Le vieillissement de la population ajouté à l'accumulation de maladies chroniques, dont la prévalence augmente avec l'âge, exerce une pression croissante sur le système de santé. Dans ce contexte, la France a développé des **politiques de santé, programmes et actions de santé publique centrés sur les sujets âgés**. Certaines ont été axées sur la structuration de l'offre de soins spécifique à cette population et leur accompagnement, dans les secteurs sanitaires comme médico-sociaux, mais aussi en ville. Ces mesures ont été mises en place dans le cadre d'une évolution progressive favorisant des politiques de **maintien à domicile** le plus longtemps possible, en parallèle de mesures de **prévention de la perte d'autonomie** et de **lutte contre la dépendance iatrogène**. Ces politiques sont ensuite déclinées au **niveau départemental** avec la particularité française d'une multiplicité d'acteurs (Conseils Départementaux et délégations départementales des ARS, qui ont des compétences croisées au niveau départemental) œuvrant dans le champ des politiques en faveur des personnes âgées.

Concernant les **patients souffrant de MAMA**, la France a développé une **politique volontariste** dès les années 2000. Plusieurs plans 'Alzheimer', ensuite étendus aux maladies neurodégénératives (4 à ce jour), se sont succédés durant cette période et de façon assez inédite au niveau international.

Les 2 paragraphes suivants proposent un rappel des politiques, recommandations ou actions de santé publique déployés auprès des personnes âgées et des personnes atteintes de MAMA autour de la décennie 2010, période couverte par cette thèse.

1. Vieillissement et grand âge

Dans le contexte d'une préoccupation grandissante autour de la santé des sujets âgés, plusieurs travaux ont été conduits par les agences nationales (HAS, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM) pour lutter contre la dépendance iatrogène et les risques médicamenteux qui augmentent avec l'âge. La **polymédication** désigne « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » [66]. Elle peut être justifiée en cas de polypathologie (co-occurrence de plusieurs pathologies chroniques) ou de situation médicale complexe. La polymédication chez les personnes âgées augmente le risque d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables (comme la somnolence ou la confusion), conduisant à des chutes et plus globalement à une augmentation de la iatrogénie (hospitalisations ou

passages aux urgences) [67]. Les altérations physiologiques liées au vieillissement entraînent une accumulation des substances médicamenteuses dans l'organisme et augmentent ainsi le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables [68]. De plus, suite à la publication de données scientifiques rapportant les effets délétères de la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées [62], [63], la HAS et l'ANSM ont produit des recommandations et rapports concernant l'usage de ces psychotropes [69], [70], tandis que certaines benzodiazépines ont vu leur taux de remboursement diminuer ou ont été retirées du marché [71]–[77].

Le **Plan « Solidarité-Grand Age »** (2007-2012) avait pour objectif de proposer systématiquement une consultation gratuite de prévention à 70 ans [78]. Ce plan a également permis le développement du nombre de places de SSIAD, ainsi que les capacités d'HAD (Hospitalisation A Domicile), avec l'objectif de favoriser les soins à domicile. Le droit au répit pour les aidants familiaux a été créé lors de ce plan, avec l'ouverture des Accueils de Jour et d'Hébergements Temporaires.

En 2014, dans le cadre du dispositif **Paerpa** (parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie), la HAS a publié des recommandations afin d'aider les professionnels de santé à lutter contre la polymédication [79], [80]. Ce dispositif a pour objectif de prévenir et limiter la perte d'autonomie des personnes âgées de 75 ans et plus [81]. En 2014, il a été mis en place sur 9 territoires pilotes, avant d'être déployé sur au moins un territoire par région à partir de 2016.

La loi relative à l'**adaptation de la société au vieillissement** (2015) [82] a développé la reconnaissance et le soutien des proches aidants au travers de la mise en place d'une aide financière pour l'accès aux Accueils de Jour et Hébergements Temporaires et la prise en charge des bénéficiaires de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) dont le proche aidant est hospitalisé. L'APA, créée en 2001 lors du 1er Plan Alzheimer (développé dans la partie suivante), a également été réformée avec cette loi en 2016, afin de donner d'avantage d'aides à ceux le nécessitant et de diminuer la participation financière de la majorité des bénéficiaires de l'APA.

Le **Pacte de refondation des urgences** (2019) comportait une mesure de généralisation de parcours dédiés aux personnes âgées pour éviter les urgences, afin d'atteindre l'objectif « zéro passage par les urgences » pour les personnes âgées dans un horizon de 5 ans. Ce pacte prévoyait également la création et le renforcement d'équipes mobiles de gériatrie. Le dispositif d'**Admissions Directes Non Programmées des patients**

âgés de 75 ans et plus (ADNP75), en phase de construction dès 2020, a finalement été lancé suite au Ségur de la Santé.

2. MAMA

Depuis le début des années 2000, plusieurs Plans Alzheimer et Maladies neuro-Dégénératives se sont succédés. Le 1er Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées avait un budget de 105 millions d'euros, le 2ème de 200 millions d'euros, le 3ème de 1058 millions d'euros, et enfin le Plan maladies neurodégénératives avait un budget de 470 millions d'euros. Les principales actions développées lors de ces plans sont détaillées ci-dessous, ainsi que des recommandations et programmes publiés par la HAS pour ce public.

Le **1er Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées** (2001-2005) [83], avec l'objectif de structurer l'accès à un diagnostic de qualité et un accès homogène, partout sur le territoire, a permis la création des **centres mémoires** assurant des consultations mémoire en 2002, implantées dans des établissements de santé de court séjour et réalisées par des équipes pluridisciplinaires avec des moyens paracliniques (tests et imagerie). Dans chaque région, un Centre Mémoire à vocation universitaire, dit Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (**CMRR**), a été créé et implanté au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Ces CMRR sont composés d'équipes médicales pluridisciplinaires avec un accès organisé à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et à l'imagerie fonctionnelle (comme la TEP, Tomographie à Emission de Protons). Ces CMRR ont également été créés dans l'objectif de développer des travaux de recherche et assurent une activité de formation universitaire. Dans l'objectif de soutenir financièrement la personne malade et sa famille, **l'APA** a été créée en 2001. Les Centres Locaux d'Information et de Coordination (**CLIC**) ont été initiés de façon expérimentale en 2000 afin d'informer et orienter la personne malade et sa famille et dans une volonté de coordination face à la multitude de dispositifs existants.

Le **2ème Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées** (2004-2007) [84], [85] a permis la création d'une Affection Longue Durée (**ALD**) spécifique pour les MAMA en 2004 (auparavant prises en charge au titre de l'ALD 23 "Psychoses, troubles de la personnalité et arriérations mentales"). La déclaration d'une ALD par le médecin traitant permet le remboursement des soins à 100% pour la maladie chronique concernée (hors dépassements d'honoraires, franchise médicale, participation forfaitaire, forfait hospitalier). Ce plan a également développé les **accueils de jours et hébergements temporaires spécifiques** pour les personnes atteintes de MAMA. Enfin, ce plan avait pour objectif de prendre en compte la spécificité des patients atteints des **formes jeunes** de la MAMA, avec l'étude des difficultés

rencontrées et solutions possibles par un groupe de travail pluridisciplinaire et la création d'une cohorte de patients atteints de ces formes jeunes (Cohorte Malades d'Alzheimer Jeunes).

Le **3ème Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées** (2008-2012) [86] a permis la création des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer (**MAIA**) en 2009. Les MAIA avaient un objectif de coordination entre les secteurs sanitaires et médico-social, secondairement élargi à toute personne de 60 ans et plus en 2011. Dans l'objectif d'améliorer l'accueil en établissement pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes de MAMA, des **PASA** [87] et Unités d'Hébergement Renforcées (**UHR**) [88] ont été créés **au sein des EHPAD**. Les PASA proposent des activités en journée aux résidents ayant des troubles du comportement modérés. Les UHR permettent d'accueillir les patients souffrant de troubles du comportement complexes avec notamment une architecture permettant les déambulations sans danger pour les patients. Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), publié en juillet 2023, préconise de passer de dispositifs spécialisés à une « inclusion pleine et entière » des personnes atteintes de MAMA. Il recommande notamment d'investir prioritairement dans la prise en charge en ville et de « renforcer en qualité et en quantité les modalités d'accueil de ces personnes dans tous les EHPAD ». Les auteurs demandent l'intégration des unités de vie Alzheimer et des PASA dans le droit commun. Ils préconisent également de permettre la prévention des troubles du comportement dans les EHPAD et de doubler le nombre des bénéficiaires des ESA pour les années 2023-2025. Des Unités Cognitivo-Comportementales (**UCC**) ont également été créées au sein des unités de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR devenus Services Médicaux de Réadaptation en 2022) pour les malades atteints de MAMA, permettant d'accueillir des patients atteints de MAMA présentant des troubles sévères du comportement.

Ensuite, dans le but d'améliorer l'accès au diagnostic et d'optimiser le parcours de soins, la HAS a élaboré et mis en œuvre un **dispositif d'annonce et d'accompagnement** publié en 2009 [26]. Le **programme AMI – Alzheimer** (Alerte et Maîtrise de la Iatrogénie des Neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer) publié en 2010 par la HAS avait pour objectif de diminuer les prescriptions de neuroleptiques (ou antipsychotiques) dans la maladie d'Alzheimer [89] et ainsi lutter contre la iatrogénie médicamenteuse.

Enfin, les **visites longues et complexes**, réalisées par le médecin traitant en présence du patient atteint de MAMA ainsi que de ses aidants familiaux, ont été créées en 2012. Les objectifs de ces visites, mieux valorisées par l'assurance maladie que les visites classiques, sont d'effectuer une évaluation gérontologique du patient, prévenir la iatrogénie médicamenteuse, repérer et rechercher l'épuisement des aidants, et informer le patient et ses

aidants sur les possibilités de coordination et les structures d'aide médico-sociale. Il était possible d'avoir recours à une visite longue et complexe par an pour les personnes avec une ALD pour maladie neurodégénérative (dont les MAMA). Depuis 2017, ces visites ont été revalorisées et réalisables jusqu'à 3 fois par an, et la présence de l'aidant est devenue non obligatoire.

Le **Plan Maladies Neuro-Dégénératives** (2014-2019) [90], dans l'objectif de favoriser un diagnostic de qualité et éviter les situations d'errance, recommande une orientation rapide vers un neurologue avec un suivi post-diagnostic en coordination avec le médecin traitant. Dans le but de donner l'accès à des soins de qualité tout au long de la vie de la maladie, des recommandations publiées par la HAS préconisent de développer l'éducation thérapeutique et les programmes d'accompagnement en prenant en compte les besoins du patient et ceux de ses proches [24], [27]–[30].

Suite à la pandémie de Covid-19, une **feuille de route des maladies neurodégénératives 2021-2022** a été élaborée afin de poursuivre des actions de prise en charge et l'accompagnement des personnes atteintes de MND et leurs proches aidants. Cette feuille de route prévoyait notamment d'améliorer l'entrée dans le parcours de soins (au travers de formations en médecine générale par exemple), de consolider les UCC, d'améliorer l'accès à la recherche avec notamment une refonte de la BNA (Banque Nationale Alzheimer), d'adapter la prise en charge hospitalière. A ce jour, aucune évaluation de ces mesures n'a été publiée. Une version enrichie devait couvrir la période 2023-2024, mais elle n'a jamais été validée ni rendue publique.

Une **mission « flash » de la commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale sur les maladies neurodégénératives**, dont les conclusions ont été présentées en juillet 2023, recommande un plan pluriannuel et élaboré avec les associations de patients et d'aidants. Cette mission alerte sur le manque de formation des professionnels aux spécificités des maladies neurodégénératives, et en particulier lorsque cela concerne des patients atteints de formes jeunes.

En septembre 2023, une nouvelle **stratégie sur les maladies neurodégénératives (2024-2028)** a été annoncée afin d'améliorer la prise en charge et l'accompagnement des personnes atteintes de maladies neurodégénératives. La concertation est en cours depuis septembre 2023. Le projet devrait être présenté début 2024 et l'ensemble des mesures lancées officiellement en 2024. Cette stratégie mobilise les ministères de la santé et de la prévention, des solidarités et des familles et de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Un chef de projet a été nommé à la Direction Générale de la Cohésion Sociale afin d'assurer le lien entre les différents ministères.

Chapitre 3 – Justification de la recherche

Durant la période de la fin des années 2000 à 2019, la France a donc connu une évolution régulière de l'offre de soins sanitaire et médico-sociale qui s'est structurée pour faire face à ces maladies et leurs conséquences. Puis, c'est la prise en charge médicamenteuse spécifique qui a évolué durant la décennie 2010. Après la mise en place de ces évolutions, une étape d'appropriation par les professionnels était nécessaire pour une implémentation des pratiques en vie réelle. Il apparaît donc important d'investiguer **l'évolution de la prise en charge au cours du temps**. Du côté des patients et de leurs proches, cela nécessitait également un changement culturel, une proximité de l'offre de soins, une capacité à payer pour solliciter des offres de soins et dispositifs d'accompagnement. La question des **inégalités de recours** à des soins recommandés peut se poser (inégalités socio-économiques, territoriales…). Par ailleurs, les **modifications du remboursement des traitements médicamenteux spécifiques** posent la question de leurs éventuelles conséquences en terme de pratiques professionnelles (reports de prescription, évolution des pratiques…). Enfin, la question du **recours aux soins avant le diagnostic de la MAMA**, dans une vision globale, en lien avec la qualité du futur parcours de soins peut être également posée.

Partie II - Objectifs

Dans ce contexte, l'objectif général de la thèse était **d'étudier les parcours de soins des sujets atteints de MAMA au cours de la décennie 2010 en France, à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)**.

Nous avons plus particulièrement orienté notre travail autour de 3 axes, avec les objectifs spécifiques suivants :

1) Prise en charge initiale de la MAMA selon la déprivation
    - Décrire le recours aux soins durant l'année suivant le repérage de la MAMA selon l'indice écologique de déprivation des sujets

2) Impact des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur les parcours de soins
    - Evaluer les conséquences des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur les parcours de soins

3) Recours aux soins avant le repérage de la MAMA
    a. Identifier les dimensions de recours aux soins avant le repérage de la MAMA
    b. Etudier les facteurs pré-repérage de la MAMA associés à un futur parcours de soins favorable.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons mobilisé les données du SNDS et plus spécifiquement, les données de la cohorte FRA-DEM, issue du SNDS, colligeant l'ensemble des sujets présumés cas incidents de MAMA en France, depuis 2011. Cette cohorte nous permettra au préalable de dresser l'évolution des modes de prise en charge initiale de la MAMA dans l'année suivant le repérage, durant la décennie 2010.

Partie III - Méthodes

Cette section vise à présenter les données mobilisées durant la thèse. Quant à la méthodologie détaillée de chaque étude, elle sera développée dans chaque partie dédiée, avec l'article correspondant (cf. partie « Travaux »).

Chapitre 1 - Source de données : SNDS

L'Assurance Maladie couvre quasiment toute la population française. D'inspiration initialement Bismarckienne, le système français d'assurance maladie fonctionne par régime d'affiliation professionnelle : le « Régime Général » couvre 88% de la population française (avec l'intégration progressive du Régime Social des Indépendants, RSI, en 2018), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) couvre environ 10% de la population, et les régimes spéciaux couvrent moins de 2% de la population (militaires, notaires…) [91].

Les données utilisées dans le cadre de cette thèse sont issues du SNDS (**Système National des Données de Santé**), une base médico-administrative française restituant toutes les prestations **portées au remboursement de l'Assurance Maladie** [92]. Elle est composée de données sociodémographiques (âge, sexe, commune de résidence, statut vital, date de décès) et de données relatives aux soins portés au remboursement (consultations de ville, médicaments et dispositifs médicaux, hospitalisations, actes…). Des données socio-économiques sont disponibles dans le SNDS. Il existe notamment des variables permettant de repérer les publics précaires et ayant accès à certains droits : la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c) et l'aide à l'Acquisition d'une Complémentaire Santé (ACS), remplacés par la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) depuis le 1er novembre 2019 [93] ; l'Aide Médicale d'Etat (AME, pour les personnes étrangères en situation irrégulière). L'indice de déprivation Fdep (French Deprivation index) [94] est également disponible dans le SNDS. Il s'agit d'un indice territorial de désavantage social construit au niveau communal et reposant sur 4 données :

- Taux de chômage dans la population active de 15 à 64 ans
- Taux d'ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans
- Taux de bacheliers dans la population non scolarisée de plus de 15 ans
- Revenu médian déclaré par unité de consommation des ménages

Le Fdep a été construit à partir de données socio-économiques issues du recensement et des données sur les revenus fiscaux des ménages en 2009. Nous avons mobilisé cet indice de déprivation sous la forme d'une variable découpée en quintiles et construite à partir de la

population générale. Cette variable donne la répartition en quintile des communes, allant du quintile le plus favorisé (Q1) au quintile le plus défavorisé (Q5).

Les données concernant les hospitalisations dans des établissements publics ou privés proviennent du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et renseignent les diagnostics médicaux (principal (DP), associés (DAS) ou relié (DR)) présentés par chaque patient à chaque hospitalisation, qu'elle soit ambulatoire ou non.

Le SNDS est également composé des données relatives au système des ALD [95] sollicitées par un professionnel de santé pour le patient en cas de maladie longue et coûteuse dont une liste (évolutive) est fixée par décret. Les diagnostics renseignés dans la base du PMSI (hospitalisations) et des ALD sont codés selon la CIM-10 (10ème version de la Classification Internationale des Maladies).

Le SNDS contient également une cartographie des comorbidités développée par la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) [96], identifiant une cinquantaine de pathologies à partir des données médicamenteuses, d'actes et des diagnostics fournis dans les bases du PMSI, des ALD et des remboursements médicamenteux ou de dispositifs médicaux, en mobilisant un historique allant jusqu'à 5 ans. La première année de disponibilité de la cartographie est 2012.

Si le SNDS permet donc de fournir un très large périmètre de données concernant l'ensemble des bénéficiaires de l'assurance maladie française, signalons qu'il ne contient pas un certain nombre d'informations, notamment :

- Des données socio-économiques individuelles fines (niveau d'éducation, catégorie socio-professionnelle, revenus, …)
- Les éléments du mode de vie (tabagisme, sédentarité…)
- Les résultats d'analyses biologiques ou d'imagerie portés au remboursement
- La spécialité des éventuels professionnels de santé hospitaliers consultés
- L'indication des traitements médicamenteux remboursés
- Les médicaments dispensés durant une hospitalisation
- Le recours aux professionnels paramédicaux durant une hospitalisation
- La sévérité des maladies
- Certains dispositifs spécifiques à la MAMA développés ces dernières années (ESA, UHR, PASA…)
- Le recours aux soins sociaux ou médico sociaux (aide à domicile, SSIAD, SPASAD…)

- Certains recours aux soins gériatriques hospitaliers (équipes mobiles)
- L'existence d'un aidant et ses caractéristiques

Chapitre 2 - Cohorte FRA-DEM

La cohorte FRA-DEM est une cohorte nationale ouverte, dynamique constituée des **sujets présumés incidents de MAMA** identifiés depuis 2011 en France, sans restriction d'âge, à partir des données du SNDS. Son exploitation a permis de répondre à une large variété de questions dans la population des sujets atteints de MAMA : diabète [97], fin de vie [98], exposition aux benzodiazépines [99], [100], parcours de soins [101].

Ces sujets sont repérés comme incidents s'ils remplissent au moins l'un des 3 critères suivants (Figure 2) :

- Avoir au moins 2 remboursements d'un médicament spécifique de la MAMA (anticholinestérasiques : donepezil, galantamine, rivastigmine ; ou la mémantine) ;
- Avoir un diagnostic principal, associé ou relié de MAMA lors d'une hospitalisation (codes CIM-10 : F00 à F03, G30 et G31, sauf G312 « Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool » et G318 « Autres affections dégénératives précisées du système nerveux ») ;
- Avoir une ALD pour MAMA (codes CIM-10 : F00 à F03, G30 et G31, sauf G312).

La date de repérage des sujets présumés incidents MAMA est appelée date index. Le caractère incident est défini par l'absence de ces 3 critères dans les 5 ans précédant la date index. Une fois ces sujets identifiés, leurs données de remboursement durant les 12 mois précédant la date index sont collectées. Ils sont suivis jusqu'en 2025. Le détail des codes diagnostiques utilisés pour le repérage de la MAMA présumée incidente est présenté en Annexe 1.

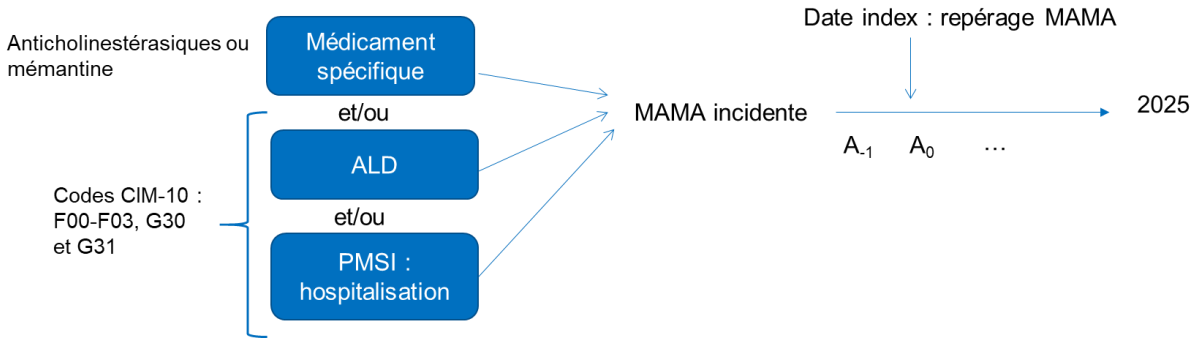


Figure 2 : Critères d'inclusion dans la cohorte FRA-DEM

La cohorte FRA-DEM contient également les données de la base **Resid-EHPAD** [102]. Cette base collige les données d'activité (entrées, sorties des résidents) des EHPAD de caisse pivot Régime Général depuis septembre 2012. Un EHPAD est considéré rattaché à une caisse pivot Régime Général si la majorité de ses résidents est affiliée au Régime Général. Resid-EHPAD précise certaines caractéristiques de ces EHPAD : présence ou non d'une pharmacie à usage interne (PUI) et mode de financement choisi (dotation globale ou partielle). A noter, plusieurs éléments ne sont pas mesurables dans les EHPAD :

- Dans tous les types d'EHPAD : les soins infirmiers
- Dans les EHPAD avec PUI : les médicaments et dispositifs médicaux
- Dans les EHPAD à dotation globale, certains recours aux soins intégrés dans ce forfait global, tels que : les consultations avec un médecin généraliste libéral et avec certains professionnels paramédicaux (par exemple, les séances de kinésithérapie).

Nous avons présenté ici les critères d'inclusion finaux dans la cohorte FRA-DEM. La sélection des sujets et la préparation des données se déroulent en plusieurs étapes détaillées en Annexe 2. Les données de la cohorte FRA-DEM nous sont fournies par la DEMEX de la CNAM. A partir de leur livraison des données, le biostatisticien de l'équipe applique des filtres supplémentaires.

Les données du SNDS sont de fiabilité variable selon le régime d'affiliation. Les données de décès et d'ALD ne sont pas complètes jusqu'en 2014 pour les sujets affiliés à des régimes autres que le régime général (Figure 3). Nous avons donc choisi de restreindre notre population d'étude aux **sujets affiliés au régime général et à des SLM infogérées** par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM). A partir de 2018, avec l'intégration progressive des sujets affiliés au RSI dans le régime général, ces derniers ont été intégrés dans notre population d'étude.

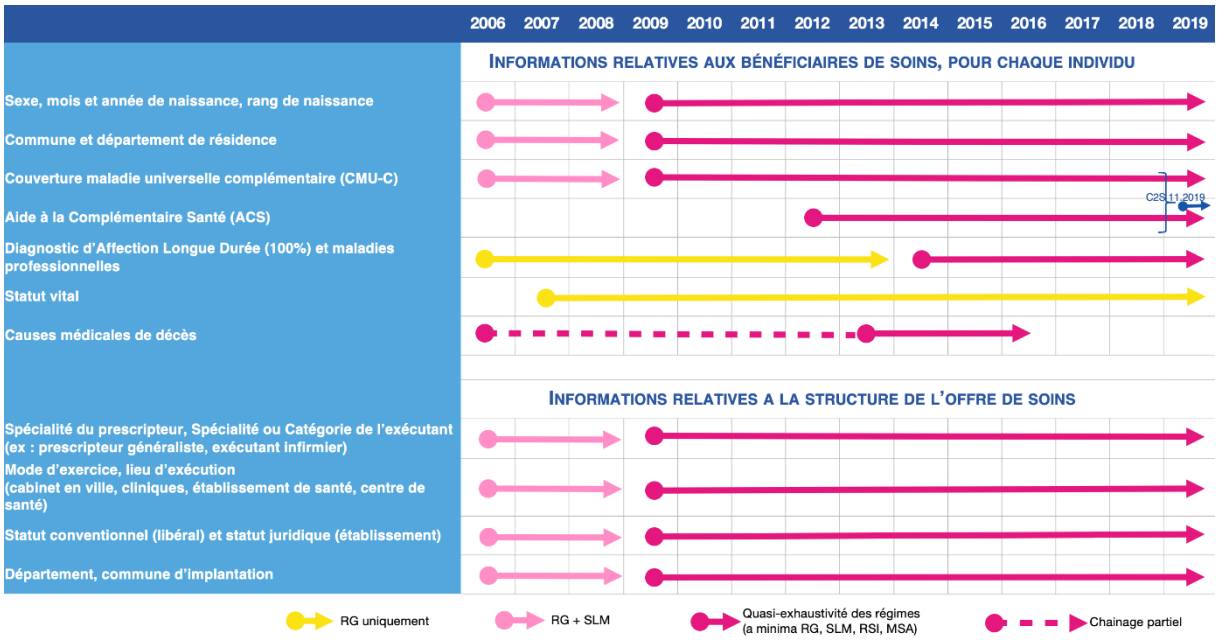


Figure 3 : Historique de l'information et des régimes dans les bases du SNDS (Source : CNAM, https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/fiches/historique_donnees.html #references)

Nous avons également choisi de restreindre notre population d'étude aux **sujets résidant en France métropolitaine** dans le but d'obtenir une population d'étude plus homogène. En effet, les conditions de vie, d'accès aux soins et la densité des professionnels de santé sont très différentes entre France métropolitaine et DROM-COM (départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer). De plus, certaines données géographiques ne sont pas disponibles pour les DROM-COM.

Le Tableau 1 décrit les données disponibles en début 2023 (17 février 2023 : dernière livraison des données des incidents 2018, 2019, 2020 et 2021, et des suivis sur les mêmes années).

Tableau 1 : Détails de la disponibilité des données de la cohorte FRA-DEM selon les générations de sujets atteints de MAMA présumée incidente. Données disponibles et consolidées au début de la thèse en noir. Données corrigées et compléments d'extraction obtenus au cours de la thèse en rouge (février 2023).

	Données 2010	Données 2011	Données 2012	Données 2013	Données 2014	Données 2015	Données 2016	Données 2017	Données 2018	Données 2019	Données 2020	Données 2021
Incidents 2011	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2012		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2013			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2014				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2015					X	X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2016						X	X	X	X	X	X	X
Incidents 2017							X	X	X	X	X	X
Incidents 2018								X	X	X	X	X
Incidents 2019									X	X	X	X
Incidents 2020										X	X	X
Incidents 2021											X	X

Chapitre 3 - Méthodologie générale

1. Données sociodémographiques

Nous avons stratifié les analyses par **classes d'âge** (moins de 65 ans, 65-74 ans, 75-84 ans, 85 ans et plus). En effet, les besoins en soins du fait de la présence de comorbidités et de l'âge peuvent être différents. Du fait de la présentation clinique particulière des formes jeunes de la MAMA, les sujets les plus jeunes peuvent avoir des recours aux soins spécifiques à leur âge et également être confrontés à des difficultés d'accès à certains soins.

Plusieurs variables considérées dans les travaux de cette thèse concernaient le lieu de vie des sujets atteints de MAMA, qui peut conditionner l'accès et le recours aux soins. La **commune de résidence** des sujets nous a permis de connaître leur indice écologique de déprivation Fdep, ainsi que le type de commune de résidence. La définition du **type de commune de résidence** (rurale ou urbaine) utilisée était celle de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) [103] telle que définie dans le zonage effectué en 2010. Les communes sont considérées **rurales** si elles ne rentrent pas dans la constitution d'une unité urbaine, c'est-à-dire les communes sans bâti continu de 2000 habitants et celles dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu. Les autres communes sont considérées **urbaines**.

Dans le SNDS, la commune de résidence des sujets peut varier selon la table choisie. Pour la plupart des travaux de cette thèse, le choix de la commune de résidence s'est fait de la manière suivante :

1. Nous avons conservé les communes pour lesquelles nous avions les informations souhaitées (Fdep ou type de commune rurale ou urbaine) ;
2. Nous avons ensuite hiérarchisé les différentes sources pour le choix de la commune de résidence :
    1) Table des soins de ville (ER_PRS_F) ;
    2) Référentiel des bénéficiaires (IR_BEN_R) ;
    3) PMSI ;
3. Dans chaque source, nous avons conservé la commune la plus ancienne dans la période d'un an avant le repérage de la MAMA présumée incidente ;
4. En cas d'égalité entre plusieurs communes, nous avons conservé la commune la plus ancienne sans tenir compte de la date de repérage de la MAMA présumée incidente ;

5. En cas d'égalité, nous avons effectué un tirage au sort parmi les communes à égalité.

Pour les études sur le recours aux soins avant le repérage de la MAMA (Travail 4), la hiérarchisation des différentes sources (étape 2) a été modifiée :

1) Référentiel des bénéficiaires (IR_BEN_R) ;
2) Table des soins de ville (ER_PRS_F) ;
3) PMSI.

Enfin, nous avons considéré **l'institutionnalisation** de différentes manières, pour s'adapter aux objectifs des travaux dans lesquels cette variable était mobilisée. Pour les travaux sur la description des différentes générations de la cohorte FRA-DEM et du recours aux soins selon l'indice écologique de déprivation Fdep (Travaux 1 et 2), nous avons stratifié certaines analyses descriptives sur le lieu de vie : sujets vivant majoritairement à domicile ou institutionnalisés. Etaient considérés institutionnalisés les sujets présents en EHPAD durant au moins 3 mois pendant l'année étudiée. Ce seuil de 3 mois a été choisi en raison du fait que les délivrances de médicaments ne sont pas mesurables dans les EHPAD avec PUI et que la plupart des prescriptions médicamenteuses sont réalisées pour une durée de 3 mois. Pour le travail sur l'impact du déremboursement des médicaments spécifiques de la MAMA (Travail 3), nous avons catégorisé la variable institutionnalisation de la manière suivante :

- Pas d'institutionnalisation ;
- Entre 1 jour et 6 mois d'institutionnalisation ;
- Plus de 6 mois d'institutionnalisation.

Enfin, pour le travail sur le recours aux soins avant le repérage (Travail 4), nous avons considéré que les sujets étaient institutionnalisés en EHPAD en cas de présence dans un EHPAD au moins 1 jour durant la période d'étude. Si les sujets étaient institutionnalisés durant au moins 1 jour en EHPAD avec PUI et également en EHPAD sans PUI, ils étaient alors considérés comme appartenant à la catégorie des sujets institutionnalisés en EHPAD avec PUI. La variable institutionnalisation était catégorisée de la manière suivant pour ce travail :

- Pas d'institutionnalisation ;
- Institutionnalisation dans un EHPAD avec PUI d'au moins 1 jour ;
- Institutionnalisation dans un EHPAD sans PUI d'au moins 1 jour.

2. Comorbidités

Comme décrit précédemment, le SNDS contient une **cartographie des comorbidités** développée par la CNAM. Nous avons donc considéré le nombre de comorbidités identifiées au travers de cette cartographie au 31 décembre de l'année de repérage de la MAMA des sujets incidents comme un proxy de l'état de santé de ces sujets. La cartographie des comorbidités n'étant disponible qu'à partir de 2012, nous avons utilisé les comorbidités identifiées en 2012 pour les sujets repérés en 2011.

3. Mesures d'exposition médicamenteuse

Parmi les expositions médicamenteuses, nous avons étudié le **nombre de médicaments** auxquels les sujets étaient exposés. L'objectif était de repérer d'une part, les sujets n'ayant aucune délivrance de médicament durant la période étudiée et d'autre part, les sujets exposés à une polymédication excessive. Nous avons choisi une durée d'exposition de 3 mois pour mesurer la **polymédication cumulative** en raison de sa capacité à prendre en compte 95% des prescriptions, qu'elles aient lieu dans un contexte de maladies chroniques ou aiguës [104]. Il n'existe pas de consensus concernant la définition de la polymédication. Cependant, le seuil de 10 substances différentes délivrées est utilisé et souvent désigné comme « polymédication excessive » dans de nombreuses publications [67], [104]. Cette définition est également celle utilisée par la HAS dans le cadre du dispositif Paerpa [79]. La variable a été construite en comptabilisant le nombre de substances différentes (avec un code ATC différent) délivrées à chaque sujet durant un trimestre. Certaines classes ATC n'ont pas été prises en compte du fait de leur faible potentiel à interagir avec d'autres médicaments ou avec une maladie (allergènes, anesthésiques, antiseptiques, produits de contraste, vaccins, vitamines par exemple). Durant la période d'étude (1 an), nous avons conservé le nombre maximum de médicaments délivrés dans un trimestre pour constituer la variable « Nombre de médicaments ». Cette variable a ensuite été catégorisée ainsi :

- Aucun remboursement de médicament
- Entre 1 et 9 médicaments remboursés durant un trimestre
- Polymédication excessive : au moins 10 médicaments remboursés durant un trimestre

Nous avons également étudié l'exposition des sujets à des **médicaments potentiellement inappropriés** (MPI ou PIM, Potentially Inappropriate Medication) chez les sujets âgés. Pour cela, nous nous sommes basés sur la liste européenne EU-(7)-PIM list [105]. Cette liste comporte l'avantage d'être le fruit de la collaboration de 7 pays européens, donc d'avoir une portée internationale, tout en étant adaptée au marché français du médicament.

Nous avons enfin étudié l'exposition à des médicaments appartenant à des classes thérapeutiques en particulier. Les classes thérapeutiques étudiées concernaient des traitements non recommandés pour les sujets atteints de MAMA (tels que les antipsychotiques, benzodiazépines, z-drugs) et des traitements recommandés en cas de symptômes nécessitant ces traitements (tels que les antidépresseurs, la rispéridone). Le détail des codes ATC utilisés pour chaque classe thérapeutique est présenté en Annexe 3.

La **Dose Définie Journalière** (DDJ) est une unité définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et désigne la « posologie quotidienne de référence censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70kg dans l'indication principale d'un principe actif » [106]. Les DDJ correspondant aux codes ATC des substances sont disponibles sur le site de l'OMS [107]. Nous avons calculé le nombre de DDJ délivrées pour chaque classe médicamenteuse citée au-dessus par patient durant l'année de suivi. Pour cela, dans un premier temps, nous avons construit une base de données constituée de la DCI (Dénomination Commune Internationale), du numéro ATC, du nom commercial, du code CIP (Code d'Identification de Présentation), du dosage, du conditionnement de tous les psychotropes cités au-dessus. Le code CIP permet d'identifier les médicaments et de retrouver leur DCI, dosage et conditionnement. Chaque boîte de médicament a un code CIP différent. Nous avons ensuite récupéré le nombre de DDJ recommandé pour chaque ATC sur le site de l'OMS. Cela nous a permis de calculer le nombre de DDJ présentes dans chaque boîte en multipliant le conditionnement et le dosage de chaque boîte et en divisant ensuite le tout par le nombre de DDJ recommandé. Nous avons ensuite calculé le nombre moyen de DDJ délivré pour chaque classe médicamenteuse et par sujet.

4. Hospitalisations

Nous avons mesuré le recours aux hospitalisations au travers de plusieurs variables. Nous avons tout d'abord étudié le recours aux soins en urgence. D'une part, nous nous sommes intéressés aux **passages aux urgences** (séjour avec retour à domicile, non suivi d'une hospitalisation). D'autre part, nous avons mesuré le recours aux **hospitalisations non programmées**, c''est à dire avec entrée en urgence (le mode d'entrée et la provenance indiquent « urgences ») ou par les urgences (la première unité médicale est un service d'urgence).

Ensuite, nous avons étudié le recours aux **hospitalisations potentiellement évitables**. Ces hospitalisations sont qualifiées de potentiellement évitables en raison du fait qu'un suivi médical ambulatoire aurait pu éviter de telles hospitalisations. Pour les repérer dans le SNDS, nous avons utilisé une liste développée par l'AHRQ (Agency for Healthcare

Research and Quality) [108] rassemblant les motifs d'hospitalisation suivants : complications liées au diabète à court et long terme, diabète non contrôlé, amputation des extrémités inférieures chez les patients atteints de diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, pneumonie acquise en communauté, infection urinaire. Nous avons choisi la liste développée par l'AHRQ pour repérer les hospitalisations évitables car elle rassemble des pathologies chroniques et aiguës, et permet donc de couvrir un plus grand nombre de ces types d'hospitalisations.

Enfin, pour la description des différentes générations de la cohorte FRA-DEM, nous avons étudié le recours à des **hospitalisations pour raisons sociales ou dépendance.** Les codes diagnostiques utilisés sont décrits en Annexe 4 [109].

5. Consultations de spécialistes libéraux

Pour mesurer le recours à des consultations de spécialistes libéraux, nous avons procédé à plusieurs regroupements de spécialités. Tout d'abord, nous avons mesuré le recours à des **consultations avec un spécialiste libéral de la MAMA**, regroupant les spécialités suivantes : neurologie, neuropsychiatrie et psychiatrie. **La spécialité « gériatrie », très hospitalière, n'est pas identifiable dans le SNDS (pas plus que les équipes mobiles de gériatrie).** Nous avons ensuite regroupé 3 spécialités médicales que nous qualifierons de « fonctionnelles », particulièrement à des âges avancés (troubles de l'audition, par exemple) : **rhumatologie, ORL** (oto-rhino-laryngologie), **dermatologie**. Nous avons regroupé des spécialités à visée préventive que nous avons qualifiées de « **consultation de prévention** » : dentaire (et chirurgie dentaire), gynécologie, maïeutique, ophtalmologie. La variable « **consultation de chirurgie** » incluait toutes les spécialités chirurgicales. La variable « **consultation avec un spécialiste d'autre spécialité médicale** » regroupait : l'oncologie, l'endocrinologie, la médecine interne et la pneumologie (pour l'étude du recours aux soins avant le repérage). Nous avons regroupé le recours à des consultations d'orthophonie, d'orthoptie et de podologie dans la variable « **consultation avec un spécialiste paramédical** ».

6. Soins infirmiers

Dans certaines parties de la thèse, nous avons distingué le type de soins infirmiers remboursés. Les **Actes Infirmiers de Soins** (AIS) regroupent les actes de soins d'hygiène (toilette, prévention d'escarres, nursing) et de surveillance (prise de médicaments par exemple). Les **Actes Médicaux Infirmiers** (AMI) regroupent les actes techniques, tels que les injections, les pansements.

7. Dispositifs médicaux

Pour l'étude du recours aux soins avant le repérage de la MAMA, nous nous sommes intéressés au remboursement de certains **dispositifs médicaux d'aide à l'autonomie et à la mobilité** afin de disposer de proxy de la dépendance physique. Nous avons notamment étudié le remboursement de cannes, déambulateurs, fauteuils roulants, coussins et matelas anti-escarres, lève-malades et lits médicaux. Les codes LPP (Liste des Produits et Prestations) utilisés pour les repérer dans le SNDS sont présentés en Annexe 5.

8. Transport médical

Enfin, nous avons regroupé le recours à une ambulance ou à un taxi dans la variable « **transport médical** ».

Partie IV - Travaux

Travail 1 : Evolution des modes de prise en charge initiale de la MAMA durant la décennie 2010

Après avoir rappelé les évolutions relatives à la structuration et aux recommandations de prise en charge des sujets atteints de MAMA, nous souhaitions tout d'abord décrire les pratiques de prise en charge des différentes cohortes annuelles de cas présumés incidents de MAMA durant la décennie 2010.

Objectif et hypothèses

L'objectif de cette partie était de **décrire les différentes générations annuelles de la cohorte FRA-DEM ainsi que leur recours aux soins au décours de la première année de repérage (dans l'année suivant la date index), en étudiant chaque cohorte annuelle de cas incidents identifiés de 2011 à 2018 inclus**.

Nous nous attendions à une évolution temporelle des parcours de soins durant la première année de prise en charge après le repérage de la MAMA entre 2011 et 2018. En ligne avec les recommandations, nous nous attendions par exemple à observer, au cours du temps, un recours supérieur aux aides paramédicales et un moindre recours aux psychotropes. De plus, nous nous attendions à noter l'implémentation des visites longues et complexes.

Méthodes

Nous avons exclu les cohortes 2019 et 2020 de nos analyses afin que nos résultats ne soient pas impactés par la pandémie de Covid-19 et des différentes mesures de santé publique mises en place (confinements).

Cette description portait sur les variables telles que les caractéristiques sociodémographiques, comorbidités, recours aux spécialistes, aux hospitalisations, exposition médicamenteuse, entre autres.

Nous avons réalisé des tests du Chi2 pour estimer les différences de recours aux soins au cours des différentes générations de cohortes. Compte tenu de la multiplicité des tests et pour prendre en compte l'inflation du risque α, nous avons appliqué une correction de Bonferroni. Ainsi, le seuil de significativité était fixé à p-value=0.001.

Résultats

Entre 2011 et 2018, 935 350 sujets ont été identifiés avec une MAMA présumée incidente dans la cohorte FRA-DEM. Leurs caractéristiques sociodémographiques sont présentées dans le Tableau 2. La part de sujets de 85 ans et plus augmentait au cours des années de repérage (43.07% en 2011 et 51.52% en 2018), tandis que celle des sujets de moins de 65 ans semblait diminuer (5.21% en 2011 et 3.97% en 2018).

Tableau 2 : Description des caractéristiques sociodémographiques des sujets identifiés avec une MAMA incidente entre 2011 et 2018 (n=935 350)

	Année de repérage															
	2011 (n=110,137)		2012 (n=109,956)		2013 (n=112,190)		2014 (n=113,273)		2015 (n=119,283)		2016 (n=125,749)		2017 (n=124,727)		2018 (n=120,025)	
Sexe																
Homme	38,029	(34.53%)	38,154	(34.70%)	39,195	(34.94%)	39,677	(35.02%)	42,005	(35.21%)	44,594	(35.46%)	44,424	(35.62%)	43,080	(35.89%)
Femme	72,108	(65.47%)	71,802	(65.30%)	72,995	(65.06%)	73,606	(64.98%)	77,278	(64.79%)	81,155	(64.54%)	80,303	(64.38%)	76,945	(64.11%)
Age (fin d'année index), moyenne (écart-type)	81.87	(9.09)	82.20	(9.10)	82.44	(9.02)	82.64	(8.97)	82.92	(9.03)	82.95	(9.20)	83.15	(9.11)	83.26	(9.10)
Classe d'âge																
Moins de 65 ans	5,738	(5.21%)	5,474	(4.98%)	5,246	(4.68%)	5,031	(4.44%)	5,135	(4.30%)	5,566	(4.43%)	5,164	(4.14%)	4,761	(3.97%)
65-74 ans	12,038	(10.93%)	11,730	(10.67%)	11,688	(10.42%)	11,746	(10.37%)	12,242	(10.26%)	13,516	(10.75%)	13,577	(10.89%)	13,659	(11.38%)
75-84 ans	44,929	(40.79%)	43,139	(39.23%)	43,315	(38.61%)	42,895	(37.87%)	43,337	(36.33%)	44,026	(35.01%)	42,654	(34.20%)	39,766	(33.13%)
85 ans et plus	47,432	(43.07%)	49,613	(45.12%)	51,941	(46.30%)	53,611	(47.32%)	58,569	(49.10%)	62,641	(49.81%)	63,332	(50.78%)	61,839	(51.52%)
Indice de déprivation (Fdep)																
1	21,101	(19.16%)	21,464	(19.52%)	21,730	(19.37%)	21,916	(19.35%)	23,148	(19.41%)	24,282	(19.31%)	24,072	(19.30%)	23,702	(19.75%)
2	20,864	(18.94%)	20,662	(18.79%)	21,298	(19.98%)	21,761	(19.21%)	22,875	(19.18%)	24,238	(19.27%)	24,188	(19.39%)	23,430	(19.52%)
3	22,190	(20.15%)	21,914	(20.93%)	22,735	(20.26%)	22,702	(20.04%)	23,952	(20.08%)	25,557	(20.32%)	24,889	(19.95%)	24,041	(20.03%)
4	22,412	(20.35%)	22,447	(20.41%)	22,679	(20.21%)	23,020	(20.32%)	24,400	(20.46%)	25,872	(20.57%)	25,565	(20.50%)	24,298	(20.24%)
5 (les plus déprivés)	23,298	(21.15%)	23,024	(21.94%)	23,419	(20.87%)	23,505	(20.75%)	24,599	(20.62%)	25,487	(20.27%)	25,727	(20.63%)	24,229	(20.19%)
Manquant	272	(0.25%)	445	(0.41%)	329	(0.29%)	379	(0.33%)	309	(0.25%)	313	(0.25%)	286	(0.23%)	325	(0.27%)
Type de commune de résidence																
Urbaine	91,607	(83.18%)	91,488	(83.20%)	92,828	(83.74%)	93,812	(83.81%)	98,659	(83.71%)	103,936	(82.65%)	102,998	(82.58%)	99,331	(83.76%)
Rurale	18,082	(16.42%)	18,001	(16.37%)	18,882	(16.83%)	18,986	(16.76%)	20,156	(16.90%)	21,350	(17.98%)	21,264	(17.05%)	20,190	(16.82%)
Manquant	448	(0.40%)	467	(0.43%)	480	(0.43%)	485	(0.43%)	468	(0.39%)	463	(0.37%)	465	(0.37%)	504	(0.42%)

ALD MAMA

Comme montré dans la Figure 4, la proportion de sujets ayant une **ALD MAMA** dans les 12 mois suivant le repérage a augmenté au cours des années de repérage, allant de 32.29% des sujets de la cohorte 2011 à 37.56% des sujets de la cohorte 2018.

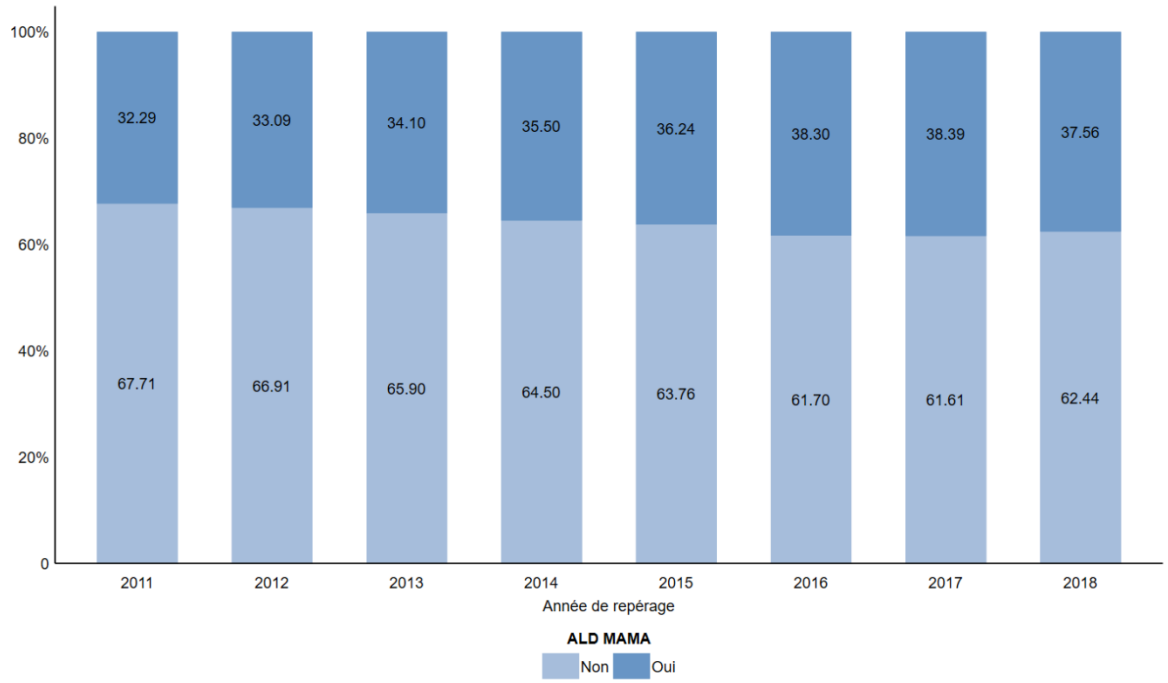


Figure 4 : Distribution de la déclaration d'ALD MAMA dans les 12 mois suivant le repérage selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Institutionnalisation

Le recours à l'institutionnalisation dans les 12 mois suivant le repérage (Figure 5) était globalement stable au cours des années de repérage, autour de 30%. Le moindre recours mesuré pour les cohortes 2011 et 2012 provient probablement du fait que les données d'EHPAD n'ont été complètes qu'à partir de septembre 2012. Seules les données des séjours commençant avant septembre 2012 et encore en cours après, ainsi que celles des séjours débutant après septembre 2012 sont disponibles. L'âge moyen des sujets institutionnalisés dans les 12 mois suivant le repérage passait de 84.88 ans pour la cohorte 2011 à 86.79 ans pour la cohorte 2018.

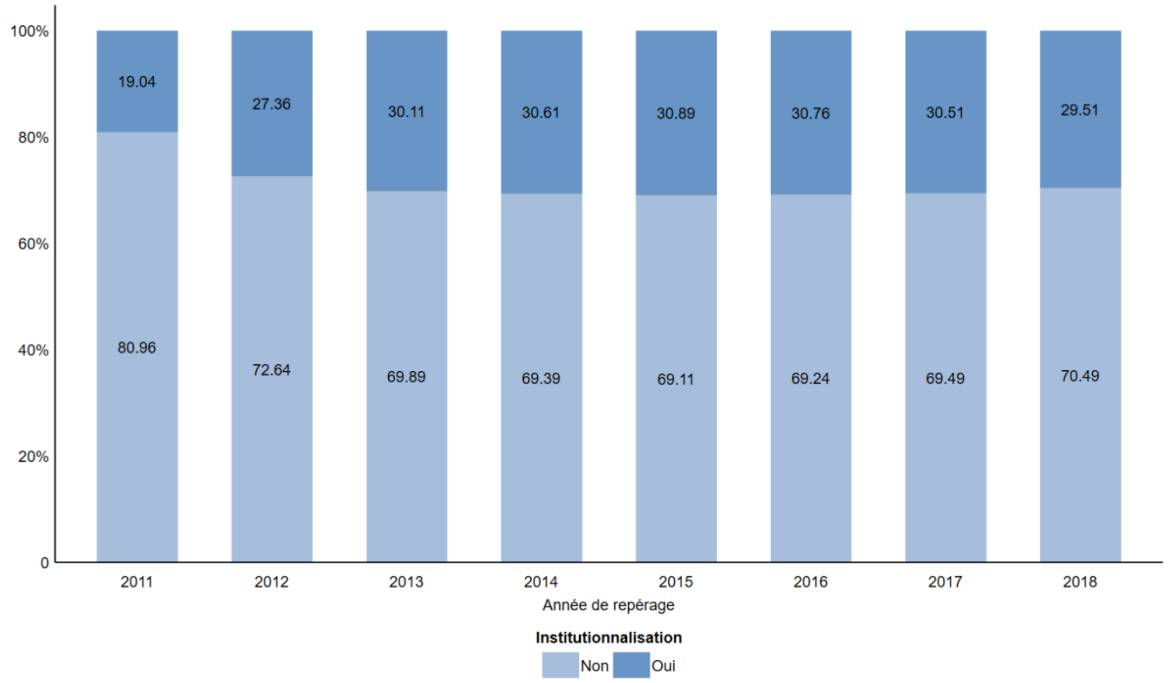
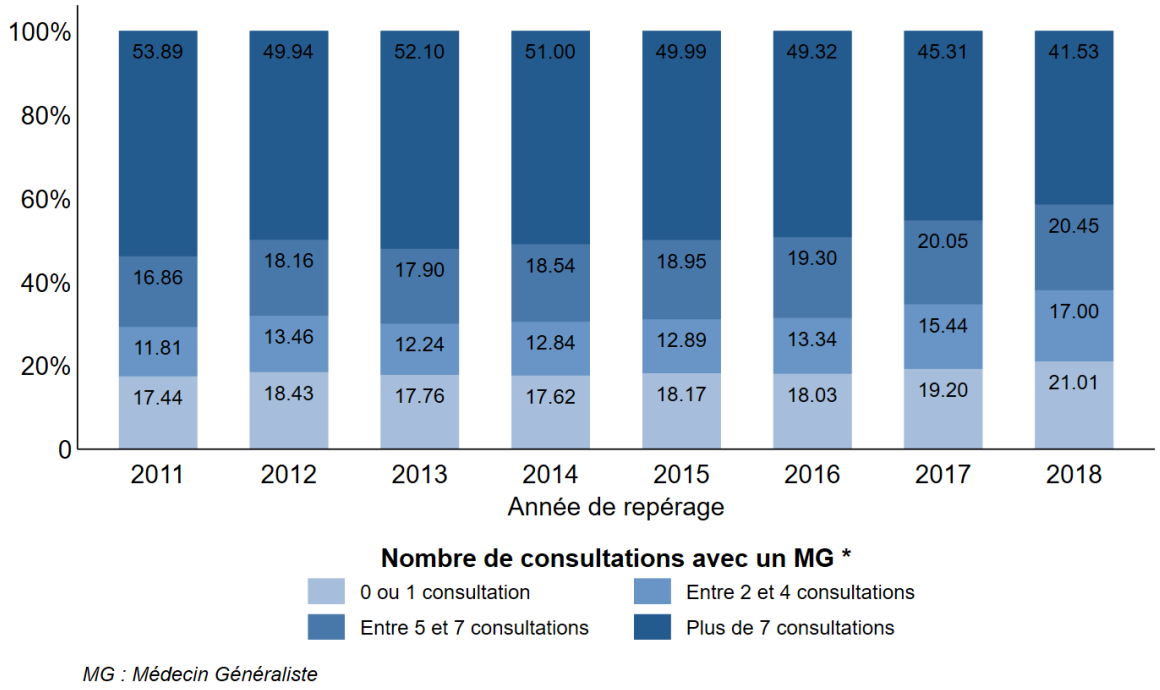


Figure 5 : Distribution du recours à l'institutionnalisation dans les 12 mois suivant le repérage selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Nous avons ensuite décrit le recours aux soins durant l'année postérieure au repérage dans le SNDS pour chaque cohorte annuellement identifiée dans FRA-DEM.

Consultations médicales en ville

La Figure 6 présente le recours aux **consultations avec un médecin généraliste**. Globalement, le recours aux consultations avec un médecin généraliste diminuait au cours des années de repérage : 53.89% des sujets de la cohorte 2011 avaient recours à plus de 7 consultations durant l'année, contre 41.53% des sujets de la cohorte 2018. Cette diminution de recours semblait constante au cours des années de repérage.



MG : Médecin Généraliste

Figure 6 : Distribution du nombre de consultations avec un médecin généraliste selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

De la même manière, 10.08% des sujets de la cohorte 2011 n'avaient recours à aucune consultation avec un médecin généraliste contre 15.27% des sujets de la cohorte 2018. Le recours aux **visites longues et complexes** pour les sujets ayant une ALD MAMA dans les 12 mois suivant le repérage, présenté sur la Figure 7, augmentait au cours des années de repérage, avec une augmentation plus marquée à partir de 2017, ce qui correspondait au moment de sa revalorisation financière. 0.37% des sujets de la cohorte 2011 avaient recours à au moins une visite longue et complexe, contre 3.57%, 9.33% et 14.22% des sujets de la cohorte 2016, 2017 et 2018 respectivement.

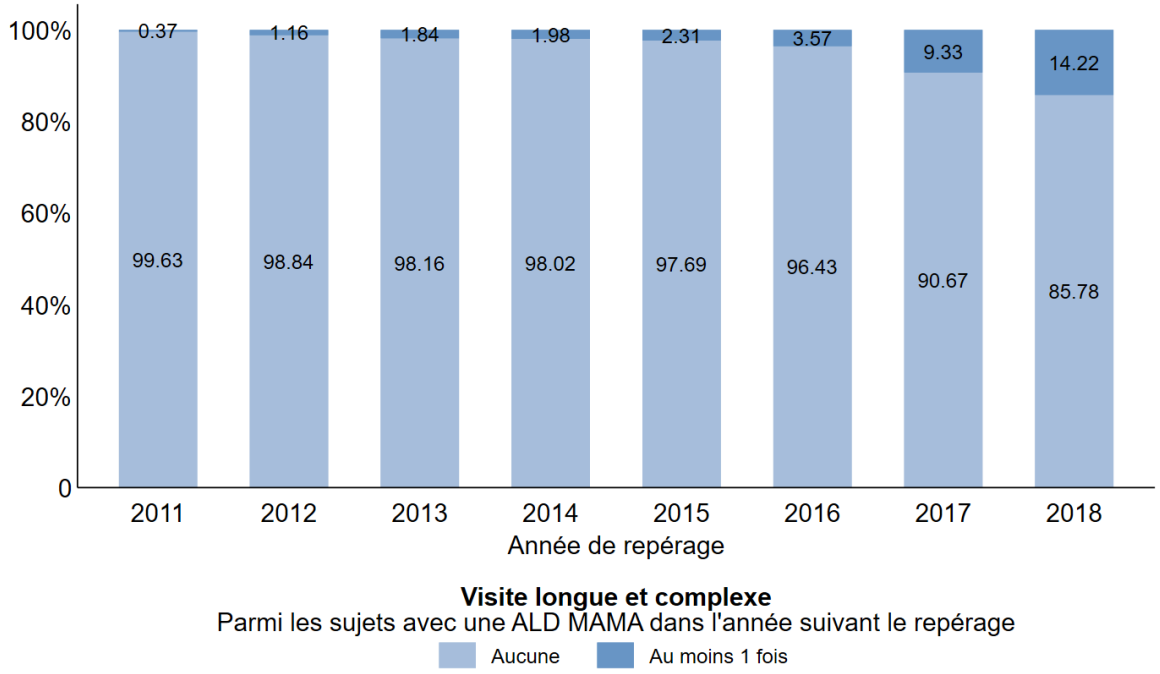


Figure 7 : Distribution du recours à des visites longues et complexes selon l'année de repérage (n=334 778 sujets ayant une ALD MAMA)

La Figure 8 présente la distribution du recours à des **consultations avec un neurologue ou un psychiatre libéral** selon l'année de repérage des cas présumés incidents. Nous avons observé une diminution régulière du recours à des consultations avec ces spécialistes de la MAMA au cours des années de repérage (17.09% des sujets de la cohorte 2011 contre 12.76% des sujets de la cohorte 2018).

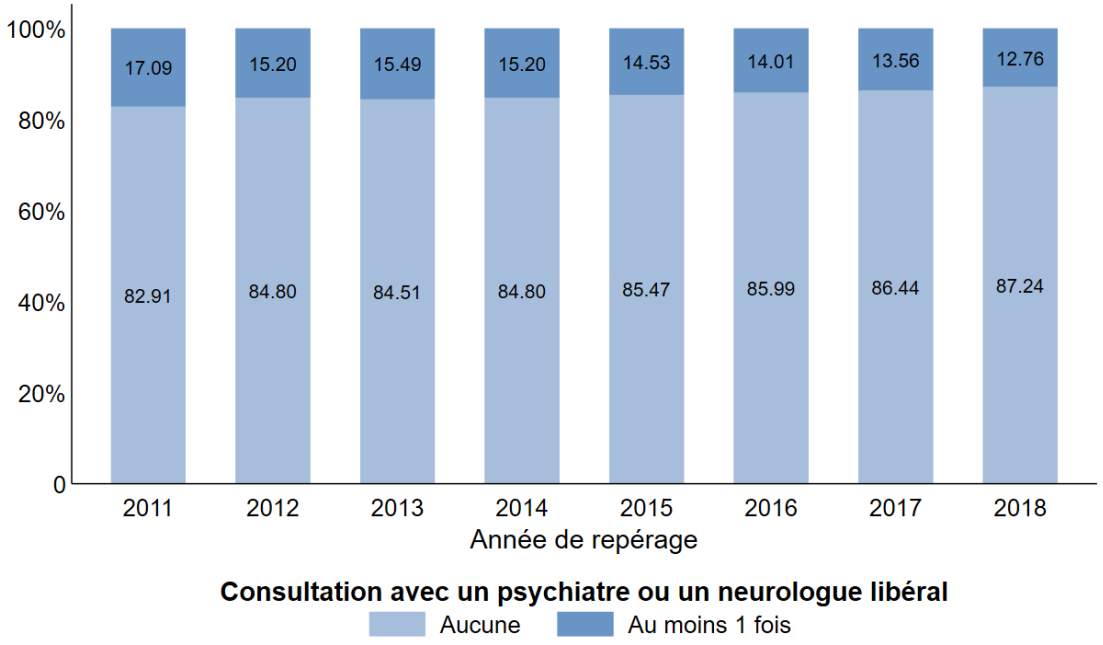


Figure 8 : Distribution du recours à une consultation avec un psychiatre ou neurologue libéral selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Enfin, la Figure 9 présente la distribution du recours à des **consultations avec un spécialiste libéral** (hors neurologues et psychiatres) selon l'année de repérage. Le recours à ces consultations était globalement stable au cours des années de repérage, avec autour de 29% des sujets ayant recours à plus de 7 consultations durant l'année suivant le repérage.

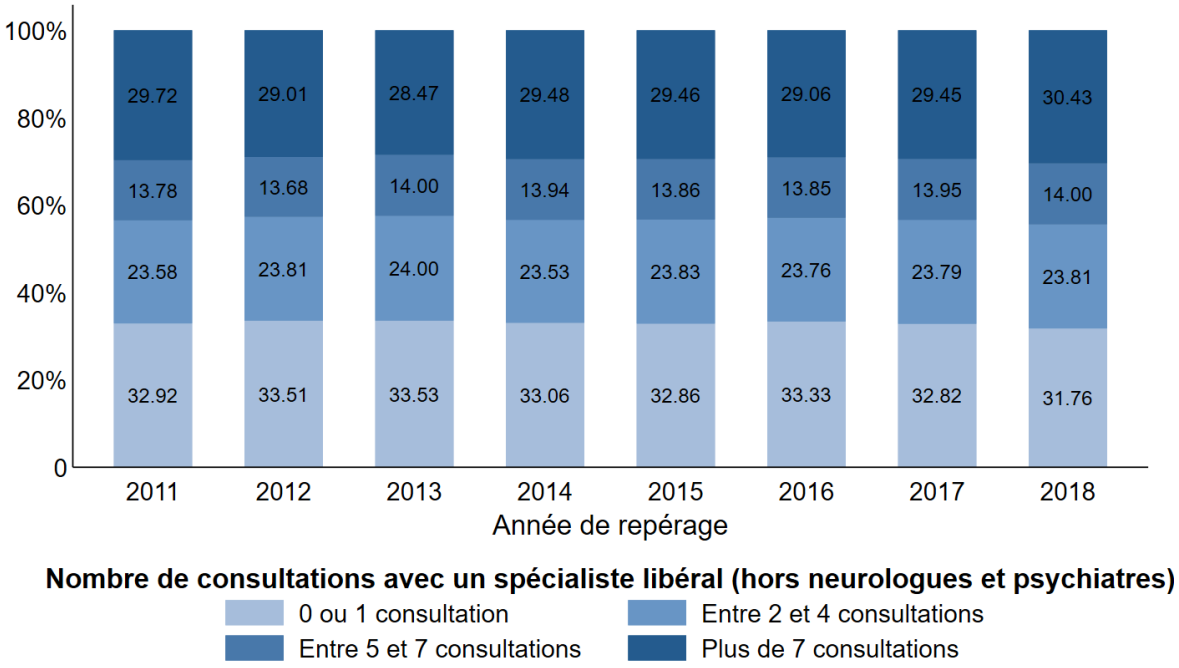


Figure 9 : Distribution du nombre de recours à des consultations avec un spécialiste libéral (hors neurologues et psychiatres) selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Consultations paramédicales en ville

Le recours aux **soins infirmiers** des sujets vivant majoritairement à domicile est présenté dans les Figure 10 et Figure 11. Nous pouvons observer une augmentation du recours, qu'il s'agisse des soins infirmiers de nursing AIS ou techniques AMI. Dans la cohorte 2011, 20.94% des sujets avaient recours à des soins infirmiers AIS à au moins 5 reprises contre 26.41% des sujets de la cohorte 2018 (Figure 10). Dans la cohorte 2011, 35.25% des sujets avaient recours à des soins infirmiers AMI à au moins 5 reprises contre 39.86% des sujets de la cohorte 2018 (Figure 11).

Ensuite, le recours aux **séances de kinésithérapie** des sujets selon le principal mode de vie (majoritairement à domicile ou institutionnalisés) est présenté dans la Figure 12 et Figure 13 respectivement. Le recours à des séances de kinésithérapie des sujets vivant essentiellement à domicile a très légèrement augmenté au cours des années de repérage, passant de 31.45% des sujets de la cohorte 2011 ayant recours à au moins 10 séances à 33.30% des sujets de la cohorte 2018. L'augmentation du recours à des séances de kinésithérapie au cours des années de repérage était un peu plus marquée chez les sujets institutionnalisés. Dans la cohorte 2011, 42.13% des sujets avaient recours à au moins 10 séances contre 46.36% des sujets de la cohorte 2018.

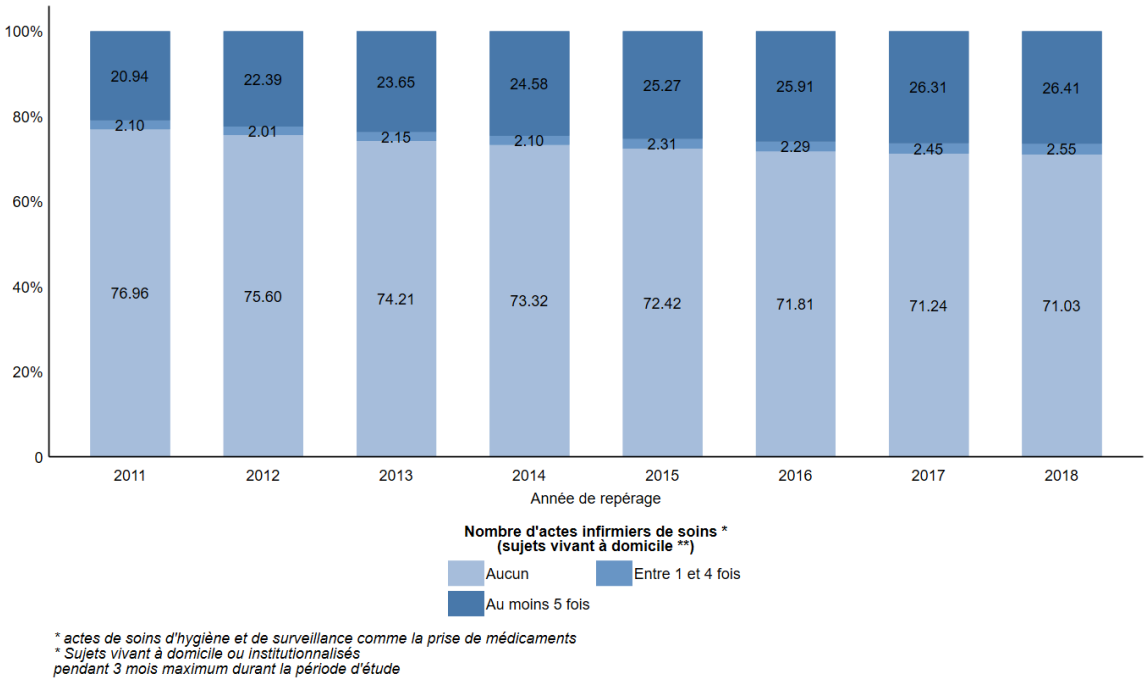


Figure 10 : Distribution du recours à des Actes Infirmiers de Soins de nursing (AIS) selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

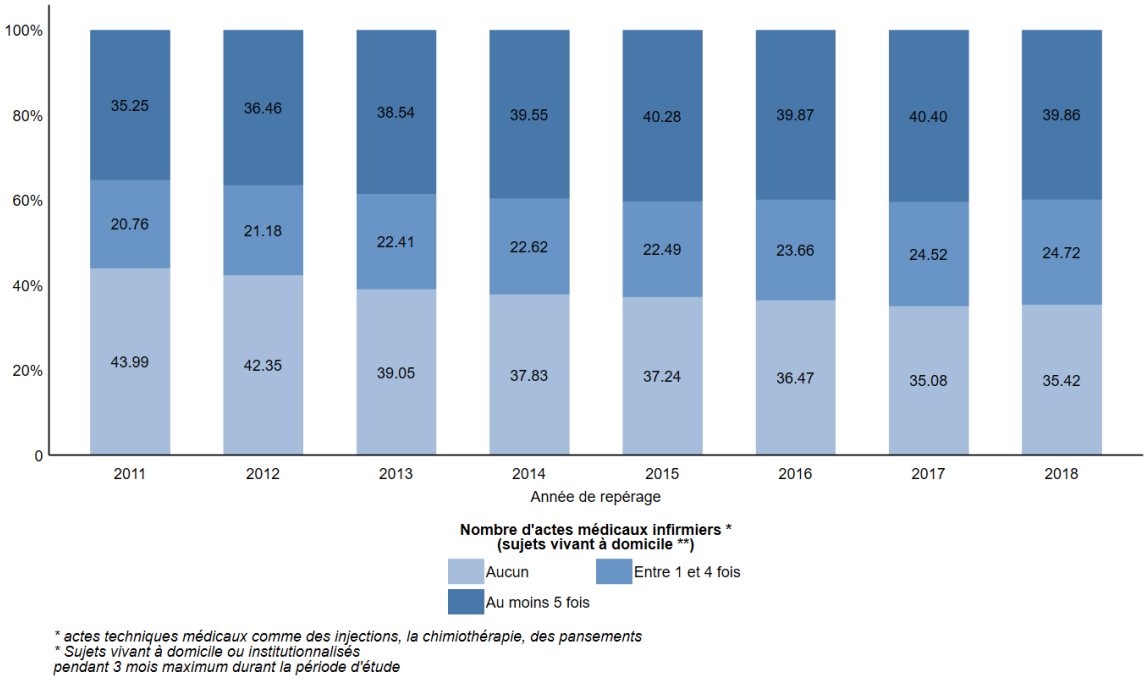


Figure 11 : Distribution du recours à des Actes Médicaux Infirmiers techniques (AMI) selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

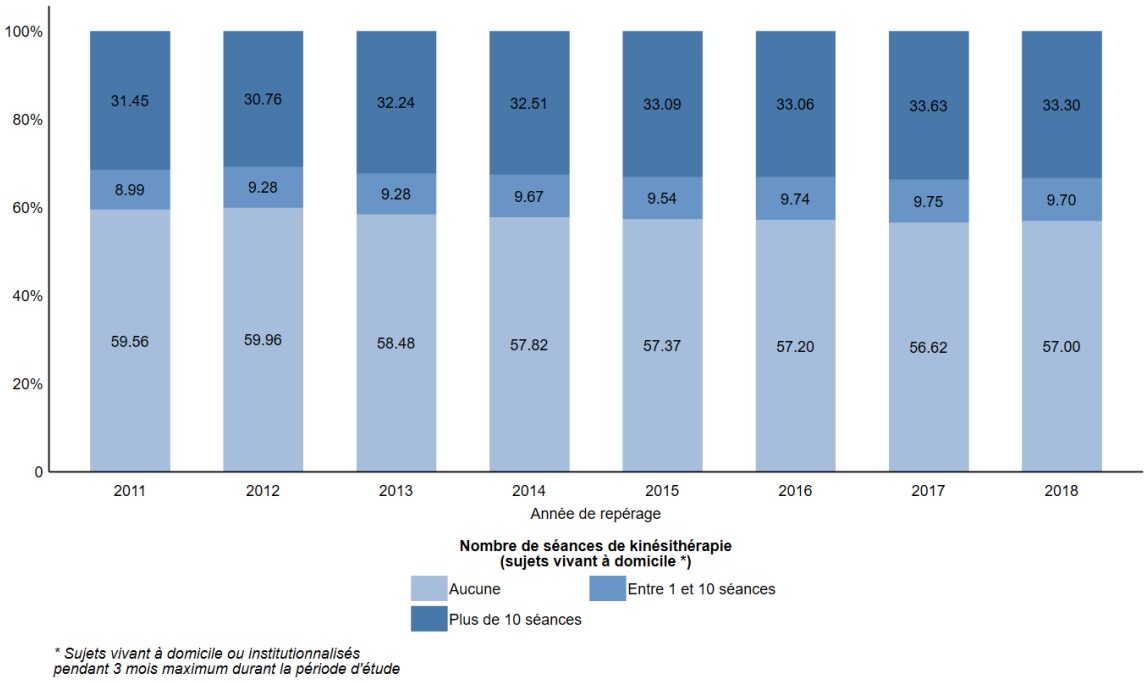


Figure 12 : Distribution du recours à des séances de kinésithérapie des sujets vivant majoritairement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

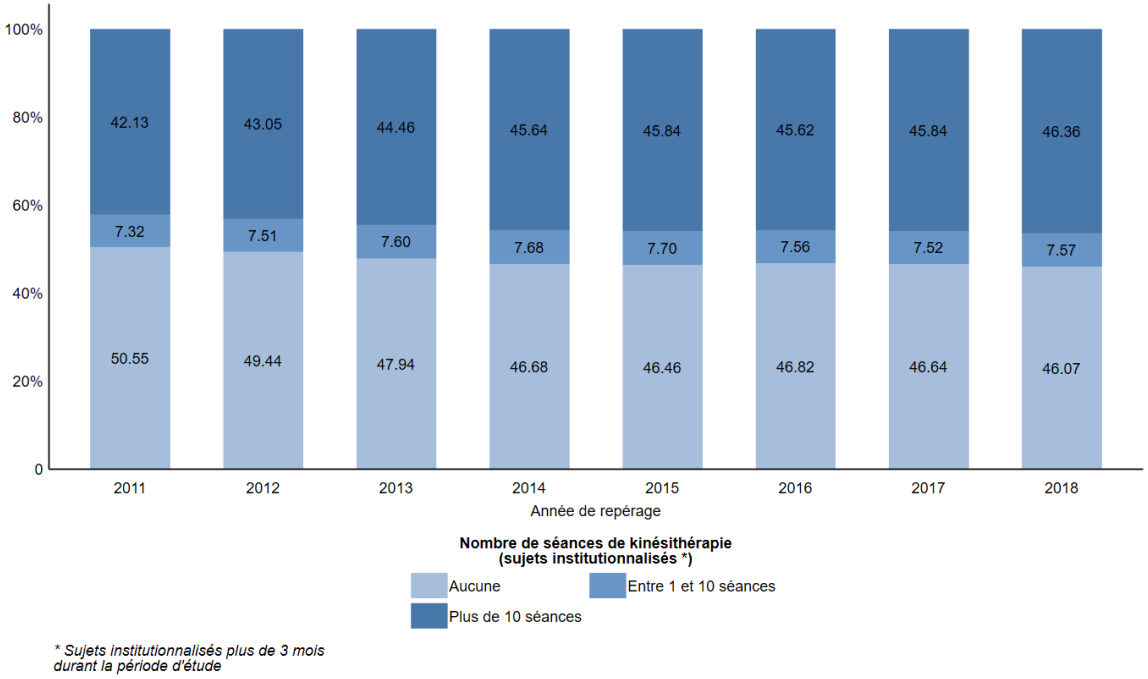


Figure 13 : Distribution du recours à des séances de kinésithérapie libérale des sujets institutionnalisés selon l'année de repérage (n=208 120 sujets)

Enfin, le recours aux **consultations avec un orthophoniste libéral** a augmenté au cours des années de repérage (Figure 14). Dans la cohorte 2011, 7.58% des sujets avaient recours au moins 1 fois à une consultation avec un orthophoniste libéral contre 11.12% des sujets de la cohorte 2018.

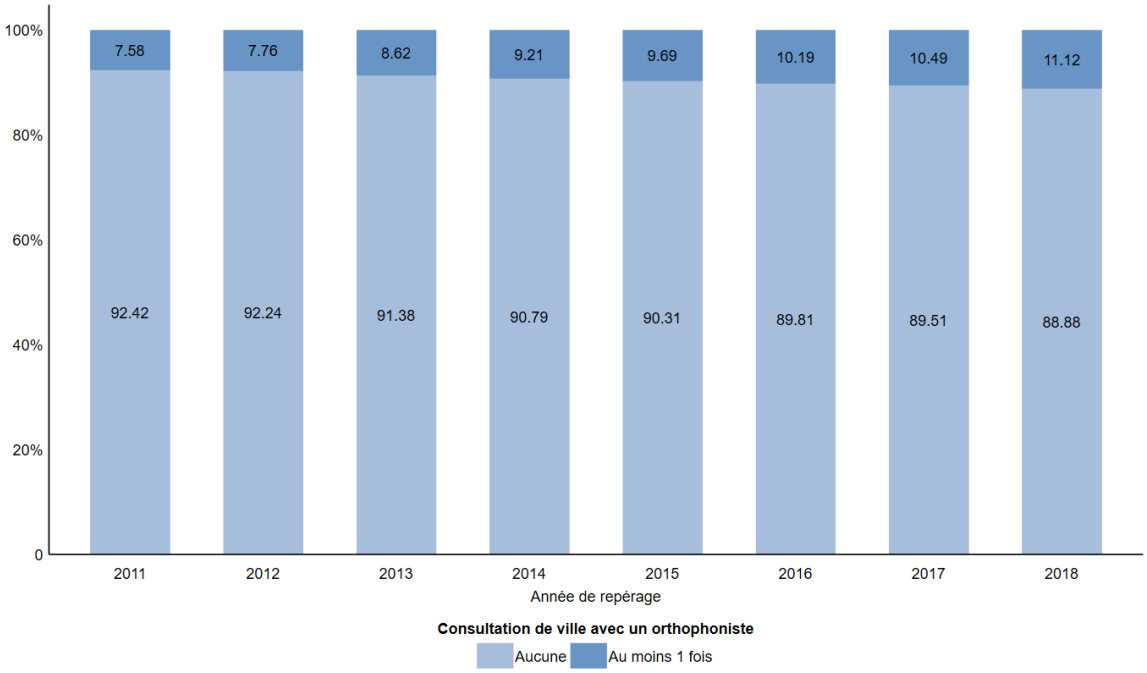


Figure 14 : Distribution du recours à des consultations avec un orthophoniste libéral selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Soins hospitaliers

La distribution du recours à des **soins hospitaliers non programmés** selon l'année de repérage est présentée dans la Figure 15 et la Figure 16. Globalement, le recours à des soins hospitaliers non programmés a augmenté au cours des années de repérage. Ainsi, 19.42% des sujets de la cohorte 2011 avaient recours à au moins un **passage aux urgences dans l'année post-repérage** contre 22.95% des sujets de la cohorte 2018 (Figure 15). De plus, 57.89% des sujets de la cohorte 2011 avaient recours à au moins une **hospitalisation non programmée** (entrée par les urgences) contre 61.04% des sujets de la cohorte 2018 (Figure 16).

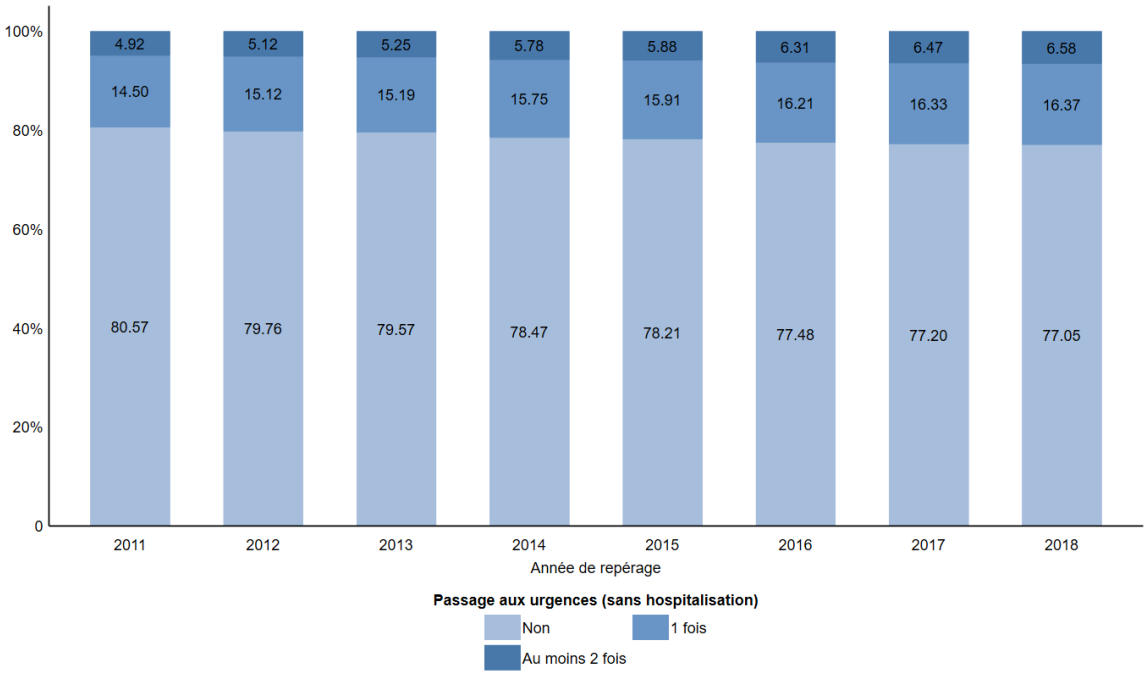


Figure 15 : Distribution du recours à des passages aux urgences (sans hospitalisation) selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

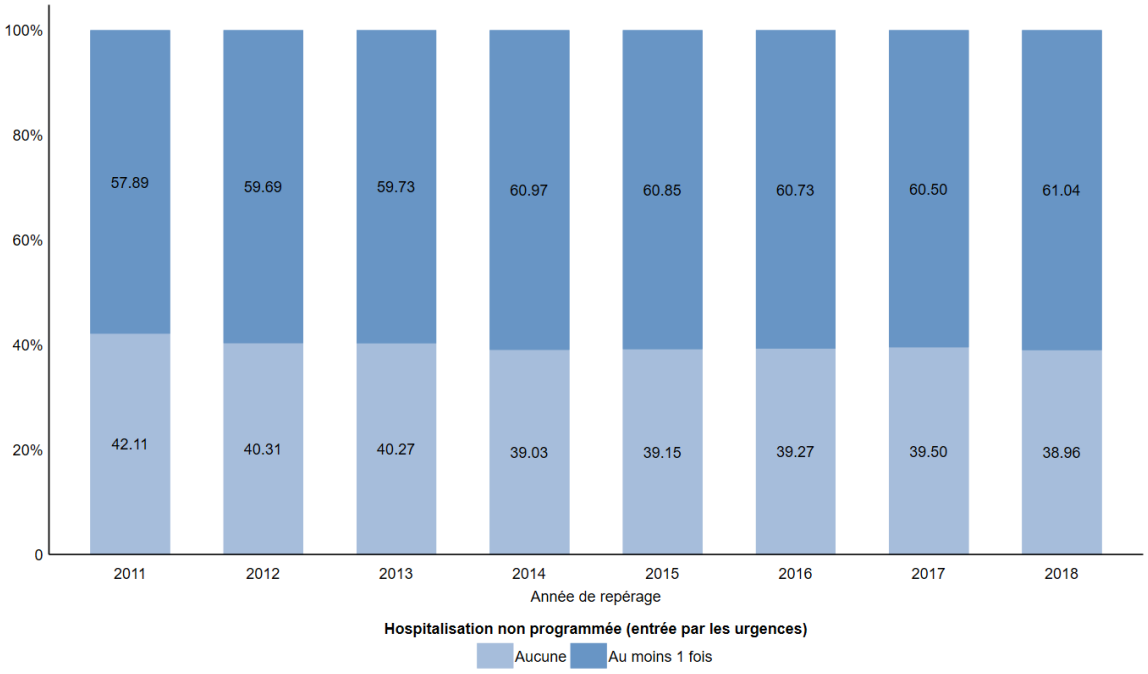


Figure 16 : Distribution du recours à une hospitalisation non programmée (entrée par les urgences) selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Le recours à une **hospitalisation pour raisons sociales ou dépendance** a fortement augmenté au cours des années de repérage (Figure 17), passant de 28.13% des sujets de la cohorte 2011 à 42.16% des sujets de la cohorte 2018.

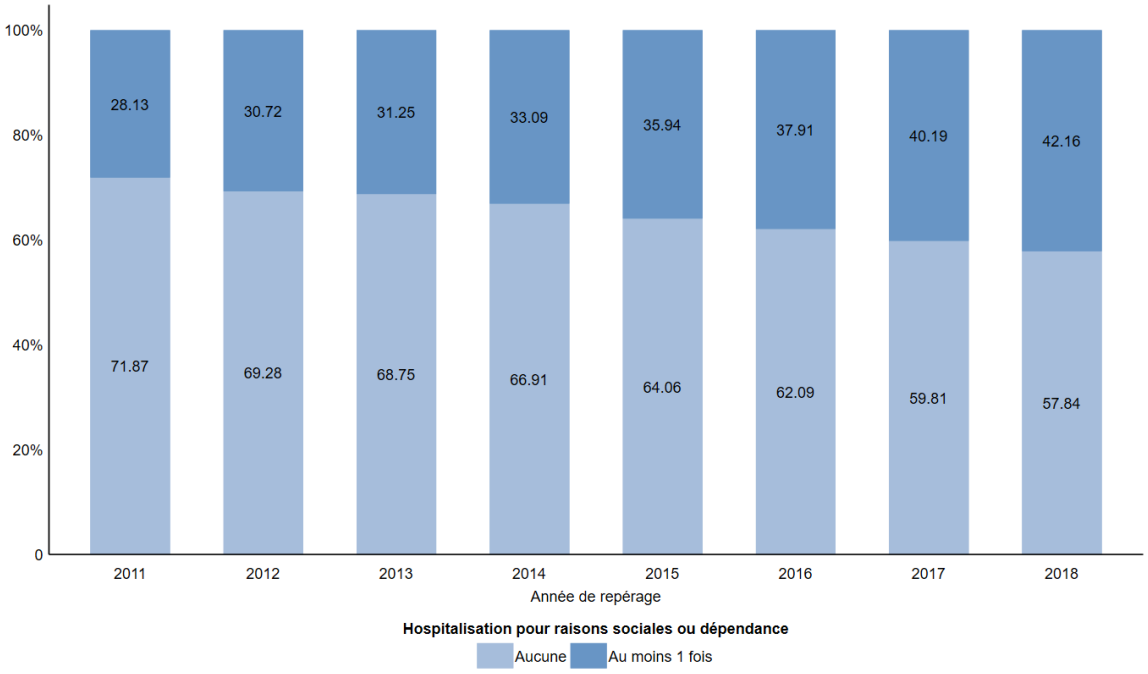


Figure 17 : Distribution du recours à une hospitalisation pour raisons sociales ou dépendance selon l'année de repérage (n=935 350 sujets)

Exposition médicamenteuse

L'exposition médicamenteuse a été mesurée chez les sujets vivant essentiellement à domicile, celle-ci ne pouvant pas être mesurée durant les séjours en EHPAD avec PUI ou à l'hôpital.

La Figure 18 présente la distribution du **nombre de médicaments remboursés** selon l'année de repérage. Globalement, nous pouvons observer une diminution de l'exposition à une polymédication excessive au cours des années de repérage, avec 47.89% des sujets de la cohorte 2011 exposés à une polymédication excessive contre 37.95% des sujets de la cohorte 2018. La part de sujets n'ayant aucun médicament remboursé durant l'année était stable autour de 9%.

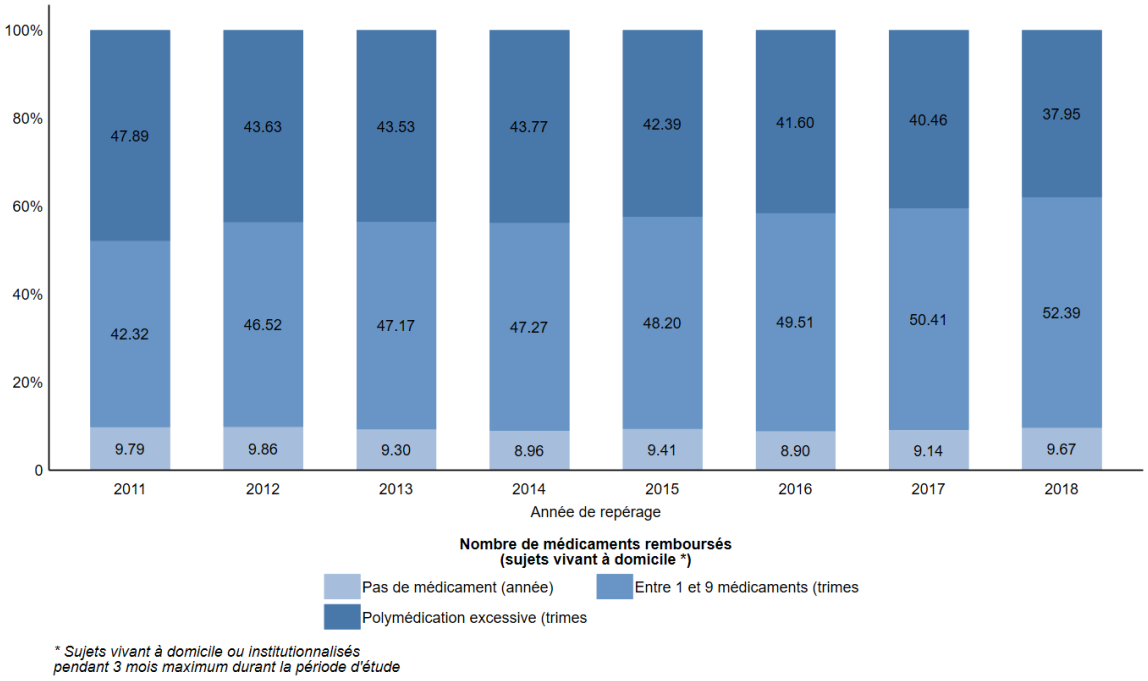


Figure 18 : Distribution du nombre de médicaments remboursés, en classes, chez les sujets vivant majoritairement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

La Figure 19 présente la distribution du **nombre de MPI remboursés** durant l'année selon l'année de repérage. La part de sujets non exposés à des MPI a augmenté, passant de 9.25% pour la cohorte 2011 à 14.49% pour la cohorte 2018. La part de sujets exposés à plus de 20 MPI durant l'année a diminué, particulièrement entre les cohortes 2011 et 2012 (respectivement 34.62% et 28.65%).

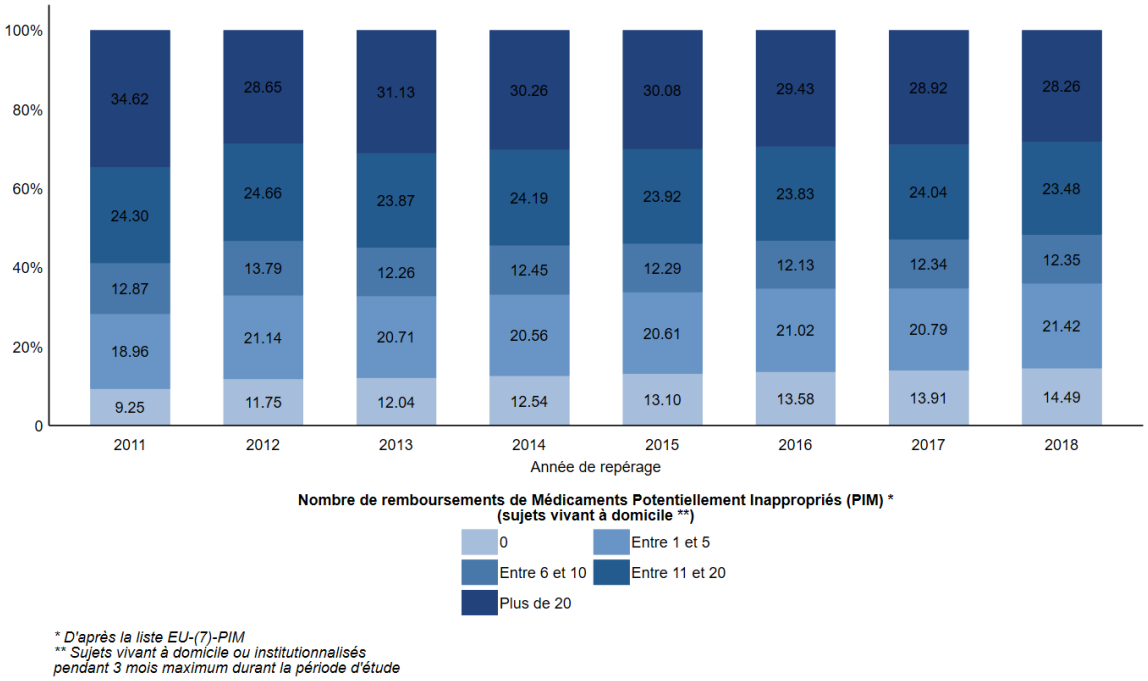


Figure 19 : Distribution du nombre de Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) des sujets vivant essentiellement à domicile (n=727 230 sujets)

La Figure 20 présente la distribution du nombre de remboursements des **médicaments spécifiques de la MAMA** selon l'année de repérage. Globalement, l'exposition à ces médicaments a diminué au cours des années de repérage, particulièrement pour la cohorte 2018.

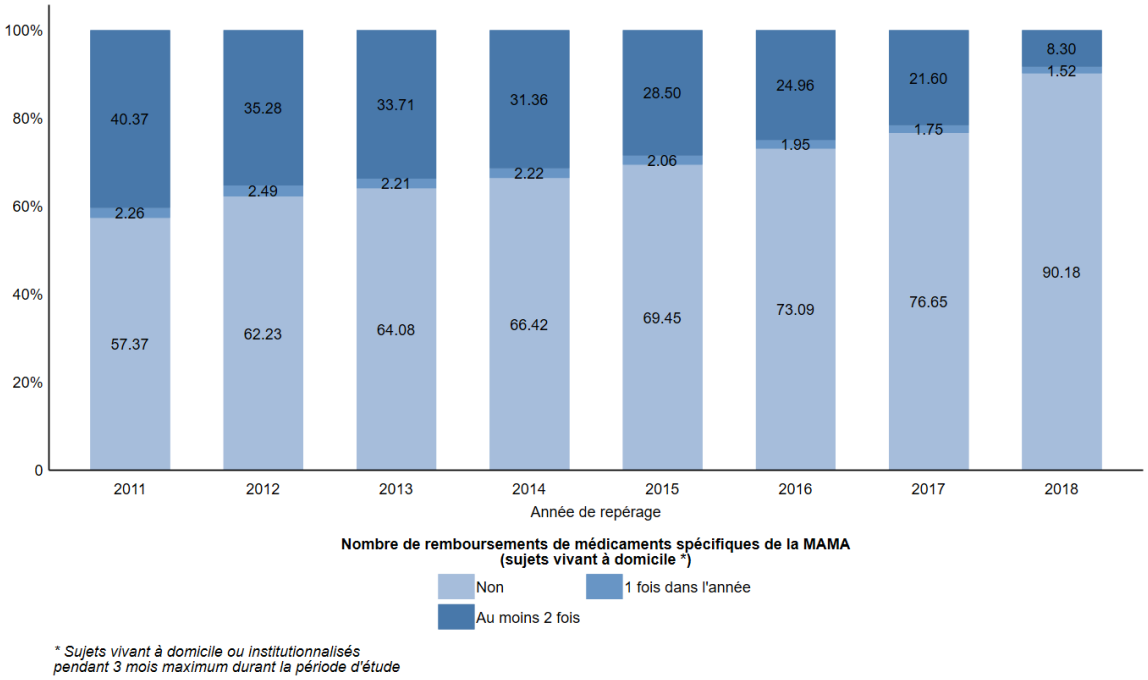


Figure 20 : Distribution du nombre de remboursements de médicaments spécifiques de la MAMA des sujets vivant essentiellement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

L’exposition aux **antidépresseurs** a légèrement diminué entre la cohorte 2011 et 2012 (respectivement 35.64% et 33.74% des sujets ayant au moins 2 remboursements) (Figure 21). Cette exposition est ensuite restée stable avec autour de 33% des sujets avec au moins 2 remboursements d’antidépresseurs.

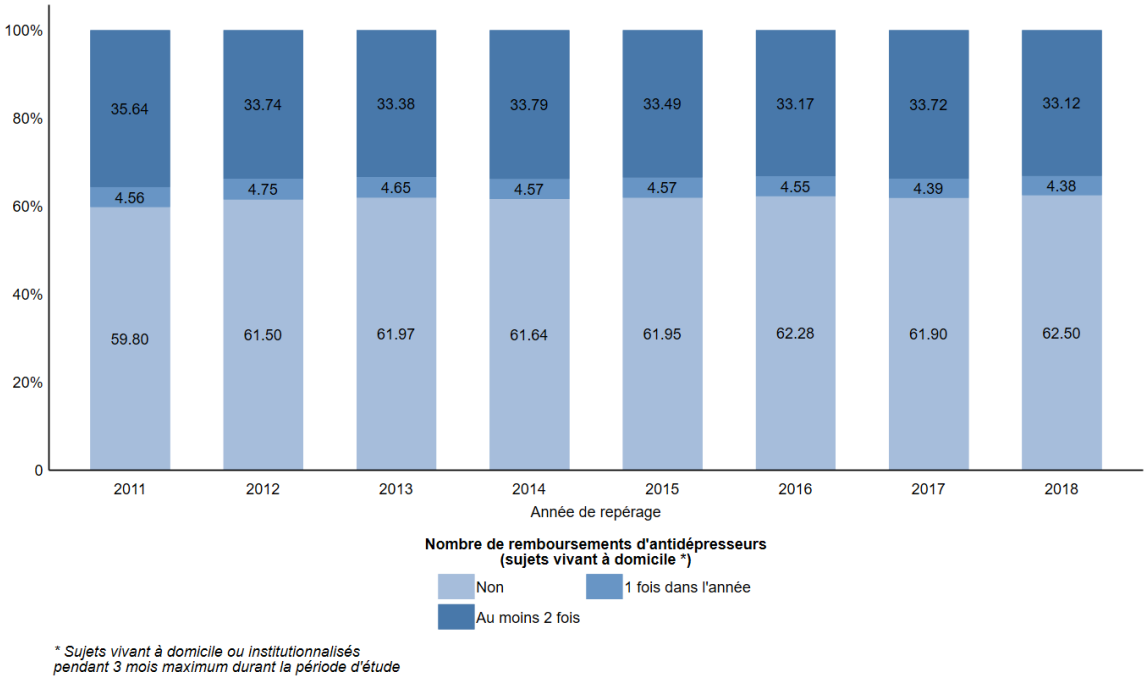


Figure 21 : Distribution du nombre de remboursements d'antidépresseurs des sujets vivant essentiellement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

L'exposition à la **rispéridone** est restée stable au cours des années de repérage, avec entre 6.50 et 7.50% des sujets ayant au moins un remboursement de rispéridone (Figure 22).

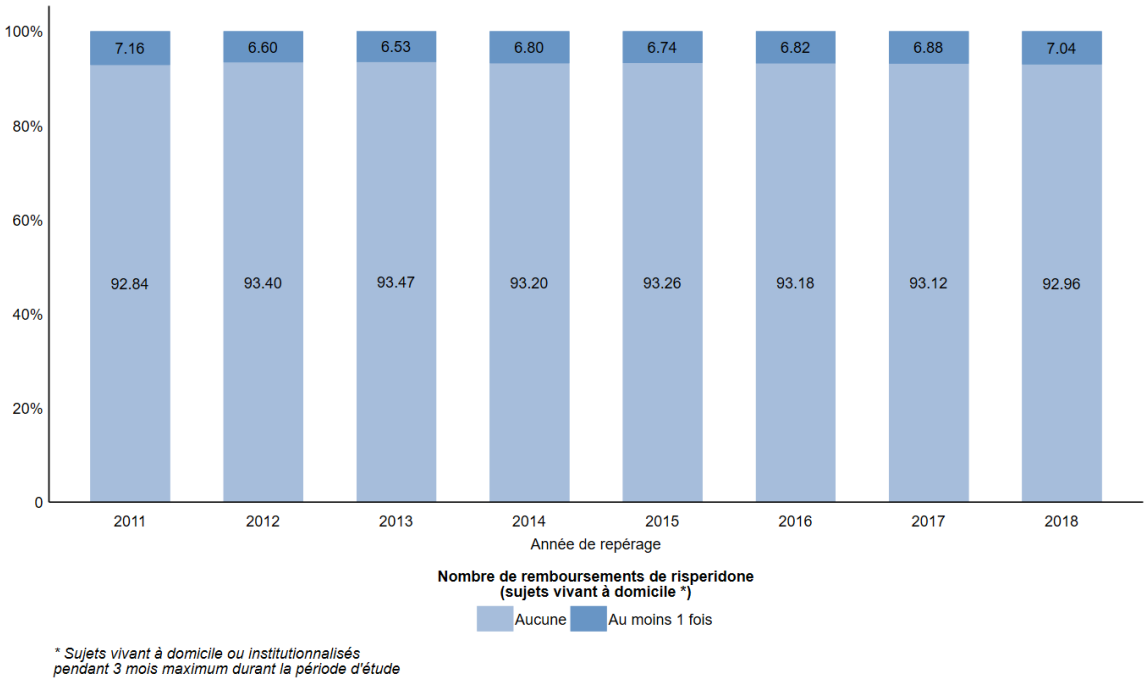


Figure 22 : Distribution du nombre de remboursements de rispéridone des sujets vivant essentiellement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

L'exposition à des psychotropes non recommandés, les **antipsychotiques hors risperidone** et les **benzodiazépines** (respectivement Figure 23 et Figure 24), a légèrement diminué au cours des années de repérage. Dans la cohorte 2011, 11.07% et 36.03% des sujets étaient exposés à des antipsychotiques (hors rispéridone) et des benzodiazépines respectivement, contre 8.49% et 33.42% des sujets de la cohorte 2018. L'exposition aux benzodiazépines a diminué entre les cohortes 2011 et 2015, avant de se stabiliser jusqu'à la cohorte 2018.

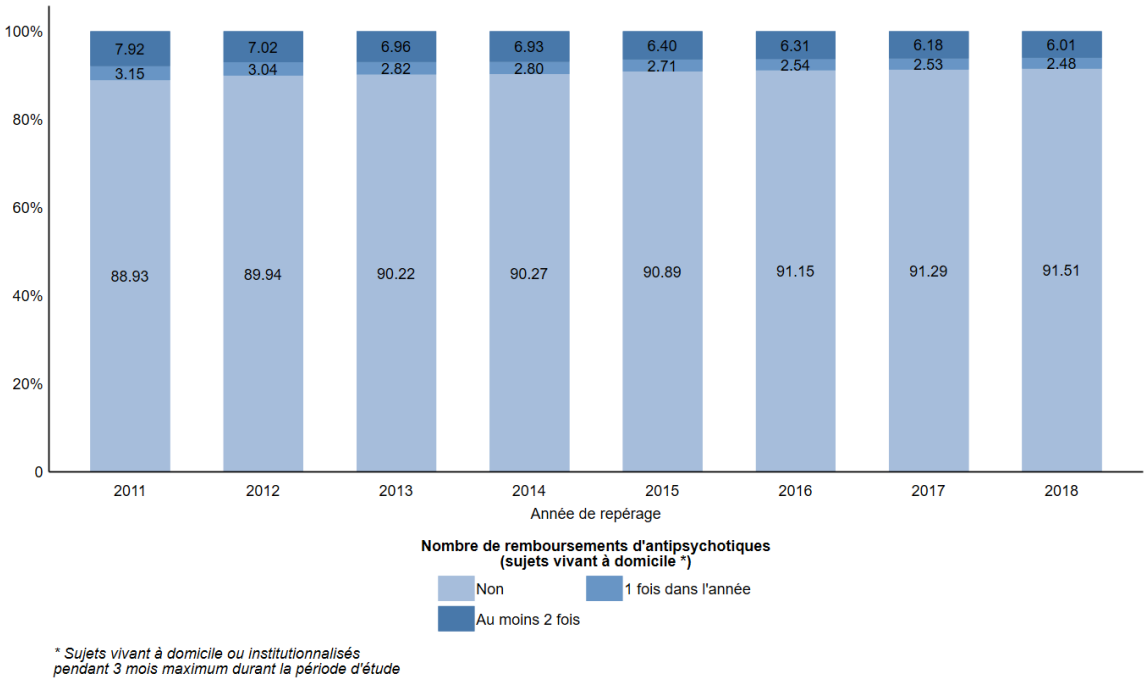


Figure 23 : Distribution du nombre de remboursements d'antipsychotiques (hors rispéridone) des sujets vivant essentiellement à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

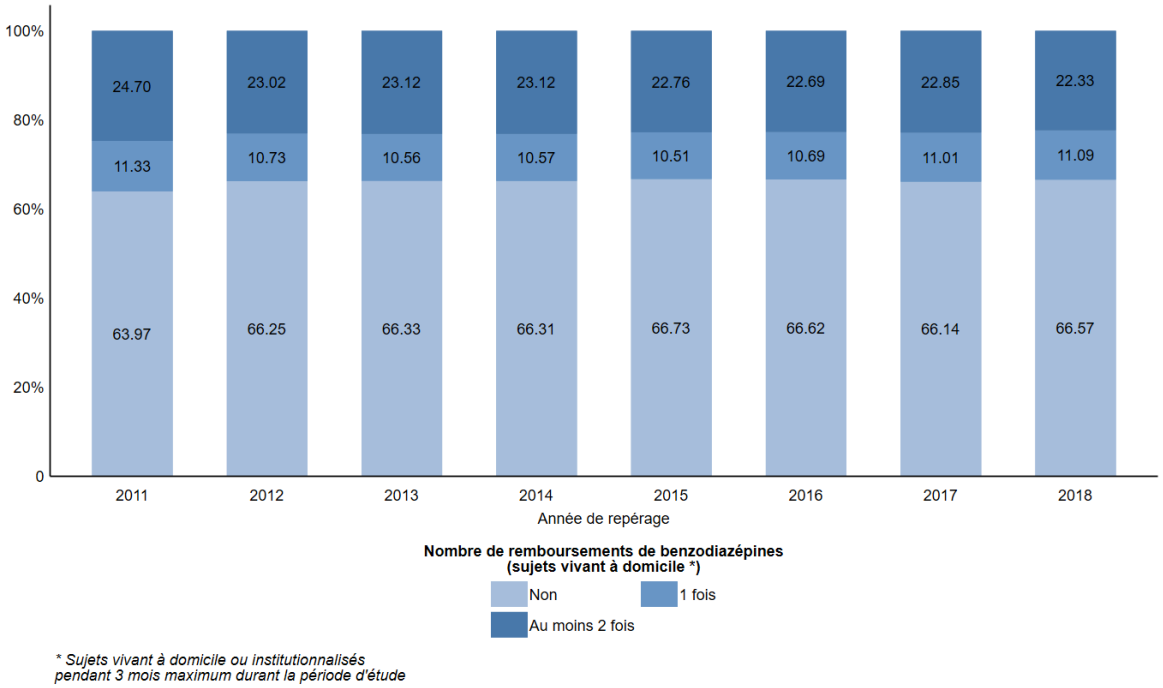


Figure 24 : Distribution du nombre de remboursements de benzodiazépines des sujets vivant à domicile selon l'année de repérage (n=727 230 sujets)

Discussion

Nous avons pu mettre en évidence une évolution de la prise en charge initiale de la MAMA entre 2011 et 2018. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 3.

Tout d'abord, nous avons mis en évidence une **augmentation de la déclaration d'ALD MAMA** sur cette période. La proportion de sujets ayant une ALD MAMA reste néanmoins faible (moins de 40%), avec une possible sous-déclaration, d'autant plus importante avec l'âge, lorsque des ALD pour d'autres pathologies sont déjà déclarées.

Consultations médicales en ville

Nous avons observé une diminution du recours à des consultations avec un médecin généraliste, ce qui pourrait s'expliquer par la **diminution de la densité en médecins généralistes** en France sur la même période. La densité était de 84 médecins généralistes pour 100 000 habitants en 2011 et de 79 en 2018 [110]. De plus l'APL aux médecins généralistes a également diminué entre 2015 et 2019 (3.30 consultations par an et par habitants en 2015 contre 3.11 en 2019) et n'est pas uniforme en France métropolitaine (Figure 25). Dans le même temps, le recours à des **visites longues et complexes** a augmenté, surtout depuis 2017 (date de la revalorisation financière de cet acte à 70 euros dont 10 euros de majoration de déplacement, soit 2,8 fois le coût d'une consultation classique de médecine générale). Ce type de visites a été créé en 2012 lors du 1er Plan Alzheimer [86]. Malgré l'augmentation du recours aux visites longues et complexes, l'utilisation de ce type de visite reste faible (14.22% parmi les sujets ayant une ALD MAMA en 2018). Le recours à des **consultations avec des neurologues ou psychiatres libéraux** a progressivement diminué entre 2011 et 2018, alors que la densité médicale de ces professionnels est restée stable sur la période [110]. Cependant, il est possible que la prise en charge des sujets atteints de MAMA ait été progressivement gérée et coordonnée par des gériatres au cours de la période, ce que nous ne pouvons pas mesurer. Il n'est pas possible d'éliminer le rôle des modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA dans la diminution du recours aux neurologues et psychiatres, ces spécialistes étant les seuls à pouvoir effectuer des primo-prescriptions (en dehors des gériatres, non identifiables dans le SNDS). Mais cela reste peu probable au vu de cette évolution très progressive.

Tableau 3 : Résumé de la description des tendances temporelles de prise en charge des sujets atteints de MAMA incidente entre 2011 et 2018

	Tendance à l'augmentation	Stable	Tendance à la diminution
Consultations médicales en ville	Visites longues et complexes	Spécialiste libéral (hors neurologues et psychiatres)	Médecin généraliste Neurologue ou psychiatre libéral
Consultations paramédicales en ville	Soins infirmiers (AIS et AMI) Séances de kinésithérapie (en libéral) Orthophoniste libéral		
Soins hospitaliers	Hospitalisations non programmées Passages aux urgences Hospitalisation pour raisons sociales ou dépendance		
Exposition médicamenteuse		Rispéridone Benzodiazépines (2015-2018)	Polymédication excessive Médicaments Potentiellement Inappropriés Médicaments spécifiques de la MAMA Antipsychotiques (hors rispéridone) Benzodiazépines (2011-2015)

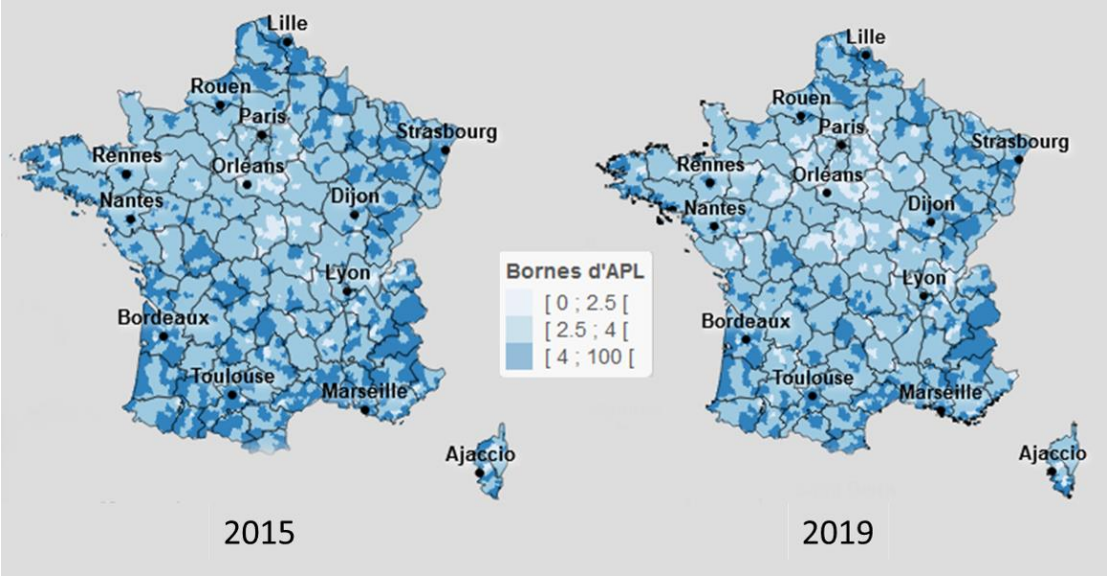


Figure 25 : Cartographie de l'Accessibilité Potentielle Localisée (APL) aux médecins généralistes libéraux (ou exerçant en centre de santé) calculée au niveau de la commune en France métropolitaine en 2015 et 2019. APL exprimée en nombre de consultations accessibles par an et par habitant. Source : Drees (https://drees.shinyapps.io/carto-apl/)

Consultations paramédicales

Le recours aux **soins infirmiers** (AIS et AMI) et aux **séances de kinésithérapie** a également augmenté durant la période d'étude, dont la densité a aussi augmenté sur la période (de 108 à 139 infirmiers et de 83 à 101 kinésithérapeutes pour 100 000 habitants entre 2011 et 2018) [110]. L'APL aux infirmiers libéraux ou exerçant en centre de santé a également augmenté entre 2016 et 2019 (104.15 équivalents temps-plein accessibles pour 100 000 habitants en 2016 contre 113.00 en 2019) et n'est pas uniforme sur le territoire de la France métropolitaine (Figure 26). L'APL aux kinésithérapeutes libéraux a également augmenté entre 2016 et 2019 (61.44 équivalents temps-plein accessibles pour 100 000 habitants en 2016 et 66.79 en 2019) et n'est pas uniforme sur le territoire de la France métropolitaine (Figure 27). Cela pourrait traduire un effort de maintien à domicile, en ligne avec les recommandations de la HAS [24], [27]–[30], [34], avec une volonté de prévention secondaire, voire tertiaire, de la perte d'autonomie. L'augmentation du recours aux consultations avec un **orthophoniste** libéral pourrait être liée à la publication des différentes recommandations de la HAS [24], [34]. Ce recours reste cependant marginal (11.12% des sujets identifiés avec une MAMA en 2018) avec une répartition inégale des orthophonistes en France métropolitaine (Figure 28).

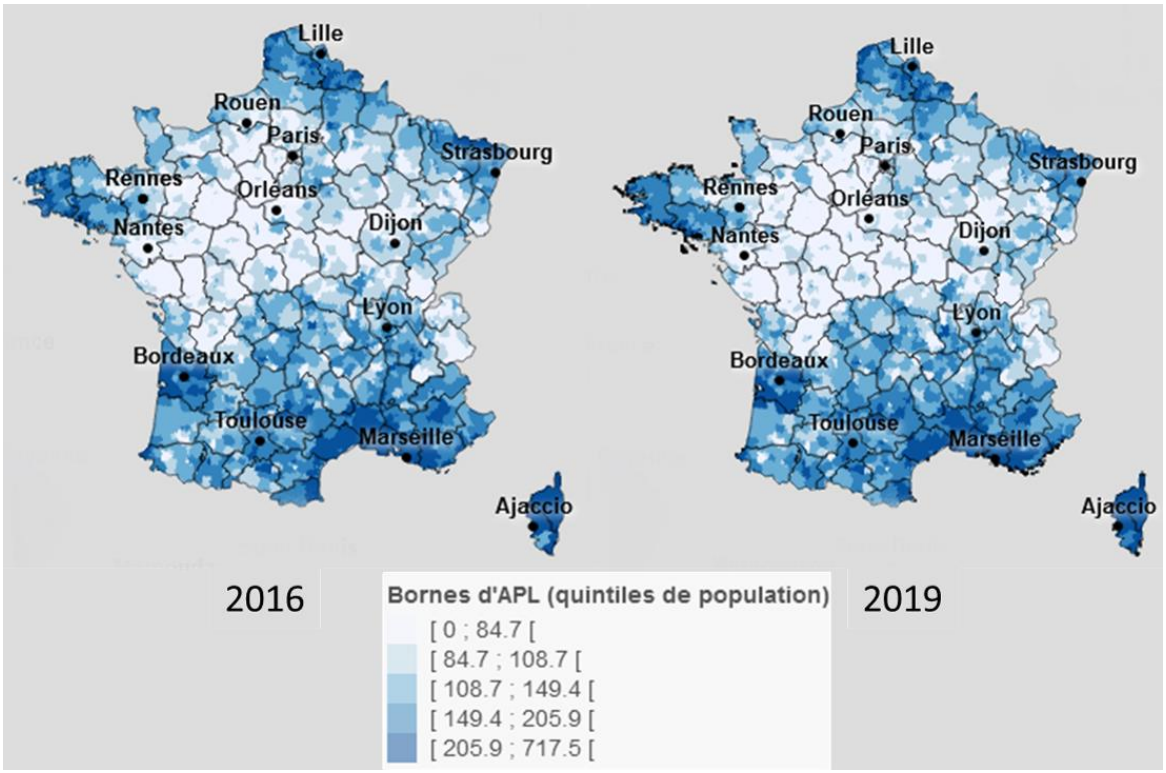


Figure 26 : Cartographie de l'Accessibilité Potentielle Localisée (APL) aux infirmiers libéraux (ou exerçant en centre de santé) calculée au niveau de la commune en France métropolitaine en 2016 et 2019. APL exprimée en nombre d'équivalents temps-plein accessibles pour 100 000 habitants. Source : Drees (https://drees.shinyapps.io/carto-apl/)

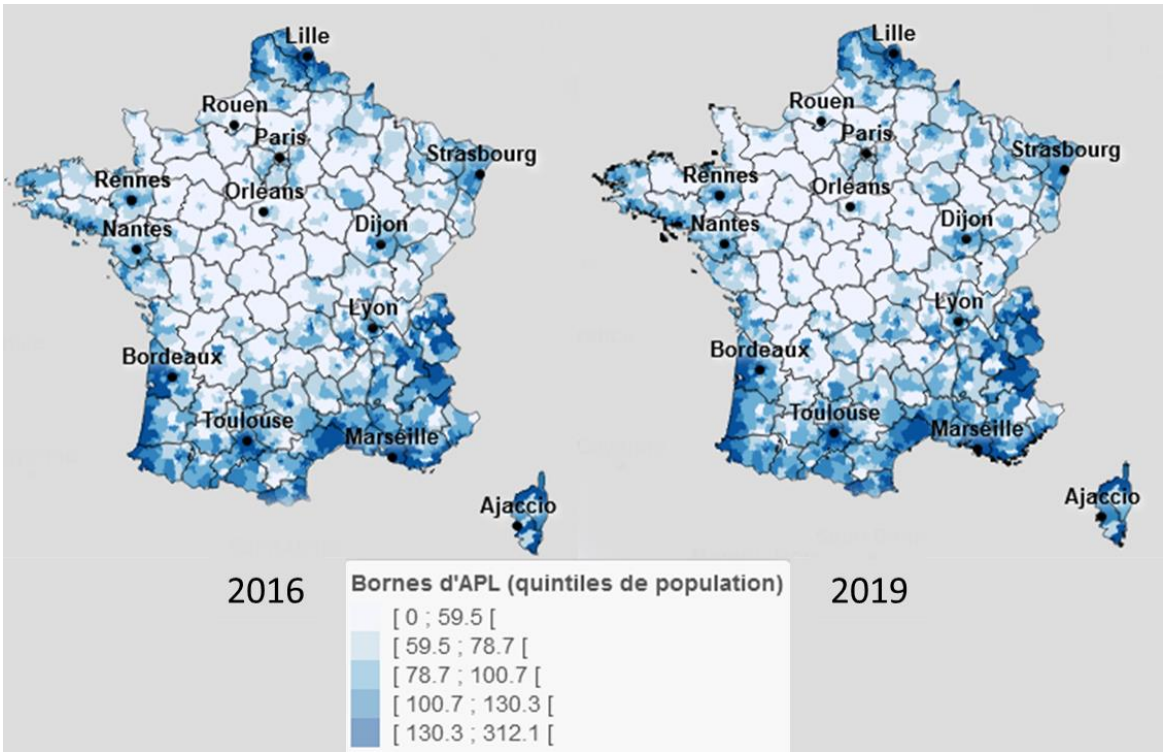


Figure 27 : Cartographie de l'Accessibilité Potentielle Localisée (APL) aux kinésithérapeutes libéraux calculée au niveau de la commune en France métropolitaine en 2016 et 2019. APL exprimée en nombre d'équivalents temps-plein accessibles pour 100 000 habitants. Source : Drees (https://drees.shinyapps.io/carto-apl/)

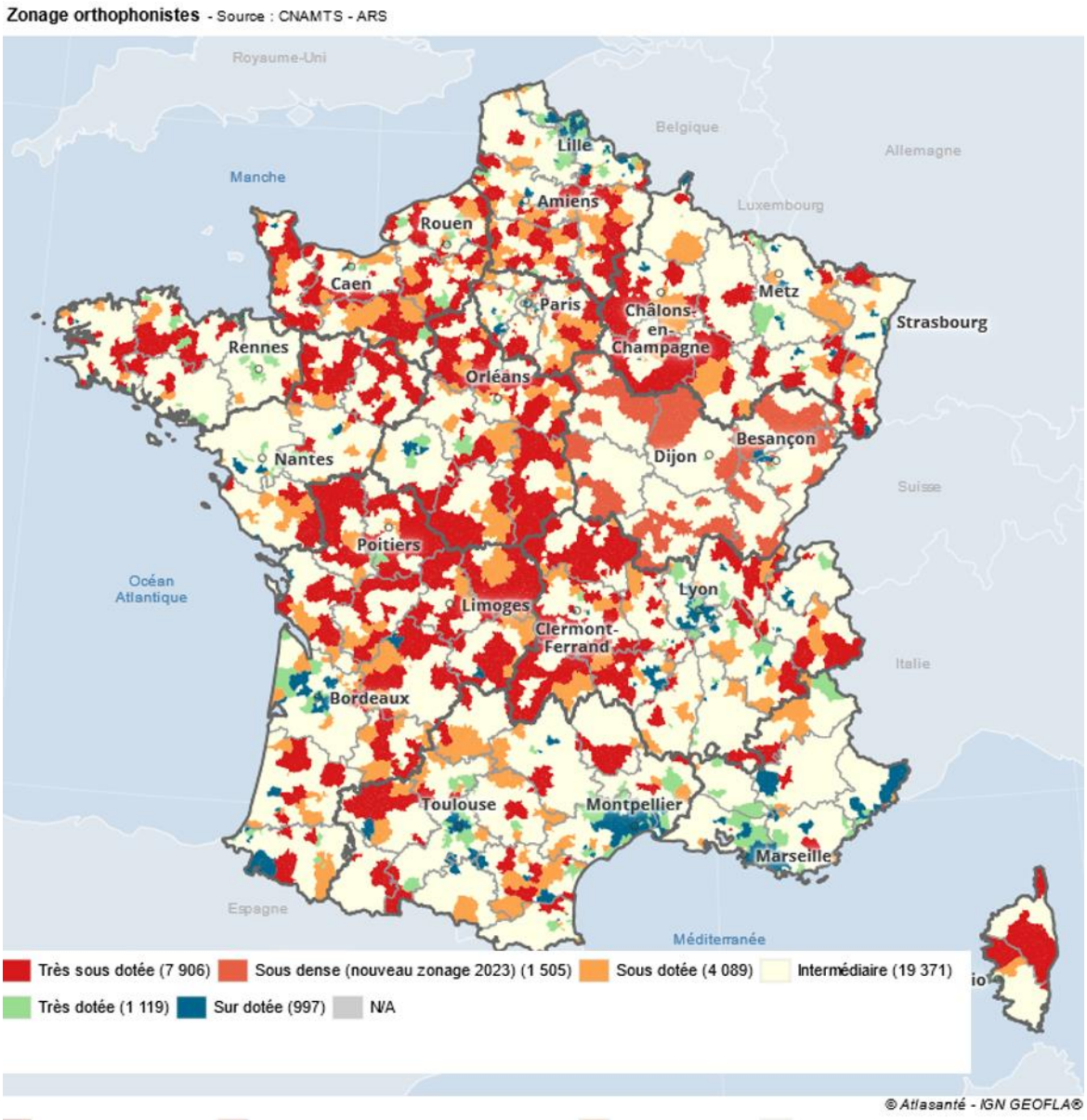


Figure 28 : Cartographie du zonage conventionnel des orthophonistes en 2023 en France métropolitaine. Source : CNAMTS – ARS (https://cartosante.atlasante.fr/#bbox=66069,7160906,1206141,1183104&c=indicator&i=zonage_conv.z_orthoph&t=A01&view=map12)

Soins hospitaliers

Nous avons observé une **augmentation du recours à des soins hospitaliers non programmés** entre 2011 et 2018, possiblement en lien avec les difficultés d'accès aux soins de premier recours. Nous avons notamment mis en évidence une augmentation des passages aux urgences dans notre population, ce qui est également le cas en population générale [111]. Nous avons également mis en évidence une **forte augmentation du recours à des hospitalisations pour raisons sociales ou dépendance**. Un déficit d'anticipation des besoins des patients pour le maintien à domicile pourrait expliquer cette tendance avec des

problèmes de coordination du parcours ou d'anticipation par les médecins généralistes, probablement par manque d'accès à ces professionnels. Cela pourrait aussi s'expliquer par des institutionnalisations plus tardives, avec notamment un âge et un niveau de dépendance à l'entrée en EHPAD de plus en plus élevés [112]. Cela pourrait également souligner un manque de places en EHPAD, avec le vieillissement de la population plus rapide que la création de places en EHPAD [112].

Exposition médicamenteuse

La part de sujets exposés à une **polymédication excessive** a diminué entre 2011 et 2018. Cela pourrait s'expliquer par une amélioration des pratiques, avec une sensibilisation des praticiens à ce sujet et en ligne avec la mise en place du Paerpa [81] et la publication de recommandations de la HAS [79] et internationales. Cela pourrait également traduire un effet de la diminution de la densité de médecins généralistes précédemment décrite. Cela pourrait également expliquer la même tendance à la baisse observée concernant l'exposition à des **MPI**. Une amélioration des pratiques pourrait aussi justifier cette diminution. Par ailleurs, les **antipsychotiques** (hors rispéridone) et **benzodiazépines** font partie de ces médicaments et leur exposition a aussi diminué sur la période. La diminution de l'exposition aux antipsychotiques (hors rispéridone) pourrait s'expliquer par la publication de programmes et recommandations de la HAS [24], [34], [89], ainsi que d'articles scientifiques internationaux [58], [61] alertant sur les effets délétères des antipsychotiques dans cette population. La diminution de l'exposition aux benzodiazépines durant la période d'étude pourrait s'expliquer par une sensibilisation accrue des prescripteurs, notamment suite à la publication par l'ANSM d'états des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2013 et 2017 [69], [113], ainsi que par les mêmes publications de la HAS citées plus haut et alertant sur les effets indésirables de ces médicaments dans le traitement des troubles psycho-comportementaux [24], [34]. Un guide sur l'arrêt des benzodiazépines en ambulatoire à destination des médecins traitants avait également été publié par la HAS [70]. Enfin, durant la période d'étude, de nombreuses benzodiazépines ont été retirées du marché ou ont vu leur taux de remboursement diminuer [71]–[77], en particulier des benzodiazépines à demi-vie longue, ce qui pourrait aussi expliquer la diminution de l'exposition observée. Cette diminution d'exposition aux antipsychotiques (hors rispéridone) et aux benzodiazépines reste toutefois modeste entre 2011 et 2018. De plus, on observe une exposition aux benzodiazépines qui devient stable entre 2015 et 2018. La diminution de l'exposition aux **médicaments spécifiques de la MAMA** observée entre 2011 et 2018 pourrait s'expliquer par la mise en évidence des effets modérés de ces médicaments sur le déclin cognitif [36]–[40], [49], [50]. De plus, les modifications successives du remboursement de ces médicaments sur la période

pourraient aussi expliquer cette tendance [45]–[48], [51], avec notamment le déremboursement total en 2018 qui pourrait justifier la forte diminution de l'exposition pour les sujets de la cohorte 2018 (suivis jusqu'en 2019).

D'autres recours aux soins sont restés stables entre 2011 et 2018. Le taux d'**institutionnalisation** durant les 12 mois suivant le repérage était constant au cours des années de repérage, mais avec un âge et un niveau de dépendance à l'entrée possiblement plus élevés [112]. La stabilité du recours à des **consultations avec des spécialistes libéraux** (hors psychiatres et neurologues) pourrait traduire une volonté constante de suivi des autres comorbidités des sujets atteints de MAMA.

Travail 2 : Prise en charge initiale de la MAMA selon la déprivation

Une prise en charge globale, pluriprofessionnelle et coordonnée est recommandée pour les sujets atteints de MAMA. Malgré l'attention portée à proposer un système de soins accessible à tous, et de nombreuses mesures visant à réduire les obstacles financiers aux soins, la France reste caractérisée par des inégalités sociales de santé conséquentes [114], [115]. Si les inégalités sociales de santé sont bien documentées dans de nombreuses autres pathologies, il existe peu de littérature décrivant des disparités sociales de recours aux soins des sujets atteints de MAMA en France.

Objectif

Le second objectif était donc de **décrire la prise en charge initiale des sujets incidents MAMA identifiés en 2017 durant l'année suivant le repérage de leur MAMA selon leur défavorisation sociale**.

Méthodes

La défavorisation sociale a été mesurée à l'aide de l'**indice de déprivation Fdep** [94] (découpé en quintiles, 1 : les sujets les plus avantagés, 5 : les sujets les moins avantagés). La construction de cette variable a été décrite dans le chapitre présentant le SNDS.

Nous avons décrit le recours aux soins durant l'année suivant le repérage de la MAMA selon l'indice de déprivation Fdep, en stratifiant ces analyses sur la classe d'âge (40-65, 65-74, 75-84, 85 ans et plus), le nombre de comorbidités (0-1, 2-3, 4 et plus) et sur la présence de comorbidités psychiatriques. Au vu des limites précédemment évoquées (Chapitre 2 – Cohorte FRA-DEM), nous avons stratifié la description des recours aux soins selon le lieu de vie (et son mode de financement) comme suit :

- Sujets vivant à domicile (et sujets institutionnalisés pour une durée maximale cumulée de 90 jours annuels) ;
- Sujets institutionnalisés plus de 90 jours (cumulés durant l'année).

Résultats

Nous avons mis en évidence des différences de recours aux soins, liés ou non à la prise en charge de la MAMA, selon l'indice de déprivation. Ces inégalités de recours étaient potentialisées par l'âge élevé des sujets dans certains recours aux soins. Ces différences de recours pourraient suggérer une renonciation aux soins chez les sujets les plus déprivés.

Valorisation scientifique

Ce travail a fait l'objet de l'écriture d'un manuscrit, actuellement en cours de reviewing dans la revue **Frontiers in Public Health** (journal de rang B, Impact Factor (IF) 2022 = 5.2, IF à 5 ans = 5.5).

Les figures et tableaux supplémentaires sont présentés en Annexe 6.

Healthcare use according to deprivation among French Alzheimer's Disease and Related Diseases subjects: a national cross-sectional descriptive study based on the FRA-DEM cohort

Anaïs Couret, Maryse Lapeyre-Mestre, Axel Renoux, Virginie Gardette

ABSTRACT

Introduction

A pluriprofessional and coordinated healthcare use is recommended in Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD). Despite a protective health system, France is characterized by persistent significant social inequalities in health. Although social health inequalities are well documented, less is known about social disparities in healthcare use in ADRD, in particular in France. Therefore, this study aimed to describe healthcare use according to socioeconomic deprivation among ADRD subjects, and the possible potentiating role of deprivation by age.

Methods

We studied subjects identified with incident ADRD in 2017 in the French health insurance database (SNDS, FRA-DEM cohort). We described a large extent of their healthcare use during the year following their ADRD identification. Deprivation was assessed through Fdep, measured at the municipality level, and categorized in quintiles. We compared healthcare use according to the Fdep quintiles through chi2 tests. We stratified the description of some healthcare uses by age group (40-64, 65-74, 75-84, 85 and older), number of comorbidities (0-1, 2-3, 4 comorbidities and more) or the presence of psychiatric comorbidity.

Results

124,441 subjects were included. The most deprived subjects had lesser use of physiotherapy (28.56% versus 38.24%), ambulatory specialist (27.24% versus 34.07%), ambulatory speech therapy (6.35% versus 16.64%), preventive consultations (62.34% versus 69.65%) and were less institutionalized (28.09% versus 31.33%) than the less deprived ones. Conversely, they were more exposed to antipsychotics (11.16% versus 8.43%), benzodiazepines (24.34% versus 19.07%), hospital emergency care (63.84% versus 57.57%) and potentially avoidable hospitalizations (12.04% versus 10.95%) than the less deprived ones.

Discussion and conclusion

The healthcare use of subjects with ADRD in France differed according to deprivation index, suggesting potential health renunciation as in other diseases. These social inequalities may be driven by financial barriers, lower education levels contributing to health literacy (especially for preventive care). Further studies may explore them.

KEYWORDS: dementia, Alzheimer's disease, deprivation, health resource use, social inequalities, FRA-DEM cohort

INTRODUCTION

Health inequities are defined as “systematic differences in the health status of different population groups” (1). Among them, socioeconomic inequalities refer to the differential exposure to risk factors for health (2), along with the utilization of health services and unmet healthcare needs (3,4). For example, for a comparable level of need, poorer individuals are less likely to see a doctor than the wealthier ones, this difference being more marked for specialists (3,5).

Deprivation refers to a state of “disadvantage relative to the local community […] to which an individual, family or group belongs”, as defined by Townsend (6). In epidemiology, various deprivation indices have been developed at a geographic area level (6–9). The effect of deprivation on health has been widely studied (9–12) and deprivation can constitute a barrier to accessing healthcare (11). These effects are also retrieved in Alzheimer’s Disease and Related Diseases (ADRD), an inexorable disease that affects over 50 million people worldwide (13). Facing the diversity of ADRD symptoms, among which cognitive, functional and sometimes Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), a pluriprofessional and coordinated care is required (14,15). In ADRD, deprivation has been suggested to be associated with a delayed diagnosis (16–18), and a stronger mortality (19,20). It could complicate the access to such recommended healthcare or be associated with non-recommended healthcare use (18,21,22), such as emergency care or inappropriate psychotropic drug use. However, there is scarce literature about global healthcare use (not focusing on only a part of healthcare) among subjects with ADRD according to deprivation, especially recommended healthcare (such as physiotherapy or nursing care).

France is recognized for its particular attention to social protection and healthcare access equality, with an extensive healthcare system as compared to other countries (23). It offers healthcare reimbursement to any stable and regular resident or worker in France through the mandatory public part of the French insurance health system (‘Assurance Maladie’). Most healthcare is predominantly reimbursed by the ‘Assurance Maladie’ (i.e 70% for a medical visit, or 65% for medically important drugs), with the remaining part corresponding to out-of-pocket expenses. This latter can be minimized through complementary health insurance and full exoneration of healthcare in some costly chronic diseases such as ADRD. However, there is still a remaining variable out-of-pocket expense (21, 22). Despite its high level of investment in healthcare provision and social protection, France is characterized by wider social inequalities in mortality (24) and persistent significant social health inequalities (25), leading to the implementation of policies to reduce social health inequities (23,26,27). Although social

inequalities in health are documented, less is known about social disparities in healthcare use in French subjects with ADRD.

Therefore, this study aimed to describe a wide range of healthcare use according to deprivation among French subjects with ADRD, with a particular attention on recommended healthcare, such as physiotherapy or nursing care.

MATERIAL AND METHODS

Data source

This study was conducted in a population-based prospective cohort (FRA-DEM), which is an open dynamic cohort, gathering all presumed incident subjects with ADRD identified since 2011 in the French health insurance database (SNDS, 'Système National des Données de Santé') (28,29). SNDS includes all reimbursed healthcare use (ambulatory and hospital care, drug reimbursements). SNDS also gathers diagnoses and medical history during hospital stays, and medically confirmed chronic diseases recorded in a Long-Term Diseases (LTD) registry. LTD allows full coverage for related healthcare uses. The Resid-EHPAD database (30), gathering Nursing Home (NH) stays data, was also provided for the FRADEM cohort. Subjects with ADRD were identified if they met at least one of the following criteria: (1) at least two reimbursements of anti-dementia drugs (anticholinesterase inhibitors or memantine), (2) hospitalization with ADRD diagnosis (ICD-10 codes: "F00-F03", "G30", "G31" except "G31.2" and "G31.8"), (3) ADRD LTD registration (ICD-10 codes: "F00-F03", "G30", "G31" except "G31.2). A subject was considered incident with ADRD if he did not present any of the previous criteria during the 5 years preceding the identification date.

FRA-DEM received approval from the French data protection authority (CNIL authorization n°1631786-DE-2013-037).

Study population

For the present study, we focused on subjects identified with incident ADRD in 2017 in the FRA-DEM cohort and affiliated to the main scheme 'Régime Général'.

Deprivation

We explored subjects' deprivation through the French ecological deprivation index (Fdep) based on the subjects' municipality of residence (9). This indicator was built on several data measured at a municipality level: unemployment rate in the active population (15-64 years old), labor rate in the active population, rate of high school graduate in the out-of-school population over 15 years old, reported median income per household consumption unit. Then, it was categorized in quintiles (Q5 being the most deprived) at the French general population level. Subjects' municipality was defined as the most reliable known area of residence one year before ADRD identification date in the SNDS.

We studied healthcare use (ambulatory and hospital settings, drug reimbursement and institutionalization) during the year following ADRD identification (i.e. until the end of 2018 for subjects identified as incidents at the end of 2017).

Ambulatory medical consultations

We described the use of ambulatory medical consultations through 3 variables:

- the number of **General Practitioner (GP) consultations** (0-1, 2-4, 5-7, more than 7);
- the use of **private neurologist or psychiatrist consultation** (none, at least once). Those medical specialties are identified as ADRD specialties. The geriatrists being most of the time employed by public hospitals, their activity was not available in the SNDS. The anti-dementia drugs have to be prescribed for the first time by ADRD specialists in France;
- the number of **private specialist consultations** (with the same categories used for GP consultations). This variable grouped the use of ambulatory consultations with specialists in cardiology, oncology, endocrinology, internal medicine, pulmonology, gastroenterology, hepatology, nephrology, hematology, surgery, Ear/Nose/Throat specialty, dermatology, or rheumatology.

Ambulatory non-medical consultations

We also considered the use of ambulatory non-medical consultations through:

- the number of ambulatory **nursing acts of hygiene care** (none, between 1 and 4, 5 and more), defined as acts of patient hygiene care and monitoring concerning medication intake, for example;
- the number of ambulatory **nursing technical acts** (same categorization as nursing acts of hygiene care), defined as medical technical acts such as injection, chemotherapy, wound dressings;
- the use of ambulatory **speech therapy session** (none, at least once).

Drug reimbursement

We studied the drug exposure through the drug reimbursement during the year. Various variables were considered:

- the **number of reimbursed drugs**, categorized as “no drug reimbursement during the year”, “between 1 and 9 reimbursed drugs during a quarter”, “excessive polypharmacy (quarter)”. We used a consensual definition for excessive polypharmacy (31), as defined by more than 10 different substances (unique ATC code) reimbursements during a quarter. We kept the highest value obtained during the year;
- the number of **annual anti-dementia drug reimbursements** (none, once, at least twice);
- the number of **annual antipsychotic reimbursements** (none, once, at least twice);
- the number of **annual benzodiazepine reimbursements** (none, once or twice, at least three times).

Hospital care

We studied the use of hospital care through:

- the number of **emergency room visits** (not followed by a hospitalization), categorized as “none”, “once”, “at least twice”;
- the use of **unplanned hospitalization**, included all hospitalizations with an entry via the emergency room (none, at least once);
- the use of **potentially avoidable hospitalization** (none, at least once), as defined by the Agency for Healthcare Research and Quality (32,33).

Preventive care

We studied the use of preventive care during the year through:

- ambulatory **preventive consultation** (none, at least once) which was defined as the use of ambulatory dentist, gynecologist, midwife, or ophthalmologist consultations;
- **vaccination** (none, at least once), defined as the reimbursement of vaccine against flu, poliomyelitis, tetanus, diphtheria, or pneumococcus.

Statistical analyses

We graphically presented the 1-year healthcare use of subjects according to their deprivation index. We performed bivariate tests (chi2 tests) to assess differences by deprivation index quintiles. Considering the multiple tests performed, we applied the Bonferroni correction to avoid the α-risk inflation. Therefore, the significance threshold was established at p-value=10-3.

Due to financial circuits in hospitals and some nursing homes, drug reimbursements cannot be assessed during hospitalizations or institutionalization in nursing home with an internal pharmacy. Moreover, nursing care cannot be measured for institutionalized or hospitalized subjects. Thus, we described these healthcare uses for community-dwelling subjects only, defined as subjects living at home or institutionalized or hospitalized for a maximum duration of three months during the year. Similarly, physiotherapy sessions could not be measured in NH with global payment. Thus, we stratified the description of physiotherapy sessions by place of life: community-dwelling subjects (as defined above) and institutionalization during more than three months during the year.

For some healthcare uses (institutionalization, consultation with a private neurologist or psychiatrist, physiotherapy sessions), we stratified the analyses by age group to better apprehend the differences in the effect of deprivation on the healthcare uses across age group (40-65, 65-74, 75-84, 85 and older). We also stratified the description of nursing care by the number of comorbidities as of December 31, 2017 (0-1, 2-3, 4 comorbidities and more) obtained through a comorbidity mapping developed from the healthcare reimbursement in the SNDS (34). Finally, we stratified the description of antipsychotic and benzodiazepine reimbursements on the presence of psychiatric comorbidity (according to the comorbidities mapping).

RESULTS

A total of 124,441 subjects were included. Their sociodemographic characteristics and number of comorbidities according to their deprivation index are presented in Table 1. The most deprived subjects were younger than the less deprived ones: 48.52% of the subjects belonging to the Q5 of the Fdep were 85 years and older versus 54.25% of Fdep Q1 subjects. The most deprived subjects lived more frequently in a rural municipality than the less deprived ones (Q5: 19.67% versus Q1: 7.63%). The psychiatric comorbidities according to the deprivation index are presented in Supplementary table 1. Overall, the most deprived subjects had more psychiatric disorders (especially addictive disorders), except for the neurotic mood disorder which included depressive disorders and other psychiatric disorders.

ADRD LTD

Overall, during the year following the ADRD identification, an ADRD LTD was slightly more frequently recorded among the less deprived subjects (37.40% among Fdep Q1, 36.09% in Fdep Q5) (p-value<0.001 *).

Anti-dementia drug reimbursement

There was no significant difference in the anti-dementia drug reimbursement according to the Fdep after the Bonferroni correction (14.73% of Fdep Q5 community-dwelling subjects had at least two anti-dementia drug reimbursements versus 15.14% of Fdep Q1 community-dwelling subjects).

Institutionalization

The most deprived subjects were less institutionalized than the less deprived ones (Q5: 28.09% versus Q1: 31.33%) (Supplementary figure 1).

Ambulatory medical consultations

Concerning the use of GP consultations (Figure 1A), we observed a gradient effect of the deprivation index, except for subjects belonging to the Fdep Q1. 45.21% of the most deprived subjects used more than seven consultations versus 47.76% of the subjects belonging to the Fdep 2. Moreover, the most deprived subjects used fewer ambulatory specialist consultations (Figure 1B) than the less deprived ones, with a gradient effect (27.24% of Fdep Q5 subjects used more than seven consultations versus 34.37% of Fdep Q1 subjects).

When focusing on the use of private neurologist or psychiatrist consultation (Figure 2), 11.13% of the subjects belonging to the Fdep Q5 used at least one consultation versus 16.44% of Fdep Q1 subjects, with a visual gradient effect. This difference was particularly marked in the 85 and older group (Q5: 5.86% versus Q1: 10.44%) (Supplementary figure 2).

Table 1: Description of the population study's sociodemographic characteristics according to the deprivation index Fdep (n=124,441)

	Deprivation index Fdep *						p-value **
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Total	
Sex							
Men	8,604 (35.74%)	8,575 (35.45%)	8,793 (35.33%)	9,099 (35.59%)	9,225 (35.86%)	44,296 (35.60%)	0,738
Women	15,468 (64.26%)	18,613 (64.55%)	16,096 (64.67%)	16,466 (64.41%)	16,502 (64.14%)	80,145 (64.40%)	
Age (at the end of the index year), mean, sd	83.94 (8.93)	83.32 (9.10)	83.03 (9.19)	82.87 (9.11)	82.73 (9.15)	83.16 (9.11)	
Age groups							
< 65 years	786 (3.27%)	988 (4.08%)	1,129 (4.54%)	1,078 (4.22%)	1,156 (4.49%)	5,137 (4.13%)	
65-74 years	2,333 (9.69%)	2,507 (10.36%)	2,751 (11.05%)	2,912 (11.39%)	3,011 (11.70%)	13,514 (10.86%)	<0,001 ***
75-84 years	7,893 (32.79%)	8,147 (33.68%)	8,536 (34.30%)	8,899 (34.81%)	9,078 (35.29%)	42,553 (34.20%)	
85 years and older	13,06 (54.25%)	12,546 (51.87%)	12,473 (50.11%)	12,917 (49.58%)	12,482 (48.52%)	63,237 (50.81%)	
Type of municipality of residence							
Urban municipality	22,234 (92.36%)	20,394 (84.31%)	20,140 (80.92%)	19,394 (75.86%)	20,588 (80.02%)	102,750 (82.57%)	
Rural municipality	1,837 (7.63%)	3,454 (14.28%)	4,737 (19.03%)	6,166 (24.12%)	5,06 (19.67%)	21,254 (17.08%)	< 0,001 ***
Missing	1 (0.01%)	340 (1.41%)	12 (0.05%)	5 (0.02%)	79 (0.31%)	437 (0.35%)	
Number of comorbidities							
0 or 1 comorbidity	1,456 (6.05%)	1,656 (6.85%)	1,622 (6.52%)	1,649 (6.45%)	1,58 (6.14%)	7,963 (6.40%)	
2 or 3 comorbidities	5,489 (22.80%)	5,506 (22.76%)	5,674 (22.80%)	5,691 (22.26%)	5,596 (21.75%)	27,956 (22.47%)	< 0,001 ***
4 comorbidities and more	17,127 (71.15%)	17,026 (70.39%)	17,593 (70.69%)	18,225 (71.29%)	18,551 (72.11%)	88,522 (71.14%)	
Psychiatric comorbidity							
No	16,722 (69.47%)	17,135 (70.84%)	17,355 (69.73%)	17,900 (70.02%)	18,261 (70.98%)	87.373 (70.21%)	< 0.001 ***
Yes	7,350 (30.53%)	7,053 (29.16%)	7,534 (30.27%)	7,655 (29.98%)	7,466 (29.02%)	37.068 (29.79%)	

** From Q1 the less deprived to Q5 the most deprived*

*** chi² tests for categorical variables*

Ambulatory medical consultations

Concerning the use of **GP consultations** (Figure 1A), we observed a gradient effect of the deprivation index, except for subjects belonging to the Fdep Q1. 45.21% of the most deprived subjects used more than seven consultations versus 47.76% of the subjects belonging to the Fdep 2. Moreover, the most deprived subjects used fewer **ambulatory specialist consultations** (Figure 1B) than the less deprived ones, with a gradient effect (27.24% of Fdep Q5 subjects used more than seven consultations versus 34.37% of Fdep Q1 subjects). When focusing on the use of **private neurologist or psychiatrist consultation** (Figure 2), 11.13% of the subjects belonging to the Fdep Q5 used at least one consultation versus 16.44% of Fdep Q1 subjects, with a visual gradient effect. This difference was particularly marked in the 85 and older group (Q5: 5.86% versus Q1: 10.44%) (Supplementary figure 2).

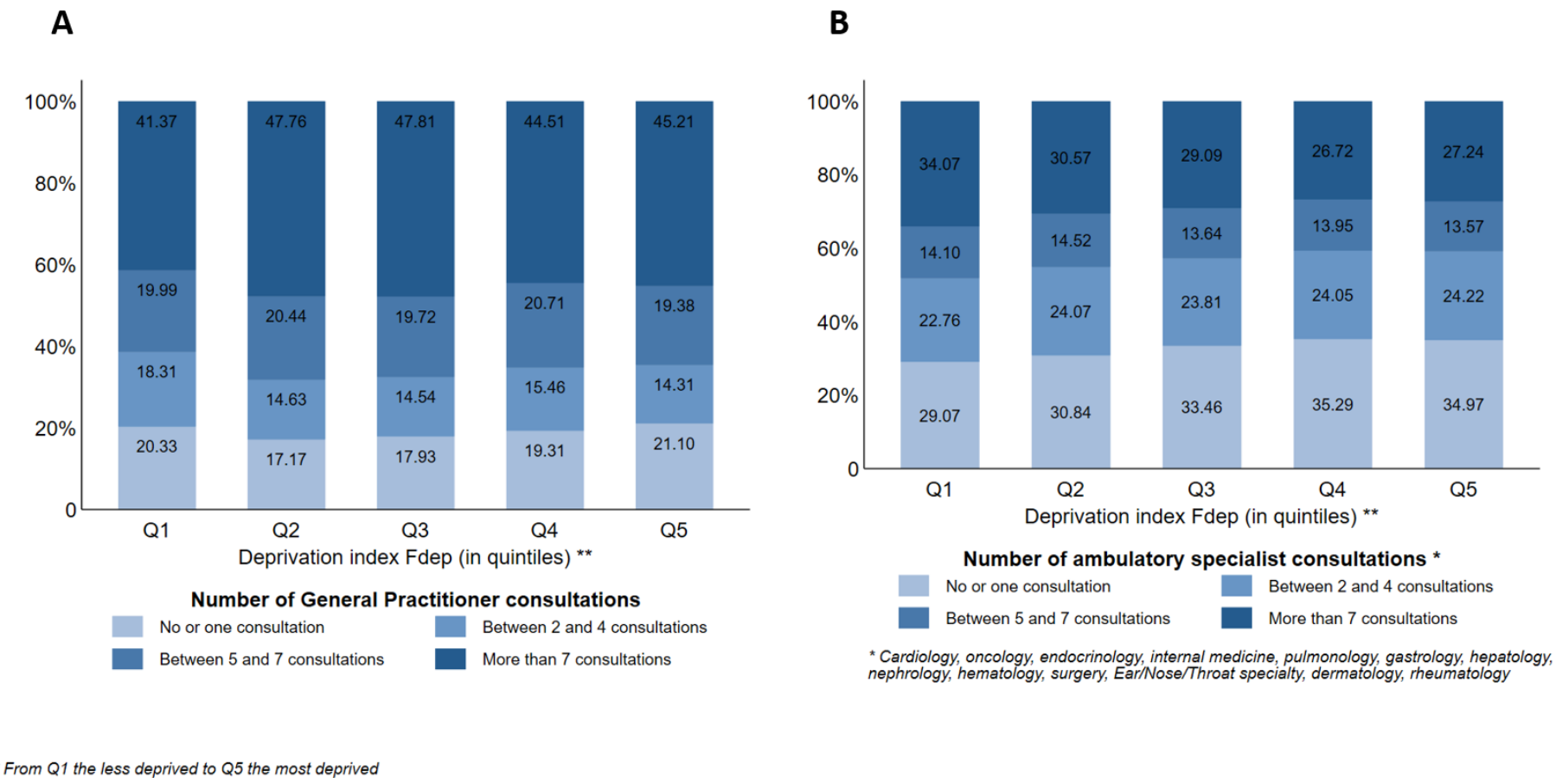
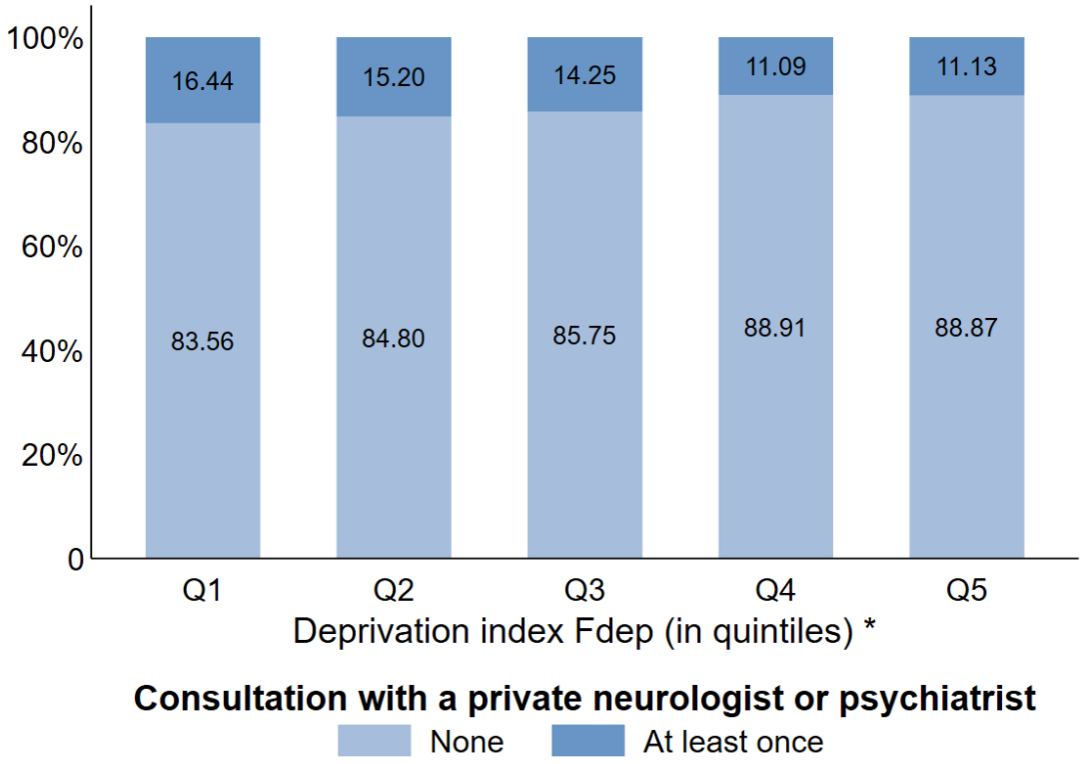


Figure 1: Distribution of the number of General Practitioner consultations (A) and number of ambulatory specialist consultations (B) according to the deprivation index Fdep (n=124,441)



** From Q1 the less deprived to Q5 the most deprived*

Figure 2: Distribution of the use of private neurologist or psychiatrist consultation according to the deprivation index Fdep (n=124,441)

Ambulatory non-medical consultations

Considering the use of **ambulatory nursing acts** of community-dwelling subjects, the most deprived subjects used less often **ambulatory nursing acts of hygiene and monitoring care** than the less deprived ones: 20.70% of Fdep Q5 subjects used at least 5 times this type of nursing care versus 26.69% of Fdep Q1 subjects (Figure 3A). On the contrary, 42.79% of the most deprived subjects used **ambulatory nursing technical acts** at least 5 times versus 36.50% of the less deprived subjects, with a visual gradient effect of the Fdep on this healthcare use (Figure 3B). We stratified those analyses on the number of comorbidities (0 or 1, 2 or 3, 4 and more) (Supplementary figure 3). Regardless of the number of comorbidities, we observed the same differences in the use of ambulatory nursing acts according to the deprivation index.

Concerning speech therapy (Figure 3C), the most deprived subjects used less **ambulatory speech therapy sessions** than the less deprived subjects, with a visual gradient effect (Q5: 6.35% versus Q1: 16.64%).

The most deprived subjects, institutionalized or not, used less **physiotherapy sessions** than the less deprived ones, with a visual gradient effect of the Fdep on this healthcare use (28.56% of Fdep Q5 community-dwelling subjects used more than 10 sessions versus 38.24% of community-dwelling subjects belonging to the Fdep Q1) (Figure 3D and E). This difference was particularly prevalent in the 85 and older group, with 28.20% of community-dwelling subjects belonging to the Fdep Q5 using more than 10 physiotherapy sessions versus 40.46% of Fdep Q1 community-dwelling subjects (Supplementary figure 4).

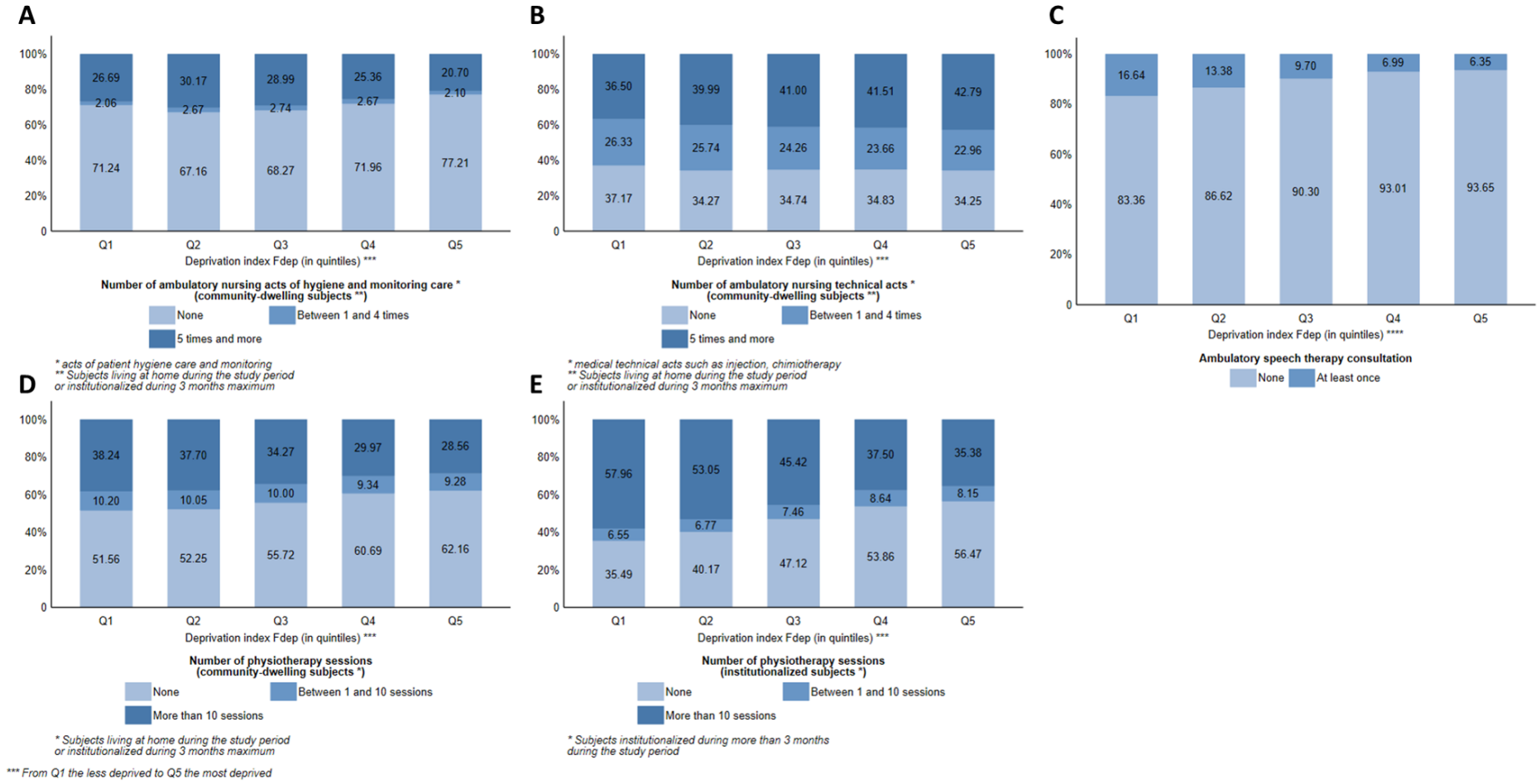


Figure 3: Distribution of the number of ambulatory nursing acts of hygiene care among community-dwelling subjects (A), number of ambulatory nursing technical acts among community-dwelling subjects (B), use of ambulatory speech therapy consultation (C), number of physiotherapy sessions among community-dwelling subjects (D) and number of physiotherapy sessions among institutionalized subjects (E) according to the deprivation index Fdep (n=95,653 community-dwelling subjects and n=28,788 institutionalized subjects, n=124,441 subjects in total)

Drug reimbursement

Among community-dwelling subjects, 43.78% of the most deprived subjects were exposed to **excessive polypharmacy** versus 37.35% of the less deprived ones, with a visual gradient effect of the Fdep on this aspect of healthcare use (Figure 4A). Among community-dwelling subjects, 10.26% of Fdep Q5 subjects **did not have any drug reimbursement during the year** versus 8.13% of the subjects belonging to the Fdep Q1, with a gradient effect (Figure 4A). We stratified those analyses on the number of comorbidities (0 or 1, 2 or 3, 4 and more) (Supplementary figure 5). Regardless of the number of comorbidities, we observed the same differences in the number of reimbursed drugs according to the deprivation index.

Among community-dwelling subjects, the most deprived subjects were more exposed to **antipsychotics** and **benzodiazepines** than the less deprived ones, with a visual gradient effect of the Fdep for both healthcare uses: 11.16% and 24.34% of Fdep Q5 subjects had at least two reimbursements of antipsychotics and benzodiazepines respectively, versus 8.43% and 19.07% of subjects belonging to the Fdep Q1 respectively (Figure 4B and C). We stratified those analyses on the presence of psychiatric comorbidities (Supplementary figure 6). There was a greater difference in the antipsychotics and benzodiazepines exposure according to the deprivation index in the presence of psychiatric comorbidity.

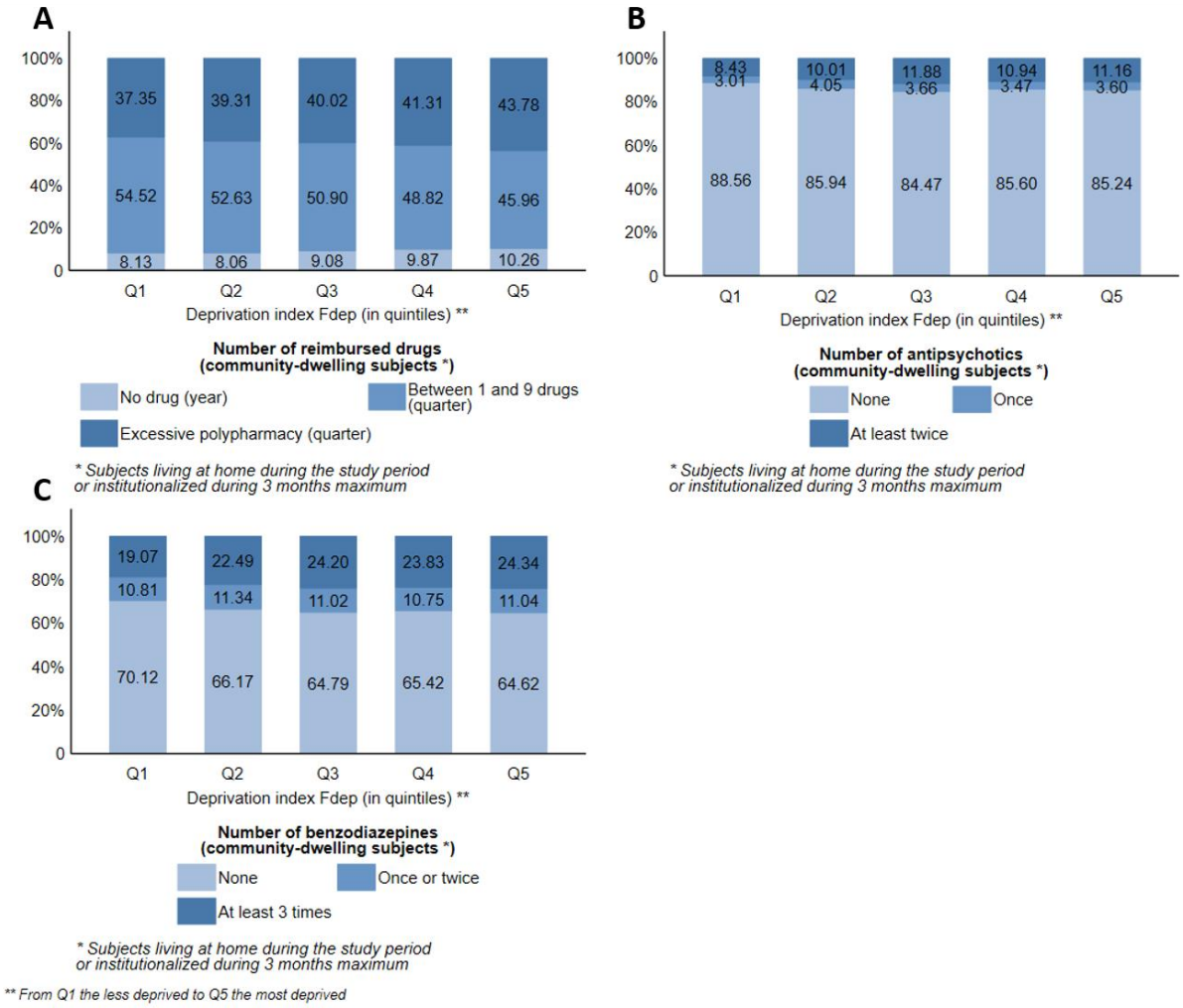


Figure 4: Distribution of the number of reimbursed drugs (A), number of antipsychotic dispensings (B) and number of benzodiazepine dispensings (C) among community-dwelling subjects according to the deprivation index Fdep (n=95,653 community-dwelling subjects)

Hospital care

The most deprived subjects used more **unplanned hospitalization** than the less deprived ones, with a visual gradient effect of the Fdep (Figure 5A) (Q5: 63.84% versus Q1: 57.57%). On a lesser extent, the most deprived subjects used more **emergency room visits without hospitalization** than the less deprived ones, with a gradient effect of the Fdep (Figure 5B). Subjects belonging to the Fdep Q5 were more exposed to **potentially avoidable hospitalization** than the Fdep Q1 subjects, 12.04% and 10.95% respectively, with a visual gradient effect of the Fdep (Figure 5C).

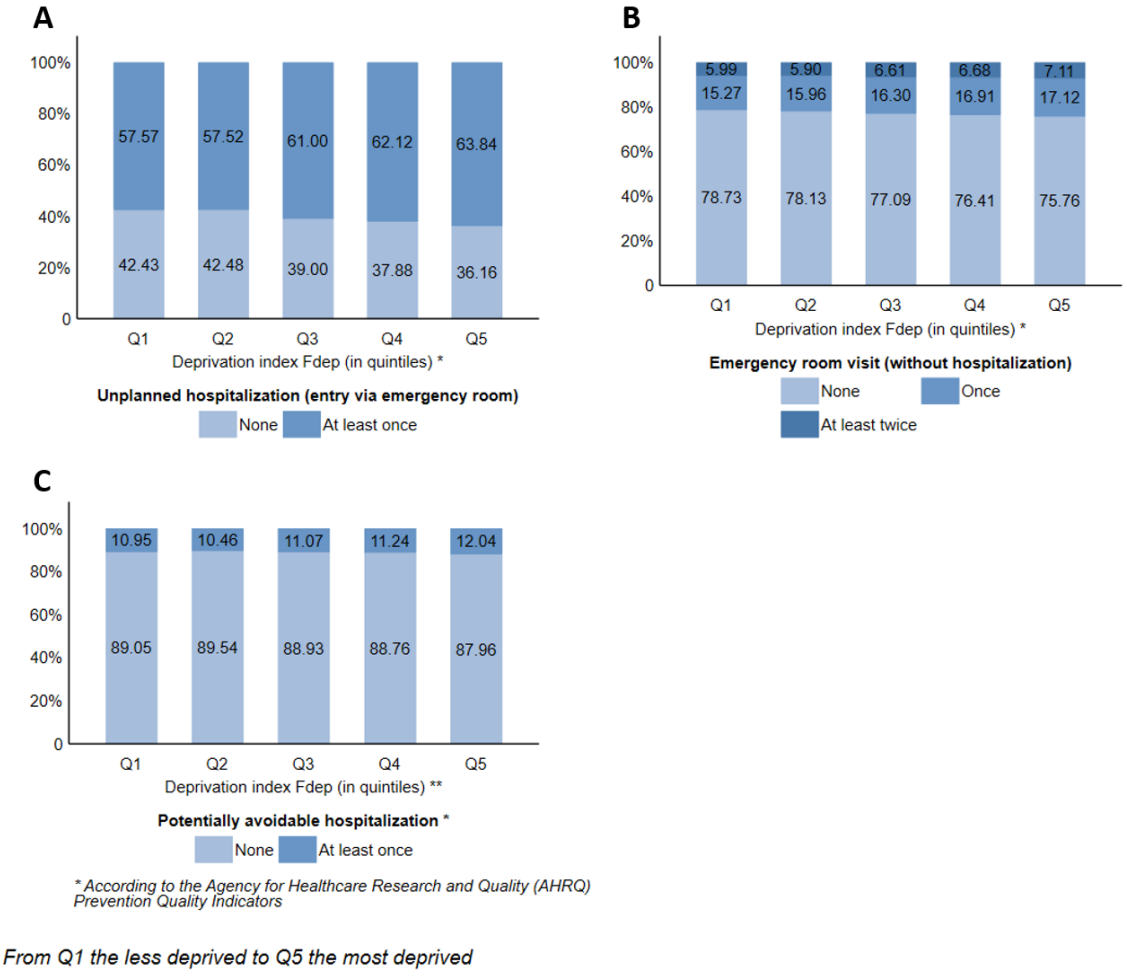


Figure 5: Distribution of the use of unplanned hospitalization (A), emergency room visit (B) and potentially avoidable hospitalization (C) according to the deprivation index Fdep (n=124,441)

Preventive care

The most deprived subjects used less preventive care than the most deprived ones, with a visual gradient effect of the Fdep: 62.34% and 46.67% of the subjects belonging to the Fdep Q5 used **ambulatory preventive consultation** and **vaccination** respectively, versus 69.65% and 49.45% of the subjects belonging to the Fdep Q1 respectively (Figure 6A and B).

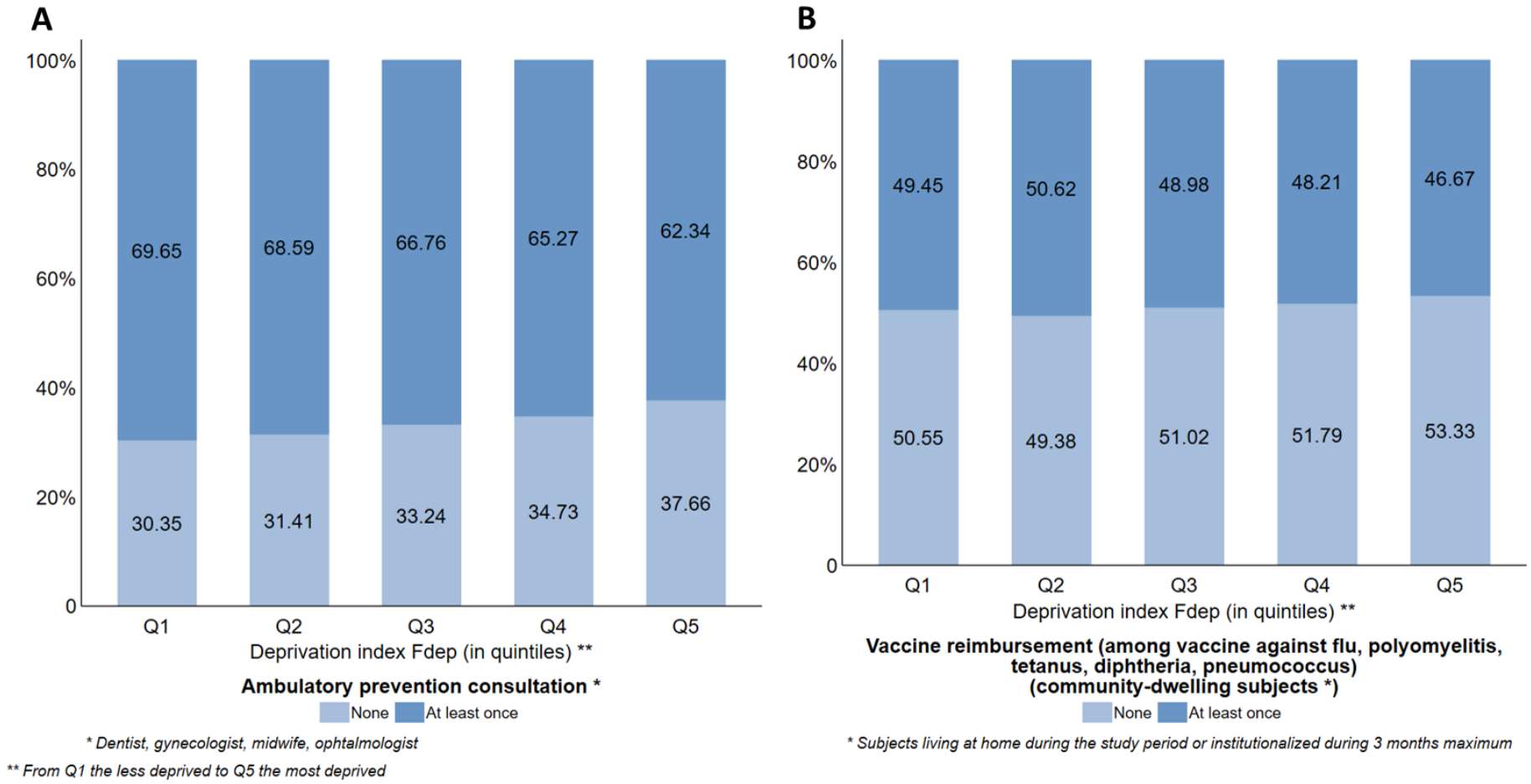


Figure 6: Distribution of the use of ambulatory preventive consultation (n=124,441) (A) and vaccine reimbursement among community-dwelling subjects (n=95,653) (B) according to the deprivation index Fdep

DISCUSSION

This descriptive study underlines differences in healthcare use among French ADRD subjects according to their deprivation index. Overall, there was less recommended healthcare use among the most deprived subjects, whether the healthcare use was ADRD-related or not. These differences in healthcare use were sometimes amplified by age, with greater differences in older subjects.

In France, a part of healthcare use is reimbursed by the 'Assurance Maladie'. Subjects can subscribe to a complementary health insurance to be reimbursed of the copayment (with variable reimbursement rates, according to the subscribed contract). However, an incompressible and capped out-of-pocket remains to make the system users accountable (medical franchise, hospital charge, 'participation forfaitaire'). A medical franchise of 0.5€ is applied for each drug box dispensed and for each paramedical act (including nursing care, physiotherapy and speech therapy sessions), leading to a deduction from reimbursement in a limit of 50€ per year. The hospital charge consists in the cost of accommodation and maintenance when the duration of hospitalization exceeds one day. The 'participation forfaitaire' refers to a franchise of 1€ applied for each consultation or act with a GP or specialist, radiology and biology procedures; leading to a deduction from reimbursement in a limit of 50€ per year. 95% of the French population have subscribed to a complementary health insurance (23,35). As the subscription price to a complementary health insurance is usually increasing with age (considering an increased risk of health expenses with age), older persons are one of the most uncovered subgroups, despite financial aids. If they benefit from a complementary health insurance, they may have less generous contracts (23). For the most indigent subjects, this complementary health insurance is almost free and offered by the public system. A LTD registration for some medically confirmed chronic diseases (such as ADRD) allows full reimbursement for related healthcare uses. However, the patients are not exempted from the medical franchise, the over-billings (occurring in the case of healthcare use in the private sector), the hospital charge and the 'participation forfaitaire'. Therefore, even with a LTD registration, the financial barrier may persist for some types of healthcare (23,35,36). In 2016, the patients with a LTD registration had on average an out-of-pocket of 820€ per year (37).

Therefore, some differences in healthcare uses according to the deprivation index could be explained by economic barriers. ADRD-unrelated healthcare uses such as ambulatory specialist and preventive consultations, vaccination were less frequent among the most deprived subjects. However, regardless of the deprivation index, the low vaccination rate should be noted in this fragile population (less than 50%, even though vaccination is

recommended and fully reimbursed for this population) (38,39). Then, the most deprived subjects had more frequently no reimbursed drug during the year. Moreover, ADRD-related healthcare uses were also less frequent among the most deprived subjects (private neurologist or psychiatrist consultation, speech therapy and physiotherapy sessions). These healthcare uses are concerned by the previously described medical franchise or 'participation forfaitaire', to which must be added the copayment (which represents 40% of the cost of physiotherapy sessions, for example) or the cost of private insurance for the copayment reimbursement (with variable reimbursement rates). In 2017, around 45% of the ambulatory specialists were eligible to perceive over-billings, varying between 10% and 115% higher than the conventional tariffs, depending on the geographical area (23). Furthermore, institutionalization occurred less often among the most deprived subjects, which is in line with a Welsh study (40). In 2017, the median price of a single bedroom in a French NH cost 1,953€ per month, representing 112% of the average income of a retiree (41). All these differences in healthcare uses according to deprivation could underline the first reason of forgoing healthcare in France, which is the cost represented for the subjects (35). Around 20% of French people forego healthcare (42). According to the OECD, unmet need for medical examination due to financial reasons are higher for persons with a low income in France than the European Union average (4).

The lower use of recommended healthcare for the most deprived subjects could be explained by psychosocial factors. As explained above, the French health system might be difficult to understand, with complicated procedures for accessing social rights (23) or difficulties to contact an ambulatory specialist directly for the most deprived subjects. Moreover, the most deprived subjects may have a low health education and literacy, with little attention towards their health in comparison with their other needs (such as living conditions). This low health education could lead to a poorer compliance to recommended ambulatory and preventive healthcare for the most deprived subjects, conducting to a greater use of emergency room visit with or without hospitalization (21,22,43) and potentially avoidable hospitalization. This poor compliance could also partly explain the greater proportion of most deprived subjects without drug reimbursement during the year. The low health literacy could also lead to greater fatalism among the most deprived subjects and their relatives, who might not see the point of using functional and non-vital healthcare, such as physiotherapy and speech therapy sessions.

Furthermore, in our population, the most deprived subjects were more likely to live in a rural municipality, and therefore to encounter more difficulties to access healthcare, given that rural areas usually have lower GP and specialists' densities. This geographic isolation could complicate the access to ambulatory medical and non-medical healthcare, particularly for the

oldest ADRD subjects who might depend on a third party to take them there. This suboptimal ambulatory follow-up could result in emergency care or potentially avoidable hospitalization.

In line with a UK study, the most deprived subjects used GP consultations (43) and ambulatory nursing acts of hygiene and monitoring care more frequently than the less deprived ones, except for the subjects belonging to the Fdep Q1. This gradient effect could be driven by the greater number of comorbidities among the most deprived subjects (72.11% of Fdep Q5 subjects have at least 4 comorbidities versus 70.39% of Fdep Q2 subjects), needing a more regular medical follow-up. This lower use of GP consultations among the subjects belonging to the Fdep Q1 could be explained by a report of GP consultations toward specialists' ones, this less deprived population having less economic barriers to access such specialized care. Moreover, the subjects belonging to the Fdep Q1 could be accompanied by homecare workers, for which an important out-of-pocket expense remains. SNDS data did not allow us to measure such phenomenon. This population was also more frequently exposed to excessive polypharmacy, possibly highlighting the burden of comorbidities.

The most deprived subjects were more exposed to antipsychotics and benzodiazepines, as observed elsewhere (18,44). This could be explained by the existence of BPSD, with a delayed ADRD diagnosis, reported as frequent in this population (16–18). Those drugs being not recommended for subjects suffering from ADRD (except for risperidone), the prescriber could be influenced by the socio-economic status of the patient added to the fact that the relatives of the most deprived subjects could be less vigilant to such not recommended practice. Moreover, this difference was greater in the presence of psychiatric comorbidities.

This differential healthcare use according to deprivation varied according to age, with increasing differences among older subjects. This could be explained by the fact that this is a more isolated population, with a probable higher proportion of widowers than the younger subjects. To overcome this isolation, subjects may need to mobilize significant financial resources to access healthcare, which may be difficult for the most deprived ones. Moreover, the less deprived older subjects could be over-selected, being particularly healthy. Paying particular attention to their health compared to the most deprived subjects, the healthcare use inequalities could widen between the most and the less deprived subjects.

Some limitations of our study are related to the use of administrative databases. First, the definition of ADRD identification did not rely on clinical data. Second, some information was not available in the SNDS, such as ADRD severity or etiology, the presence of informal caregiver, use of home workers, BPSD, educational level or lifestyle habitus. Then, the

deprivation was measured at a contextual level and not at an individual level. Therefore, it is possible that a deprivation quintile was wrongly attributed to a subject living in the concerned municipality. Finally, this study focused on the difference of healthcare uses according to deprivation without investigating its appropriateness, meaning that the increased healthcare use in the less deprived subjects may reflect overuse.

Nevertheless, our study presents several strengths. First, we used recent and reliable data reflecting real life consumption of healthcare, especially regarding ambulatory consultations and hospitalizations. Second, our large population study was representative of the French population with beneficiaries of the general scheme of health insurance, which covers around 70% of the French population. Finally, this study was the first one investigating differences in healthcare use of French subjects with ADRD in various settings according to their deprivation.

CONCLUSION

This study confirms social differences in healthcare use among French subjects suffering from ADRD, in particular in the elderly despite the efforts made to limit healthcare use renunciation to recommended healthcare use among the most deprived. The need to a voluntarist health education and promotion policies towards the most deprived persist, as well as attention to a healthcare supply policy across the country.

References

1. WHO. Health inequities and their causes [Internet]. 2018 [cited 2023 May 16]. Available from: https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/health-inequities-and-their-causes

2. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017 [cited 2023 May 16]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en

3. OECD. Health for Everyone?: Social Inequalities in Health and Health Systems [Internet]. OECD; 2019 [cited 2023 May 16]. (OECD Health Policy Studies). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-for-everyone_3c8385d0-en

4. OECD, European Union. Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle [Internet]. OECD; 2022 [cited 2023 May 16]. (Health at a Glance: Europe). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en

5. OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators [Internet]. OECD; 2021 [cited 2023 May 16]. (Health at a Glance). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en

6. Townsend P. Deprivation*. Journal of Social Policy. 1987 Apr;16(2):125–46.

7. Zelenina A, Shalnova S, Maksimov S, Drapkina O. Classification of Deprivation Indices That Applied to Detect Health Inequality: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 15;19(16):10063.

8. Ministry of Housing, Communities & Local Government. English indices of deprivation 2015 [Internet]. 2015 Sep. Available from: https://www.gov.uk/government/statistics/english-indices-of-deprivation-2015

9. Rey G, Jougla E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial

scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health. 2009 Jan 22;9:33.

10. Rocha V, Ribeiro AI, Severo M, Barros H, Fraga S. Neighbourhood socioeconomic deprivation and health-related quality of life: A multilevel analysis. PLoS One. 2017;12(12):e0188736.

11. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1289–96.

12. Myck M, Najsztub M, Oczkowska M. Implications of Social and Material Deprivation for Changes in Health of Older People. J Aging Health. 2020;32(5–6):371–83.

13. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2021 Apr 24;397(10284):1577–90.

14. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [Internet]. 2018 May. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf

15. Haute Autorité de Santé. Services d'aide et de soins à domicile: accompagnement des personnes atteintes de maladie neurodégénérative Le projet personnalisé [Internet]. 2020 Jul. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/diqasm_guide_mnd_projetpersonnalise.pdf

16. Holm E, Jacobsen KK, de Lony TB, Lembeck M, Pedersen H, Andersson C, et al. Frequency of missed or delayed diagnosis in dementia is associated with neighborhood socioeconomic status. Alzheimers Dement (N Y). 2022 Mar 24;8(1):e12271.

17. Qian W, Schweizer TA, Fischer CE. Impact of socioeconomic status on initial clinical presentation to a memory disorders clinic. Int Psychogeriatr. 2014 Apr;26(4):597–603.

18. Petersen JD, Wehberg S, Packness A, Svensson NH, Hyldig N, Raunsgaard S, et al. Association of Socioeconomic Status With Dementia Diagnosis Among Older Adults in Denmark. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2110432.

19. Chung SC, Providencia R, Sofat R, Pujades-Rodriguez M, Torralbo A, Fatemifar G, et al. Incidence, morbidity, mortality and disparities in dementia: A population linked electronic health records study of 4.3 million individuals. Alzheimers Dement. 2023 Jan;19(1):123–35.

20. van de Vorst IE, Koek HL, Stein CE, Bots ML, Vaartjes I. Socioeconomic Disparities and Mortality After a Diagnosis of Dementia: Results From a Nationwide Registry Linkage Study. Am J Epidemiol. 2016 01;184(3):219–26.

21. Lu K, Xiong X, Horras A, Jiang B, Li M. Impact of financial barriers on health status, healthcare utilisation and economic burden among individuals with cognitive impairment: a national cross-sectional survey. BMJ Open. 2022 May 4;12(5):e056466.

22. Sommerlad A, Perera G, Mueller C, Singh-Manoux A, Lewis G, Stewart R, et al. Hospitalisation of people with dementia: evidence from English electronic health records from 2008 to 2016. Eur J Epidemiol. 2019 Jun;34(6):567–77.

23. Pierre A, Or Z. Is the Public-Private Mix in French Health System Sustainable? 2023;(91). Available from: https://www.irdes.fr/english/working-papers/091-is-the-public-private-mix-in-french-health-system-sustainable.pdf

24. Heritage Z. Inequalities, social ties and health in France. Public Health. 2009 Jan;123(1):e29-34.

25. Menvielle G, Lang T. Les inégalités sociales de santé : vingt ans d'évolution. ADSP [Internet]. 2021 [cited 2023 May 16];113. Available from: https://www.cairn.info/revue-actualite-et-dossier-en-sante-publique-2021-1-page-2.htm

26. Touraine M. Health inequalities and France's national health strategy. The Lancet. 2014 Mar 29;383(9923):1101–2.

27. French Ministry of Health. National Health Strategy 2018-2022 - Summary [Internet]. 2017. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_synthesev6-10p_anglaisv2.pdf

28. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? La Revue de Médecine Interne. 2015 Jun 1;36(6):411–7.

29. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Aug;26(8):954–62.

30. Atramont A, Bourdel-Marchasson I, Bonnet-Zamponi D, Tangre I, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Impact of nursing home admission on health care use and disease status elderly dependent people one year before and one year after skilled nursing home admission based on 2012–2013 SNIIRAM data. BMC Health Serv Res [Internet]. 2017 Sep 18 [cited 2020 Dec 14];17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604505/

31. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230.

32. Agency for Healthcare Research and Quality. Quality Indicators [Internet]. 2020 [cited 2021 May 26]. Available from: https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/PQI_TechSpec_ICD10_v2020.aspx

33. Indicateurs de coordination | Stats ATIH [Internet]. [cited 2021 May 26]. Available from: https://www.scansante.fr/applications/indicateurs-de-coordination

34. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G7 (années 2012 à 2018) [Internet]. 2020 Feb. Available from: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020_methode-reperage-pathologies_cartographie.pdf

35. Applica, Directorate-General for Employment SA and I (European C, European Social Observatory (OSE), Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER), Baeten R, Spasova S, et al. Inequalities in access to healthcare: a study of national policies 2018 [Internet]. LU: Publications Office of the European Union; 2018 [cited 2023 May 15]. Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2767/371408

36. Bithourel PL, Reduron V. Dépenses de santé et restes à charge pour les patients : comment expliquer les disparités entre départements ? Etudes et Résultats (DREES) [Internet]. 2023 May;(1265). Available from: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1265.pdf

37. Grangier J. Le vieillissement de la population entraîne une hausse des dépenses de santé liées aux affections de longue durée. Etudes et Résultats (DREES) [Internet]. 2018 Sep;(1077). Available from: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er1077.pdf

38. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc JL, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. Am J Hematol. 2015 Apr;90(4):301–5.

39. Gallini A, Coley N, Andrieu S, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Effect of dementia on receipt of influenza vaccine: a cohort study in French older adults using administrative data: 2007-2012. Fundam Clin Pharmacol. 2017 Aug;31(4):471–80.

40. Giebel C, Hollinghurst J, Akbari A, Schnier C, Wilkinson T, North L, et al. Socio-economic predictors of time to care home admission in people living with dementia in Wales: A routine data linkage study. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Apr;36(4):511–20.

41. Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. L'analyse statistique du prix des EHPAD 2017 [Internet]. 2018 May. Available from: https://www.cnsa.fr/documentation/analyse_statistique_prix_2017_des_ehpad_vf.pdf

42. Douillet D, Dupont C, Leloup N, Ménager G, Delori M, Soulie C, et al. Prevalence and characterization of forgoing care: comparison of two prospective multicentre cohorts between pre-COVID-19 era and a lockdown period. Arch Public Health. 2022 Jan 19;80:32.

43. Watson J, Green MA, Giebel C, Darlington-Pollock F, Akpan A. Social and spatial inequalities in healthcare use among people living with dementia in England (2002-2016). Aging Ment Health. 2022 Aug 12;1–12.

44. Delpierre C, Fantin R, Chehoud H, Nicoules V, Bayle A, Souche A, et al. Inégalités sociales d'accès aux soins et à la prévention en Midi-Pyrénées, France, 2012. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2016 Jan 5;(1):2–8.

Travail 3 : Impact des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le recours aux soins

Suite aux mesures de déremboursement évoquées dans la partie Contexte de cette thèse, de nombreux débats ont eu lieu dans la sphère publique au sujet de craintes concernant les conséquences du déremboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le parcours de soins, avec notamment des inquiétudes sur un possible moindre recours aux spécialistes de la MAMA [52]–[56].

Objectif

Nous avons mobilisé différentes cohortes annuelles de sujets présumés cas incidents de la cohorte FRA-DEM pour **analyser les conséquences sur le recours aux soins des mesures de déremboursement** progressivement mises en place.

Méthodes

A cet effet, nous avons choisi de comparer certains recours aux soins (soins médicaux et paramédicaux de ville, exposition médicamenteuse, soins hospitaliers…) dans différentes cohortes annuelles encadrant les modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA (2011, 2013, 2017, 2019), au travers de modélisations multinomiales multivariées mobilisant l'année de cohorte comme critère de jugement. Une 5eme cohorte (2015) a été mobilisée à des fins de comparaison temporelle. Cela est illustré dans la Figure 29.

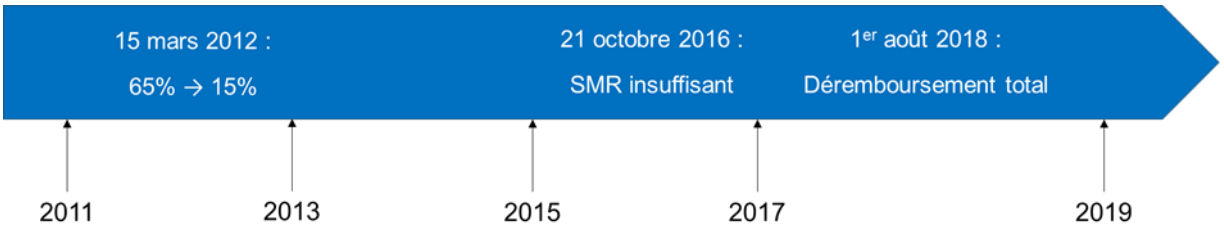


Figure 29 : Cohortes de sujets atteints de MAMA identifiés dans la cohorte FRA-DEM et modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA

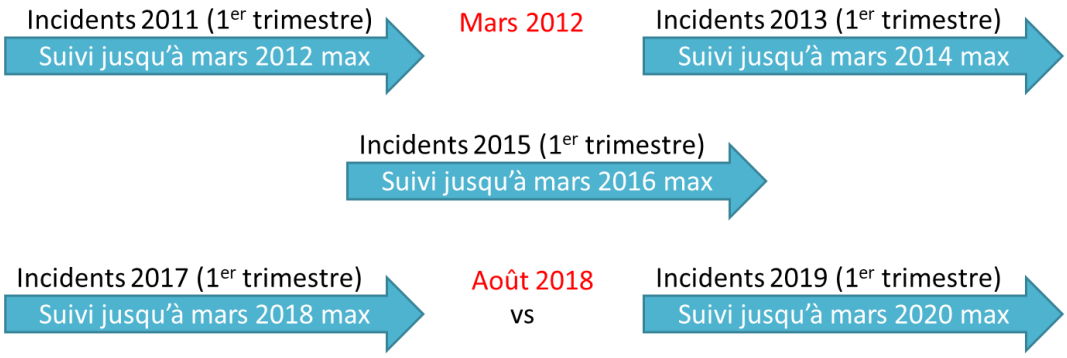


Figure 30 : Périodes de suivi de chaque cohorte mobilisée pour l'étude de l'impact des modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA

L'année 2013 d'incidence de la MAMA a été retenue comme l'année de référence pour les raisons suivantes :

- Nous cherchons à observer une différence de recours aux soins avec les années 2011 et 2019, en cas d'impact des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA sur le recours aux soins ;
- Nous cherchons à ne pas observer de différence de recours aux soins avec l'année 2015 (le cas contraire signifiant que la différence observée en 2011 et 2019 par rapport à 2013 et 2017 serait seulement due à une évolution « naturelle » du recours aux soins et non pas aux modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA).
- Par ailleurs, les données 2011 ont une fiabilité moindre que les autres années, notamment concernant la base Resid-EHPAD et la cartographie des comorbidités.

Dans les 2 modèles multinomiaux multivariés, nous avons inclus des **variables de recours aux soins** (consultations médicales en ville, soins paramédicaux en ville, soins hospitaliers). Nous avons ajusté les 2 modèles sur des caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, indice de déprivation), sur la durée d'institutionnalisation et sur la présence d'une ALD MAMA. Les 2 modèles différaient sur les variables reflétant l'exposition médicamenteuse.

Dans un premier modèle multinomial multivarié, l'exposition médicamenteuse a été étudiée sous la forme du **nombre de DDJ** (Dose Définie Journalière) délivrées pour plusieurs classes médicamenteuses :

- Médicaments spécifiques de la MAMA (anticholinestérasiques et mémantine) ;
- Antidépresseurs ;
- Rispéridone ;

- Autres antipsychotiques (hors rispéridone) ;
- Benzodiazépines ;
- Z-drugs ;
- Autres anxiolytiques ;
- Antalgiques (hors paracétamol).

Dans un second modèle multinomial multivarié, le **nombre de médicaments remboursés** a été utilisé pour mesurer l'exposition médicamenteuse.

Résultats

Certains changements dans le recours aux soins semblaient liés aux modifications successives du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA, tandis que d'autres semblaient plutôt associés à une évolution constante et « naturelle » des pratiques.

Valorisation scientifique

Un article présentant ces résultats est soumis pour publication dans la revue **British Journal of Clinical Pharmacology** (journal de rang B, IF 2022 = 3.4, IF à 5 ans = 3.8).

Les tableaux et figures supplémentaires sont présentés en Annexe 7.

Impact of reimbursement modification of anti-dementia drugs in France: analysis of the FRA-DEM cohort

Anaïs Couret, Maryse Lapeyre-Mestre, Axel Renoux, Virginie Gardette

ABSTRACT

Background

Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) is a progressive and inexorable disease. In France, acetylcholinesterase inhibitors and memantine were reimbursed for subjects with ADRD, before two modifications of their reimbursement rate, in 2012 and 2018. We aimed to study the consequences of these measures on the healthcare use of subjects with ADRD.

Methods

We analyzed data from the FRA-DEM cohort, gathering subjects with presumed incident ADRD identified since 2011 in the French health system insurance. We studied the healthcare use of subjects identified with an incident ADRD in 2011, 2013, 2015, 2017 and 2019, notably the annual number of Defined Daily Doses of various psychotropic groups. We performed 2 multivariate multinomial logistic regressions with the sub-cohort year as the judgement criterion.

Results

165,120 subjects were included. A progressive decreasing exposure to anti-dementia drugs was observed between 2011 and 2019. The use of private neurologist or psychiatrist consultation, exposure to risperidone and antidepressant increased in the 2019 sub-cohort, following the 2018 reimbursement withdrawal. Meanwhile, the use of paramedical care, emergency care increased over the sub-cohort years, whereas we observed a decreased use of general practitioner consultations.

Conclusion

These results suggest an increased use of private neurologist or psychiatrist consultation and exposure to recommended drugs after the reimbursement withdrawal, contrary to the fears expressed. However, the anti-dementia drugs exposure decreased long

before the modifications of their reimbursement, probably due to the growing evidence of a moderate effect of these drugs.

KEYWORDS: Alzheimer; Dementia ; Administrative database ; FRA-DEM ; Acetylcholinesterase inhibitors ; Memantine ; Psychotropic drugs

INTRODUCTION

Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) are a progressive and inexorable disease which affect around 50 million subjects worldwide [1], [2]. ADRD symptoms consists in cognitive and functional disorders, and sometimes Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) [3]. The diversity of these symptoms requires a regular, coordinated and pluriprofessional healthcare use [4].

In France, many drugs are reimbursed by the national health insurance system, with various reimbursement rates depending on the clinical value of the drug in its approved indications. The reimbursement rates are based on the scientific assessment of the Transparency Committee (TC) of the French health authority (Haute Autorité de Santé, HAS). Then, the French ministry of health can decide to follow or not the assessment of this committee through the publication of implementing decrees. Acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine have been approved for ADRD, with an initial prescription restricted to ADRD specialists (geriatrists, neurologists, psychiatrists) and renewal possible by any prescriber including General Practitioners (GPs). In the 2000 decade, these drugs were assessed by the TC as initially giving an important clinical value according to data available at the time of approval, which corresponded to the highest reimbursement rate of 65% in France. In 2007, following the publication of reviews reporting a moderate effect of these drugs [5]-[9], the TC downgraded its clinical value assessment, but the 65% reimbursement rate was sustained [10]-[13]. In October 2011, a further reassessment confirmed the downgrading, with a recommended reimbursement rate of 15% [14]-[17], which was applied on March 15, 2012. In October 2016, following the publication of updated reviews reporting a moderate effect of anti-dementia-drugs [18], [19], the TC reevaluated the clinical value of these drugs as insufficient to be supported by the national collectivity and recommended their reimbursement withdrawal [20], applied on August 1st, 2018. This action led to a controversy and protests from patients' and caregivers' associations, as well as some ADRD specialists [21]-[25], considering that such withdrawal could result in a lesser use of ADRD specialists, with possible consequences on the prescription of some paramedical acts (speech therapy…) or BPSD management and psychotropic drug exposure. Hence, some feared this measure would impact the medical follow-up of subjects with ADRD. Some have hypothesized that these modifications could lead to a decreased use of ADRD specialists' consultations and paramedical acts, and a shift in psychotropic drugs prescription and an increase in excessive polypharmacy.

In this context, this study aimed to investigate to which extent the successive modifications of anti-dementia drugs reimbursement would impact healthcare uses of subjects with incident ADRD in France, considering various healthcare uses (ambulatory and hospital care, drugs exposure).

METHODS

Data source

We used data from a national open dynamic cohort, the FRA-DEM cohort, gathering all presumed incident subjects with ADRD identified since 2011 in the French health insurance database ('*Système National des Données de Santé'*, SNDS). SNDS includes all reimbursed healthcare uses: ambulatory and hospital care (with diagnosis) and drug dispensing [116], [117]. The medically confirmed chronic diseases are gathered in a Long-Term Diseases (LTD) registry, which allows full reimbursement for all related healthcare uses. ADRD is one of these LTD. Thus, some patients with ADRD may be fully reimbursed for their anti-dementia drugs (this requires the GP or the specialist to request to the French Health Insurance the patient's ADRD diagnosis in the LTD registry). The Resid-EHPAD database, including Nursing Home (NH) stays, was also provided for the FRA-DEM cohort [28]. The identification of incident ADRD relied on the presence of at least one of the following criteria: (1) at least two reimbursements of anti-dementia drugs (acetylcholinesterase inhibitors and memantine), (2) hospitalization with an ADRD diagnosis (ICD-10 codes: "F00-F03", "G30", "G31" except "G31.2"), (3) LTD registration with an ADRD diagnosis (same ICD-10 codes). A subject was considered with incident ADRD if he/she did not meet any of the previous criteria during the 5 years preceding the identification date. FRA-DEM received approval from the French data protection authority (CNIL authorization n°1631786-DE-2013-037). Several studies performed on this cohort have been previously published [29]-[35].

Population and design study

We conducted a repeated cross-sectional analysis among beneficiaries from the main insurance scheme ('*Régime général*') living in metropolitan France. Healthcare use reimbursed within the year following ADRD identification was studied. We selected subjects identified with incident ADRD in four sub-cohorts (i.e. subjects with incident ADRD identified in 2011, 2013, 2017 and 2019 respectively) allowing to get sub-cohorts preceding and following the years of reimbursement modifications (2012 and 2018) (Figure 1). The 2015 sub-cohort was also included as a neutral sub-cohort, to control for a potential time period effect, and to exclude a

natural evolution in practices. To allow a full year of follow-up after ADRD identification and to avoid periods of reimbursement modifications (March 2012 and August 2018), as well as Covid-19 lockdown (starting March 2020 in France), we restricted our population study to subjects identified during the first quarter of each sub-cohort.

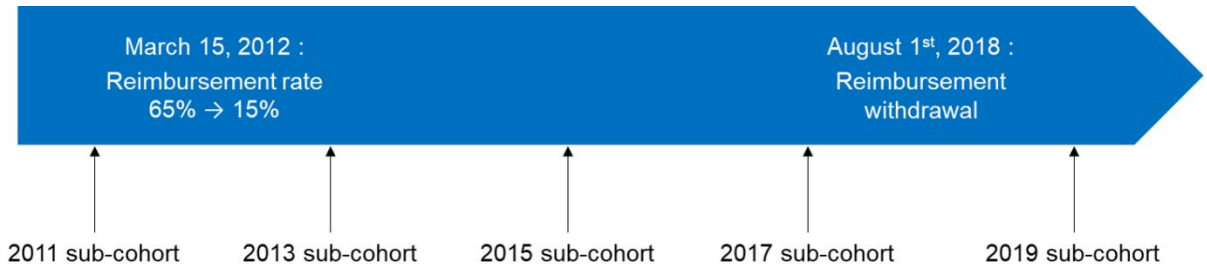


Figure 1: Chronology of the successive modifications of anti-dementia drugs reimbursement in France and sub-cohorts

Variables

Sociodemographic variables were studied through sex, age group (40-65, 65-74, 75-84, 85 and older), and a measure of ecological socio-economic level, the French deprivation index Fdep [36].

We considered the number of comorbidities reported at December 31 of the sub-cohort year, except for the 2011 sub-cohort for which information was available at December 31, 2012 only. These comorbidities were identified through a comorbidity mapping developed from the healthcare reimbursement in the SNDS [37].

Healthcare use during the year following ADRD identification covered a wide range of settings, as follows:

Ambulatory medical consultations

The use of ambulatory medical consultations was described through 2 variables:

- the number of **General Practitioner** (GP) consultations (0-1, 2-4, 5-7, more than 7 in the year);
- the use of consultation with a **private neurologist or psychiatrist** (none, at least once).

Ambulatory paramedical consultations

We considered the use of ambulatory paramedical visits through:

- the number of **ambulatory nursing acts** (none, between one and four, five and more);
- the number of **ambulatory physiotherapy sessions** (none, between one and ten, more than ten);
- the use of **ambulatory speech therapy sessions** (none, at least once).

Drug exposure

We quantified the drug exposure through the number of annual reimbursed **defined daily doses** (DDD), based on the number of boxes dispensed for each subject multiplied by the dosage and unit number divided by the recommended DDD [38]. We assumed that 1 DDD is equivalent to 1 day of exposure. The list of drugs available on the French market and reimbursed by the French insurance system in the following studied categories is presented in Online Resource 1:

- **anti-dementia drug** exposure (none, 1-30, 31-90, more than 90 DDD);
- **risperidone** exposure (same categorization);
- **other antipsychotic** exposure excluding risperidone (same categorization);
- **benzodiazepine** exposure (same categorization);
- **other anxiolytics** exposure (same categorization);
- **z-drug** exposure (same categorization);
- **antidepressant** exposure (same categorization).

We studied the **psychostimulant** exposure (same categorization) to investigate a potential shift in prescription after the modifications of anti-dementia drugs reimbursement, even if there are very few reimbursed psychostimulants available on the French market.

We checked if the modifications of anti-dementia drugs reimbursement could have changed the exposure to drugs non-related to ADRD and if there was not a time period effect by studying the **antalgic** exposure excluding paracetamol (none, 1-90, more than 90 DDD).

We also considered the **number of reimbursed drugs**, categorized as “no drug reimbursement during the year”, “between 1 and 9 reimbursed drugs during a quarter”, “excessive polypharmacy (quarter)”. We used a consensual definition for excessive polypharmacy [39], as defined by more than 10 different substances (unique ATC code) dispensing during a quarter. We kept the highest value obtained during the year.

Hospital care

We studied the use of hospital care through:

- the number of **emergency room visits** (not followed by a hospitalization), categorized as “none”, “once”, “at least twice”;
- the use of **unplanned hospitalization**, included all hospitalizations with an entry via the emergency room (none, at least once);
- the use of **potentially avoidable hospitalization** (none, at least once), as defined by the Agency for Healthcare Research and Quality [40], [41].

Statistical analyses

We performed two multivariate multinomial logistic regression models with the sub-cohort year as the judgment criterion. The reference cohort year was 2013, expecting differences in healthcare use between 2011 and 2013 sub-cohorts, between 2013 and 2019 sub-cohorts (potentially between 2013 and 2017, with the 2016 TC assessment), but no difference between 2013 and 2015 sub-cohorts (neutral sub-cohort). In the first model, we integrated the annual number of DDD variables for the drug exposure variables, along with the other healthcare use variables (ambulatory medical and paramedical consultations, hospital care). In the second model, we replaced the annual number of DDD variables by the number of reimbursed drugs to explore potential excessive polypharmacy. We adjusted the two models on sociodemographic variables (sex, age groups, ecological deprivation index) and comorbidities. Due to financial circuits, drug exposure cannot be assessed during institutionalizations in NH with an internal pharmacy [28]. Moreover, nursing care cannot be assessed either in NH. Therefore, we also adjusted the models on the institutionalization duration. Finally, the models were adjusted on the ADRD LTD registration, allowing full coverage for healthcare uses related to ADRD. Those factors were included in the multivariate multilevel model in a forward stepwise selection using Akaike Information Criterion. We checked the linearity assumptions for continuous variables and the residuals’ normality.

We interpreted the multinomial models results as follows: if significant differences were observed for all cohort years compared to the 2013 sub-cohort, then we concluded to a “natural” evolution in practices. If significant differences were observed for the 2011 and/or 2017 and/or 2019 sub-cohort(s), but no differences for the 2015 sub-cohort compared to the 2013 sub-cohort, then we concluded to a possible impact of the modification of anti-dementia drugs reimbursement.

Because of uncertainties related to information on NH stays before September 2012 (progressive implementation of Resid-EHPAD), we performed a sensitivity analysis excluding

institutionalized subjects (n=45,699 subjects, 27.66% of the whole study population). Moreover, one of the identification criteria of subjects with presumed incident ADRD being at least two reimbursements of anti-dementia drugs, we conducted another sensitivity analysis excluding subjects identified with ADRD throughout the anti-dementia drugs criterion only (n=6,930 subjects, 4.20% of the whole study population).

RESULTS

A total of 165,120 subjects were included in this study. Their sociodemographic characteristics and healthcare uses during the year following their ADRD identification are described according to the cohort year in Table 1. After an upward trend of the number of subjects identified with ADRD throughout the sub-cohort years, this number decreased in the 2019 sub-cohort after the reimbursement withdrawal of anti-dementia drugs, possibly because one of the identification criteria relied on the reimbursement of anti-dementia drugs. The subjects tended to be older in the recent sub-cohort years (from 81.85 in the 2011 sub-cohort to 83.61 years old in the 2019 sub-cohort).

In the two multivariate models (using the annual number of DDD and number of drugs respectively), all the healthcare use variables were included through the forward stepwise selection, except the number of physiotherapy sessions.

Table 1: Description of the sociodemographic characteristics and healthcare uses according to the sub-cohort year

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	**2013 (n=31,629)**	**2015 (n=33,808)**	**2017 (n=36,751)**	**2019 (n=31,113)**	**Total (n=165,120)**
Sex						
Male	10,643 (34.53%)	11,122 (35.16%)	11,877 (35.13%)	13,027 (35.45%)	11,307 (35.21%)	57,976 (35.11%)
Female	20,176 (65.47%)	20,507 (64.84%)	21,931 (64.87%)	23,724 (64.55%)	20,806 (64.79%)	107,144 (64.89%)
Age group						
40-65 years	1,492 (4.84%)	1,359 (4.30%)	1,360 (4.02%)	1,503 (4.09%)	1,121 (3.49%)	6,835 (4.14%)
65-74 years	3,292 (10.68%)	3,078 (9.73%)	3,199 (9.46%)	3,725 (10.14%)	3,397 (10.58%)	16,691 (10.11%)
75-84 years	12,350 (40.07%)	11,917 (37.68%)	12,052 (35.65%)	12,163 (33.10%)	10,173 (31.68%)	58,655 (35.52%)
85 and older	13,685 (44.40%)	15,275 (48.29%)	17,197 (50.87%)	19,360 (52.68%)	17,422 (54.25%)	82,939 (50.23%)
Age at the end of the identification year, mean (sd)	82.18 (9.02)	82.86 (8.94)	83.31 (8.95)	83.49 (9.15)	83.85 (8.99)	83.16 (9.03)
Deprivation index Fdep						
1	5,903 (19.15%)	6,127 (19.37%)	6,656 (19.69%)	7,193 (19.57%)	6,294 (19.60%)	32,173 (19.48%)
2	5,771 (18.73%)	5,954 (18.82%)	6,540 (19.34%)	7,174 (19.52%)	6,222 (19.38%)	31,661 (19.17%)
3	6,250 (20.28%)	6,373 (20.15%)	6,692 (19.79%)	7,393 (20.12%)	6,363 (19.81%)	33,071 (20.03%)
4	6,273 (20.35%)	6,448 (20.39%)	6,867 (20.31%)	7,367 (20.05%)	6,542 (20.37%)	33,497 (20.29%)
5 (the most deprived)	6,622 (21.49%)	6,727 (21.27%)	7,053 (20.86%)	7,624 (20.75%)	6,692 (20.84%)	34,718 (21.03%)
ADRD LTD						
No	20,412 (66.23%)	20,436 (64.61%)	20,986 (62.07%)	21,465 (58.41%)	19,346 (60.24%)	102,645 (62.16%)
Yes	10,407 (33.77%)	11,193 (35.39%)	12,822 (37.93%)	15,286 (41.59%)	12,767 (39.76%)	62,475 (37.84%)

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	2013 (n=31,629)	2015 (n=33,808)	2017 (n=36,751)	2019 (n=31,113)	Total (n=165,120)
Institutionalization duration						
No	25,652 (83.23%)	22,080 (69.81%)	23,420 (69.27%)	25,639 (69.76%)	22,650 (70.53%)	119,441 (72.34%)
Between one day and six months in NH	1,185 (3.85%)	3,439 (10.87%)	3,853 (11.40%)	4,109 (11.18%)	3,633 (11.31%)	16,219 (9.82%)
More than six months in NH	3,982 (12.92%)	6,110 (19.32%)	6,535 (19.33%)	7,003 (19.06%)	5,830 (18.15%)	29,460 (17.84%)
Number of comorbidities *, mean (sd)	1.98 (1.77)	3.44 (2.01)	3.98 (2.27)	4.35 (2.45)	3.39 (2.04)	3.47 (2.28)
Psychiatric comorbidity						
No	24,478 (79.43%)	23,322 (73.74%)	24,129 (71.37%)	25,536 (69.48%)	23,564 (73.38%)	121,029 (73.30%)
Yes	6,341 (20.57%)	8,307 (26.26%)	9,679 (28.63%)	11,215 (30.52%)	8,549 (26.62%)	44,091 (26.70%)
Number of GP consultations						
No or one GP consultation	5,230 (16.97%)	5,621 (17.77%)	6,097 (18.03%)	6,643 (18.08%)	6,929 (21.58%)	30,520 (18.48%)
Between two and four GP consultations	3,521 (11.42%)	3,893 (12.31%)	4,371 (12.93%)	5,178 (14.09%)	5,420 (16.88%)	22,383 (13.56%)
Between five and seven GP consultations	5,195 (16.86%)	5,528 (17.48%)	6,301 (18.64%)	7,452 (20.28%)	6,561 (20.43%)	31,037 (18.80%)
More than seven GP consultations	16,873 (54.75%)	16,587 (52.44%)	17,039 (50.40%)	17,478 (47.56%)	13,203 (41.11%)	81,180 (49.16%)
Number of ambulatory nursing acts						
None	13,105 (42.52%)	12,668 (40.05%)	12,749 (37.71%)	13,136 (35.74%)	10,918 (34.00%)	62,576 (37.90%)
Between once and four times	5,200 (16.87%)	5,680 (17.96%)	6,156 (18.21%)	7,067 (19.23%)	6,262 (19.50%)	30,365 (18.39%)
Five times and more	12,514 (40.60%)	13,281 (41.99%)	14,903 (44.08%)	16,548 (45.03%)	14,933 (46.50%)	72,179 (43.71%)
Number of ambulatory physiotherapy sessions						
None	18,006 (58.42%)	17,832 (56.38%)	18,556 (54.89%)	20,129 (54.77%)	17,643 (54.94%)	92,166 (55.82%)
Between one and ten sessions	2,687 (8.72%)	2,858 (9.04%)	3,139 (9.28%)	3,314 (9.02%)	2,905 (9.05%)	14,903 (9.03%)
More than ten sessions	10,126 (32.86%)	10,939 (34.59%)	12,113 (35.83%)	13,308 (36.21%)	11,565 (36.01%)	58,051 (35.16%)

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	2013 (n=31,629)	2015 (n=33,808)	2017 (n=36,751)	2019 (n=31,113)	Total (n=165,120)
Consultation with a private neurologist or psychiatrist						
None	25,362 (82.29%)	26,635 (84.21%)	28,777 (85.12%)	31,834 (86.62%)	28,388 (88.40%)	140,996 (85.39%)
At least once	5,457 (17.71%)	4,994 (15.79%)	5,031 (14.88%)	4,917 (13.38%)	3,725 (11.60%)	24,124 (14.61%)
Ambulatory speech therapy sessions						
None	28,473 (92.39%)	28,947 (91.52%)	30,554 (90.38%)	32,956 (89.67%)	28,549 (88.90%)	149,479 (90.53%)
At least once	2,346 (7.61%)	2,682 (8.48%)	3,254 (9.62%)	3,795 (10.33%)	3,564 (11.10%)	15,641 (9.47%)
Emergency room visit withour hospitalization						
None	24,943 (80.93%)	25,296 (79.98%)	26,655 (78.84%)	28,542 (77.66%)	24,781 (77.17%)	130,217 (78.86%)
Once	4,405 (14.29%)	4,728 (14.95%)	5,262 (15.56%)	5,972 (16.25%)	5,224 (16.27%)	25,591 (15.50%)
At least twice	1,471 (4.77%)	1,605 (5.07%)	1,891 (5.59%)	2,237 (6.09%)	2,108 (6.56%)	9,312 (5.64%)
Unplanned hospitalization **						
None	13,205 (42.85%)	12,916 (40.84%)	13,399 (39.63%)	14,870 (40.46%)	12,473 (38.84%)	66,863 (40.49%)
Once	17,614 (57.15%)	18,713 (59.16%)	20,409 (60.37%)	21,881 (59.54%)	19,640 (61.16%)	98,257 (59.51%)
Potentially avoidable hospitalization						
None	27,620 (89.62%)	27,889 (88.18%)	29,633 (87.65%)	32,491 (88.41%)	28,284 (88.08%)	145,917 (88.37%)
At least once	3,199 (10.38%)	3,740 (11.82%)	4,175 (12.35%)	4,260 (11.59%)	3,829 (11.92%)	19,203 (11.63%)
Anti-dementia drug exposure						
None	18,974 (61.57%)	22,511 (71.17%)	25,827 (76.39%)	30,418 (82.77%)	31,987 (99.61%)	129,717 (78.56%)
Between one and 30 DDD	781 (2.53%)	740 (2.34%)	670 (1.98%)	590 (1.61%)	35 (0.11%)	2,816 (1.71%)
Between 31 and 90 DDD	1,399 (4.54%)	1,242 (3.93%)	1,163 (3.44%)	950 (2.58%)	36 (0.11%)	4,790 (2.90%)
More than 90 DDD	9,665 (31.36%)	7,136 (22.56%)	6,148 (18.19%)	4,793 (13.04%)	55 (0.17%)	27,797 (16.83%)

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	**2013 (n=31,629)**	**2015 (n=33,808)**	**2017 (n=36,751)**	**2019 (n=31,113)**	**Total (n=165,120)**
Psychostimulant exposure ***						
None	28,268 (91.72%)	31,401 (99.28%)	33,505 (99.10%)	36,427 (99.12%)	31,917 (99.39%)	161,518 (97.82%)
Between one and 30 DDD	505 (1.64%)	4 (0.01%)	28 (0.08%)	31 (0.08%)	15 (0.05%)	583 (0.35%)
Between 31 and 90 DDD	473 (1.53%)	30 (0.09%)	52 (0.15%)	56 (0.15%)	39 (0.12%)	650 (0.39%)
More than 90 DDD	1,573 (5.10%)	194 (0.61%)	223 (0.66%)	237 (0.64%)	142 (0.44%)	2,369 (1.43%)
Risperidone exposure						
None	28,269 (91.73%)	28,980 (91.62%)	30,881 (91.34%)	33,434 (90.97%)	29,143 (90.75%)	150,707 (91.27%)
Between one and 30 DDD	772 (2.50%)	782 (2.47%)	825 (2.44%)	862 (2.35%)	872 (2.72%)	4,113 (2.49%)
Between 31 and 90 DDD	711 (2.31%)	766 (2.42%)	875 (2.59%)	937 (2.55%)	918 (2.86%)	4,207 (2.55%)
More than 90 DDD	1,067 (3.46%)	1,101 (3.48%)	1,227 (3.63%)	1,518 (4.13%)	1,180 (3.67%)	6,093 (3.69%)
Other antipsychotic exposure ****						
None	24,985 (81.07%)	25,839 (81.69%)	27,791 (82.20%)	30,119 (81.95%)	26,452 (82.37%)	135,186 (81.87%)
Between one and 30 DDD	1,646 (5.34%)	1,502 (4.75%)	1,524 (4.51%)	1,534 (4.17%)	1,467 (4.57%)	7,673 (4.65%)
Between 31 and 90 DDD	1,488 (4.83%)	1,467 (4.64%)	1,537 (4.55%)	1,625 (4.42%)	1,478 (4.60%)	7,595 (4.60%)
More than 90 DDD	2,700 (8.76%)	2,821 (8.92%)	2,956 (8.74%)	3,473 (9.45%)	2,716 (8.46%)	14,666 (8.88%)
Antidepressant exposure						
None	17,996 (58.39%)	19,164 (60.59%)	20,499 (60.63%)	22,068 (60.05%)	19,477 (60.65%)	99,204 (60.08%)
Between one and 30 DDD	1,793 (5.82%)	1,790 (5.66%)	1,888 (5.58%)	1,946 (5.30%)	1,968 (6.13%)	9,385 (5.68%)
Between 31 and 90 DDD	2,004 (6.50%)	2,047 (6.47%)	2,174 (6.43%)	2,342 (6.37%)	2,249 (7.00%)	10,816 (6.55%)
More than 90 DDD	9,026 (29.29%)	8,628 (27.28%)	9,247 (27.35%)	10,395 (28.28%)	8,419 (26.22%)	45,715 (27.69%)

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	2013 (n=31,629)	2015 (n=33,808)	2017 (n=36,751)	2019 (n=31,113)	Total (n=165,120)
Benzodiazepine exposure						
None	19,379 (62.88%)	20,178 (63.80%)	21,596 (63.88%)	22,990 (62.56%)	20,058 (62.46%)	104,201 (63.11%)
Between one and 30 DDD	3,251 (10.55%)	3,150 (9.96%)	3,402 (10.06%)	3,944 (10.73%)	3,960 (12.33%)	17,707 (10.72%)
Between 31 and 90 DDD	3,225 (10.46%)	3,227 (10.20%)	3,467 (10.25%)	3,832 (10.43%)	3,634 (11.32%)	17,385 (10.53%)
More than 90 DDD	4,964 (16.11%)	5,074 (16.04%)	5,343 (15.80%)	5,985 (16.29%)	4,461 (13.89%)	25,827 (15.64%)
Other anxiolytics exposure						
None	27,150 (88.10%)	29,400 (92.95%)	31,912 (94.39%)	35,228 (95.86%)	31,121 (96.91%)	154,811 (93.76%)
Between one and 30 DDD	1,619 (5.25%)	1,144 (3.62%)	994 (2.94%)	844 (2.30%)	608 (1.89%)	5,209 (3.15%)
Between 31 and 90 DDD	1,064 (3.45%)	562 (1.78%)	501 (1.48%)	369 (1.00%)	245 (0.76%)	2,741 (1.66%)
More than 90 DDD	986 (3.20%)	523 (1.65%)	401 (1.19%)	310 (0.84%)	139 (0.43%)	2,359 (1.43%)
Z-drug exposure						
None	24,043 (78.01%)	25,260 (79.86%)	27,616 (81.68%)	30,877 (84.02%)	27,803 (86.58%)	135,599 (82.12%)
Between one and 30 DDD	1,642 (5.33%)	1,555 (4.92%)	1,467 (4.34%)	1,548 (4.21%)	1,306 (4.07%)	7,518 (4.55%)
Between 31 and 90 DDD	1,352 (4.39%)	1,247 (3.94%)	1,287 (3.81%)	1,242 (3.38%)	896 (2.79%)	6,024 (3.65%)
More than 90 DDD	3,782 (12.27%)	3,567 (11.28%)	3,438 (10.17%)	3,084 (8.39%)	2,108 (6.56%)	15,979 (9.68%)
Antalgic exposure *****						
None	21,651 (70.25%)	22,612 (71.49%)	23,843 (70.52%)	25,704 (69.94%)	22,692 (70.66%)	116,502 (70.56%)
Between one and 90 DDD	7,098 (23.03%)	7,164 (22.65%)	7,812 (23.11%)	8,633 (23.49%)	7,656 (23.84%)	38,363 (23.23%)
More than 90 DDD	2,070 (6.72%)	1,853 (5.86%)	2,153 (6.37%)	2,414 (6.57%)	1,765 (5.50%)	10,255 (6.21%)

	Sub-cohort year					
	2011 (n=30,819)	**2013 (n=31,629)**	**2015 (n=33,808)**	**2017 (n=36,751)**	**2019 (n=31,113)**	**Total (n=165,120)**
Number of reimbursed drugs						
No drug (year)	3,888 (12.62%)	3,916 (12.38%)	4,180 (12.36%)	4,308 (11.72%)	3,935 (12.25%)	20,227 (12.25%)
Between one and nine drugs (quarter)	11,968 (38.83%)	13,438 (42.49%)	14,711 (43.51%)	16,762 (45.61%)	15,460 (48.14%)	72,339 (43.81%)
Excessive polypharmacy (quarter)	14,963 (48.55%)	14,275 (45.13%)	14,917 (44.12%)	15,681 (42.67%)	12,718 (39.60%)	72,554 (43.94%)

ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease, NH: Nursing Home, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose

** Excluding psychiatric comorbidities*

*** Entry via the emergency room*

**** Piracetam, vitamine E, ginkgo folium*

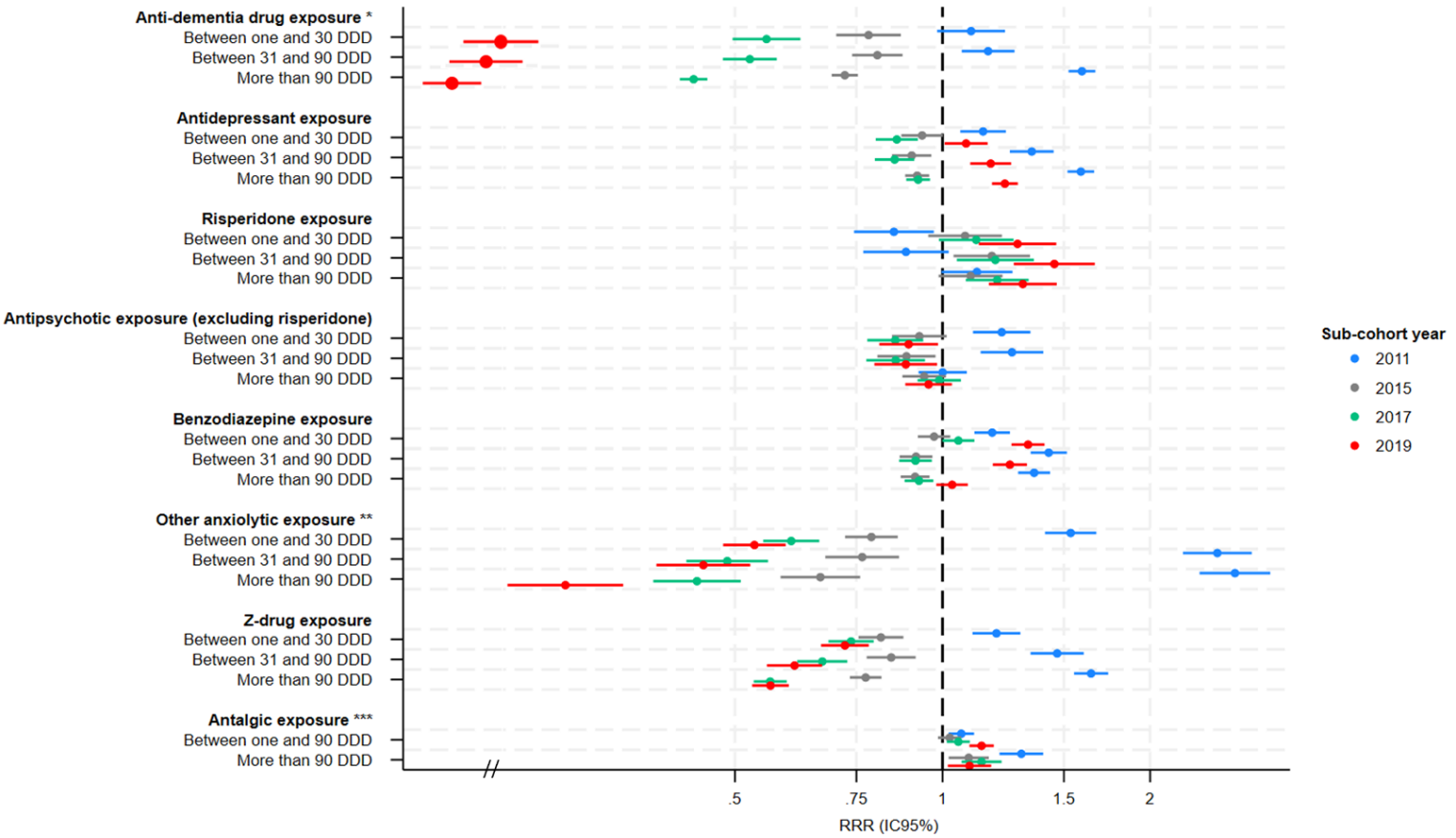
***** Excluding risperidone*

****** Excluding paracetamol*

Model using the annual number of DDD

The detail of the results of this model are presented in Online Resource 2.

Regarding drug exposure, the results are shown in Figure 2. As compared to 2013, **antalgic** exposure moderately increased in the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts. The **anti-dementia drugs** exposure was increased in the 2011 sub-cohort and gradually decreased in the 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts compared to 2013. **Risperidone** exposure was moderately decreased in the 2011 sub-cohort compared to 2013 (between 1 and 30 DDD: aRRR=0.85 [0.74-0.97] and non-significant for the other categories). On the contrary, it was increased in the 2017 and 2019 sub-cohorts compared to 2013 (between 1 and 30 DDD: non-significant and aRRR=1.28 [1.13-1.46]; between 31 and 90 DDD: aRRR=1.19 [1.05-1.36] and 1.45 [1.27-1.66]; more than 90 DDD: aRRR=1.20 [1.08-1.33] and 1.31 [1.17-1.46] for the 2017 and 2019 sub-cohorts respectively). On the contrary, **other antipsychotics** exposure was increased in the 2011 sub-cohort compared to 2013 (between 1 and 30 DDD: aRRR=1.22 [1.11-1.34]), whereas it was decreased in the most recent sub-cohorts (between 1 and 30 DDD: aRRR=0.85 [0.78-0.94] and 0.89 [0.81-0.99] for the 2017 and 2019 sub-cohorts respectively). **Benzodiazepines** exposure was increased in the 2011 and 2019 sub-cohorts compared to 2013 (between 1 and 30 DDD: aRRR=1.18 [1.11-1.25] and 1.33 [1.26-1.41] for the 2011 and 2019 sub-cohorts respectively). **Antidepressant** exposure was decreased in the 2015 and 2017 sub-cohorts, whereas it increased in the 2011 and 2019 sub-cohorts, compared to 2013 (more than 90 DDD: aRRR=0.92 [0.88-0.96] and 0.92 [0.89-0.96] for the 2015 and 2017 sub-cohorts respectively, whereas aRRR=1.59 [1.52-1.66] and 1.23 [1.18-1.29] for the 2011 and 2019 sub-cohorts respectively). Similarly to the trends observed in other antipsychotics, **other anxiolytics** and **z-drugs** exposure tended to decrease over the sub-cohort years, notably in the most exposed class (more than 90 other anxiolytics DDD: aRRR=2.66 [2.36-2.99], 0.67 [0.58-0.76], 0.44 [0.38-0.51] and 0.28 [0.23-0.34] for the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013; more than 90 z-drugs DDD: aRRR=1.64 [1.55-1.74], 0.77 [0.73-0.82], 0.56 [0.53-0.59] and 0.56 [0.53-0.60] for the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013).



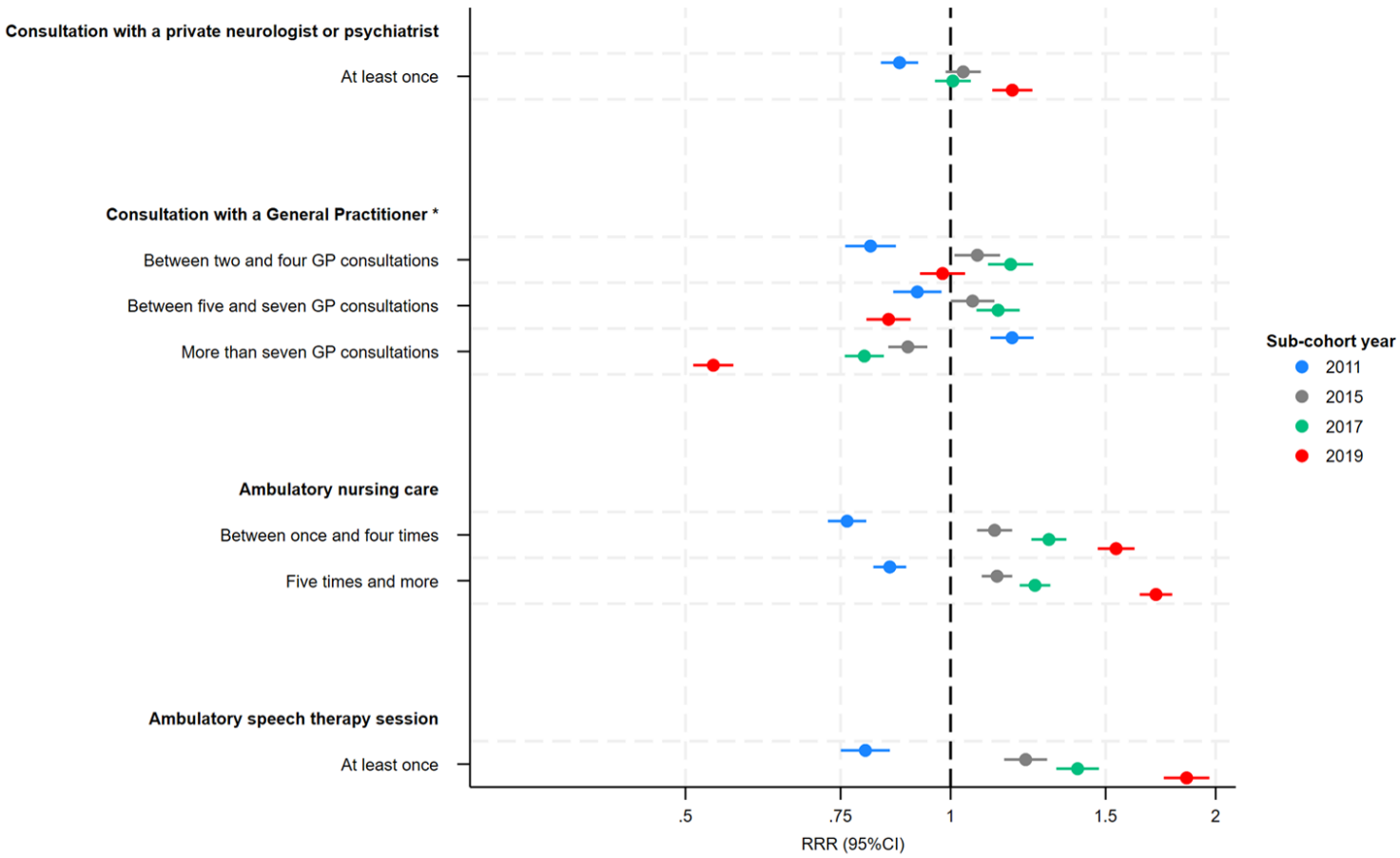
// scale break for improved readability
Logarithmic scale
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, psychostimulant exposure, consultation with a private neurologist or psychiatrist, consultations with a General Practitioner, ambulatory nursing care, ambulatory speech therapy session, emergency room visits, unplanned hospitalization, potentially avoidable hospitalization

* Acetylcholinesterase inhibitors and memantine
** Meprobamate, hydroxyzine, buspirone
*** Excluding paracetamol

Figure 2: Drug exposure according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the annual number of DDD (forestplot)

Regarding **ambulatory healthcare uses** (Figure 3): as compared to 2013, the use of **consultation with a private neurologist or psychiatrist** was decreased in the 2011 sub-cohort, whereas it was increased in the 2019 sub-cohort (aRRR=0.88 [0.83-0.92] and 1.18 [1.12-1.24] for the 2011 and 2019 sub-cohorts respectively). Over the sub-cohort years, the intensive use of **GP consultations** (more than seven) gradually decreased, especially in the 2019 sub-cohort compared to 2013 (aRRR=0.54 [0.51-0.57]). Conversely, the use of **ambulatory nursing care** gradually increased over the sub-cohort years, whatever the visit frequency (five times and more: aRRR=0.85 [0.82-0.89], 1.13 [1.09-1.18], 1.25 [1.20-1.30] and 1.71 [1.64-1.79] for the 2011, 2015, 2017, 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013). The same upward trends were observed for the use of **ambulatory speech therapy sessions** (aRRR=0.80 [0.75-0.85], 1.22 [1.15-1.29], 1.39 [1.32-1.47] and 1.85 [1.75-1.97] for the 2011, 2015, 2017, 2019 sub-cohorts respectively compared the 2013).

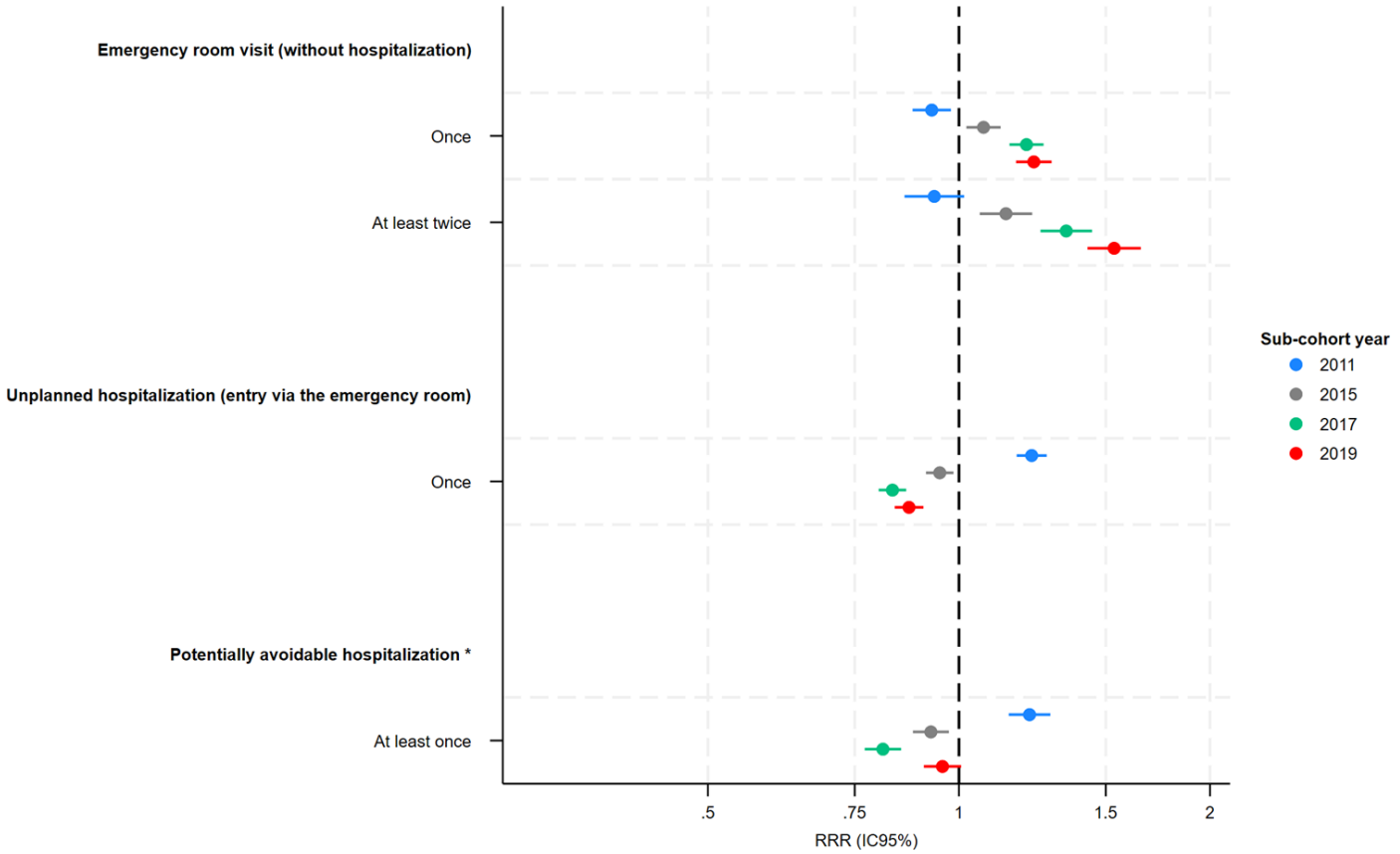
Finally, concerning **hospital care** (Figure 4), the use of **emergency room visits** increased over the sub-cohort years (at least twice: non-significant, aRRR=1.14 [1.06-1.22], 1.34 [1.25-1.44] and 1.54 [1.43-1.65] for the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively, compared to 2013). On the contrary, the use of **unplanned hospitalizations** decreased over time (aRRR=1.22 [1.17-1.27], 0.95 [0.91-0.99], 0.83 [0.80-0.86] and 0.87 [0.84-0.91] for the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013), as well as the use of **potentially avoidable hospitalizations**, except for the 2019 sub-cohort (aRRR=1.22 [1.15-1.29], 0.93 [0.88-0.97] and 0.81 [0.77-0.85] for the 2011, 2015 and 2017 sub-cohorts respectively compared to 2013).



Logarithmic scale
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, drug exposure (annual number of DDD of anti-dementia drug, risperidone, antipsychotic, antidepressant, benzodiazepine, other anxiolytic, z-drug, antalgic, psychostimulant), emergency room visits, unplanned hospitalization, potentially avoidable hospitalization

** Reference: 0 or 1 consultation*

Figure 3: Ambulatory healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial model using the annual number of DDD (forestplot)



Logarithmic scale

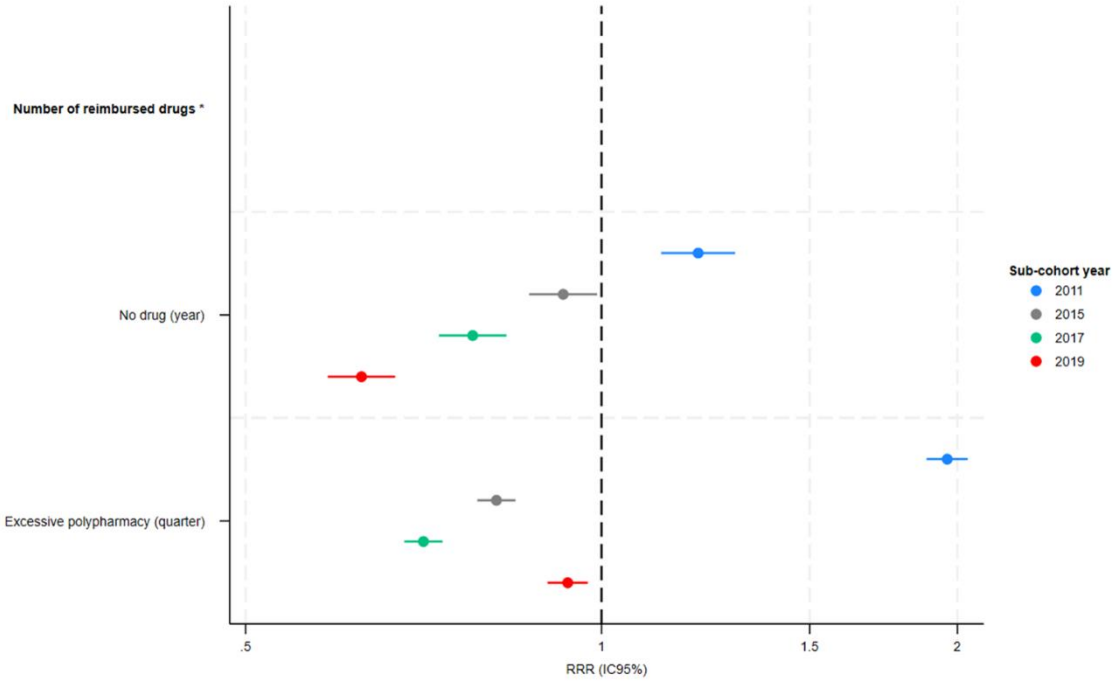
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, drug exposure (annual number of DDD of anti-dementia drug, risperidone, antipsychotic, antidepressant, benzodiazepine, other anxiolytic, z-drug, antalgic, psychostimulant), consultation with a private neurologist or psychiatrist, consultations with a General Practitioner, ambulatory nursing care, ambulatory speech therapy session

** According to the AHRQ Prevention Quality Indicators*

Figure 4: Hospital care according to sub-cohort year, multivariate multinomial model using the annual number of DDD (forestplot)

Model using the number of reimbursed drugs

The results of the multivariate model including the **number of reimbursed drugs** are presented in Figure 5, Online Resources 3, 4 and 5. The probability of having **no reimbursed drug** during the year decreased over the sub-cohort years (aRRR=1.21 [1.12-1.30], 0.93 [0.87-0.99], 0.78 [0.73-0.83] and 0.63 [0.59-0.67] for the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013). The exposure to **excessive polypharmacy** was increased in the 2011 sub-cohort compared to 2013 (aRRR=1.96 [1.88-2.04]) whereas it decreased in the 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts (aRRR=0.81 [0.79-0.85], 0.71 [0.68-0.73] and 0.94 [0.90-0.97] for the 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts respectively compared to 2013). The results for ambulatory and hospital care uses were similar to those obtained in the model using the annual number of DDD.



Logarithmic scale
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, anti-dementia drugs exposure, consultation with a private neurologist or psychiatrist, consultations with a General Practitioner, ambulatory nursing care, ambulatory speech therapy session, emergency room visits, unplanned hospitalization, potentially avoidable hospitalization

** Reference: between one and nine drugs (quarter)*

Figure 5: Drug exposure according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the number of reimbursed drugs (forestplot)

The sensitivity analyses yielded stable results for the two models (Online Resources 6, 7, 8 and 9).

DISCUSSION

Our study underlined changes in the healthcare uses of French subjects with incident ADRD between 2011 and 2019. The decline in the **anti-dementia drugs exposure** began long before their effective reimbursement withdrawal, which is consistent with sales data [42] and with results found in another study [43]. It appeared that the publication of their moderate efficacy since the late 2000s [18], [44]-[46] might have led to a decline in their prescription even before any modification of the reimbursement rate. Even after the reimbursement withdrawal, we observed some unexpected residuals of anti-dementia drugs reimbursement, which could be adjustments of accounting entries. Overall, antalgic exposure moderately increased in the 2011, 2015, 2017 and 2019 sub-cohorts compared to 2013, suggesting that there was no trend for a decreased drug exposure in this period.

However, some changes in healthcare uses may have been influenced by the modifications of the anti-dementia drugs reimbursement, and especially by the 2018 reimbursement withdrawal. All other things being equal, the use of **consultation with a private neurologist or psychiatrist** increased in 2013 and again in 2019, which could be explained by a better referral from the GPs to the ADRD specialists, as recommended and contrary to the fears expressed after the 2018 reimbursement withdrawal. However, the unadjusted frequency of use of consultation with these specialists decreased over the sub-cohort years. **Risperidone** and **antidepressants** exposure significantly increased in the 2019 sub-cohort following the anti-dementia drugs reimbursement withdrawal. Currently, risperidone is the only antipsychotic approved for the short-term treatment of BPSD and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) antidepressants can be prescribed to manage depression or anxiety in ADRD [47]. This difference could suggest an improvement in prescribing practices for these drugs occurring after the anti-dementia drugs reimbursement withdrawal, in line with recommendations and contrary to the fears expressed.

On the other hand, the multiple Alzheimer and Neurodegenerative diseases plans launched in France during the 2010 decade seemed to have outlined the ADRD healthcare offer [48], along with the publications of recommendations which may have influenced the healthcare use of subjects with ADRD. The **z-drugs** exposure decreased over the period, which can be explained by regulatory changes given their risk of abuse, as well as the implementation of secured prescription form for zolpidem in 2017 [49]. Then, the decrease of **other anxiolytics** exposure over years was in line with recommendations and probably related to meprobamate withdrawal in 2012 for safety reasons and the restriction of hydroxyzine prescription in elderly subjects in 2015. The use of **ambulatory nursing care** increased over

years, probably due to the voluntarist policy towards delaying institutionalization, and sustaining home life as long as possible [50], which was made possible thanks to the increasing density of nurses between 2011 and 2019 (rising from 108 to 143 for 100 000 inhabitants [51]). We also observed an increase in the use of **ambulatory speech therapy sessions** over the sub-cohort years, in line with recommendations [50] and unrelated to the modifications of anti-dementia drugs reimbursement rate.

However, we observed an increase in non-recommended healthcare uses and a deterioration of medical follow-up, but this unfavorable trend was not significantly associated with the modifications of reimbursement rates. After a decrease between 2011 and 2013, the **benzodiazepine exposure** increased in 2019, despite the market withdrawal of some benzodiazepines over the study period and recommendation of benzodiazepine non-use in older subjects and/or subjects with ADRD [52], [53]. The use of **GP consultations** gradually decreased over the sub-cohort years, which could be explained by the French GP density decreasing from 84 to 78 GPs for 100 000 inhabitants between 2011 and 2019 [51]. Simultaneously, we observed an increase in the use of **emergency room visits**, possibly driven by a suboptimal ambulatory medical follow-up, as shown by the decreasing use of GP consultations.

Overall, the drug exposure measured through the **number of reimbursed drugs** decreased over the years with less exposure to excessive polypharmacy in recent years, and with no apparent connection to the modifications of anti-dementia drugs reimbursement rate. It could be the result of the French guidelines recommending the health professionals to strive against iatrogenic medication through pluriprofessional coordination and the rational drug prescribing [54], [55]. It could also be explained by a less regular medical follow-up with the diminution of the use of frequent GP consultations over the period.

To the best of our knowledge, literature investigating the impact of reimbursement withdrawal if ADRD drugs is scarce. A Canadian study [56] showed that the implementation of anti-dementia drugs reimbursement was associated with a significant increase in the number of physician visits with an Alzheimer's Disease diagnosis. A French study conducted in patients followed in 360 French memory centers investigated the impact of the anti-dementia drugs reimbursement withdrawal on ADRD management [57]. This study was performed on a selected sample of patients with prevalent ADRD and already treated by anti-dementia drugs, and investigated what happened in patients discontinuing drugs after the reimbursement withdrawal. An increased risk of psychotropic drugs initiation (including antidepressant, anxiolytic, hypnotic and antipsychotic drugs) and non-pharmacological interventions initiation

(including day hospital, ergotherapy, physiotherapy and psychological therapy) was observed compared to patients who did not discontinue this treatment.

Our study presents some limitations. First, ADRD definition in the SNDS did not rely on clinical data. Second, the SNDS does not contain information regarding the presence of family caregivers, BPSD, ADRD severity, living arrangement or lifestyle habitus, use of home workers or consultation with specialists working in public structures (psychiatrists, neurologists) or memory centers, geriatricians (unidentifiable in the SNDS). Third, drug reimbursement does not precisely reflect either drug exposure since some drugs are not reimbursed (as anti-dementia drugs since 2018). Then, we restricted our study population to subjects identified with incident ADRD during the first quarter of each sub-cohort. However, their sociodemographic characteristics were similar to those of subjects identified with incident ADRD during the rest of the year. Finally, drug dispensing was not measurable for subjects living in NH with an internal pharmacy [28]. However, the variable “institutionalization” allowed us to take this into account in multivariate analyses and the sensitivity analyses excluding institutionalized subjects retrieved stable results.

Nevertheless, this research has several strengths. First, we used data extracted from the SNDS, reflecting real-life consumption of healthcare, with a good exhaustiveness, regarding consultations and hospitalizations. Moreover, using administrative data allowed us to have little selection and low attrition. Second, our study population were beneficiaries of the ‘Regime General’ of the French insurance health system, which covers around 70% of the French population. We restricted our study population to the ‘Regime General’ beneficiaries to ensure a better quality of data, the quality of data from other health insurance schemes being lower. Third, this study was the first to investigate the potential impact of the modifications of anti-dementia drugs reimbursement on healthcare use, with such an extensive approach of healthcare use (ambulatory and hospital care, institutionalization, drug dispensing).

CONCLUSION

This study shows changes in the healthcare uses of French subjects with incident ADRD between 2011 and 2019, without clear apparent relationship with anti-dementia drugs reimbursement changes for most of the healthcare uses. The anti-dementia drug exposure began to decrease long before their reimbursement withdrawal, probably because of the scientific evidence of the moderate effect of these drugs before reimbursement policy decisions. The re-increased benzodiazepines exposure after a period of decline deserves further investigation in this specific vulnerable population.

REFERENCES

[1] World Health Organization, Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, 2021. Accessed: Apr. 04, 2022. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701

[2] P. Scheltens et al., 'Alzheimer's disease', Lancet, vol. 397, no. 10284, pp. 1577–1590, Apr. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

[3] B. Winblad et al., 'Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society', Lancet Neurol, vol. 15, no. 5, pp. 455–532, Apr. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.

[4] G. Livingston et al., 'Dementia prevention, intervention, and care', Lancet, vol. 390, no. 10113, pp. 2673–2734, Dec. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.

[5] J. Birks and R. J. Harvey, 'Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease', Cochrane Database Syst Rev, no. 1, p. CD001190, Jan. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.

[6] C. Loy and L. Schneider, 'Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', Cochrane Database Syst Rev, vol. 2006, no. 1, p. CD001747, Jan. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.

[7] J. Birks, null Grimley Evans J, V. Iakovidou, and M. Tsolaki, 'Rivastigmine for Alzheimer's disease', Cochrane Database Syst Rev, no. 4, p. CD001191, 2000, doi: 10.1002/14651858.CD001191.

[8] J. Birks, 'Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease', Cochrane Database Syst Rev, no. 1, p. CD005593, Jan. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD005593.

[9] R. McShane, A. Areosa Sastre, and N. Minakaran, 'Memantine for dementia', Cochrane Database Syst Rev, no. 2, p. CD003154, Apr. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

[10] Haute Autorité de Santé, 'Transparency committee opinion on memantine', Jun. 2007. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/ebixa_ct_3046.pdf

[11] Haute Autorité de Santé, 'Avis de la commission de la transparence sur le donepezil', Jun. 2007. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3132_aricept.pdf

[12] Haute Autorité de Santé, 'Avis de la commission de la transparence sur la galantamine', Jun. 2007. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3146_reminyl_2007_09_27__14_56_33_421.pdf

[13] Haute Autorité de Santé, 'Avis de la commission de la transparence sur la rivastigmine', Dec. 2007. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/exelon_-_ct-5099.pdf

[14] Haute Autorité de Santé, ‘Transparency committee opinion on memantine’, Oct. 2011. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/ebixa_ct_10677.pdf

[15] Haute Autorité de Santé, ‘Transparency committee opinion on donepezil’, Oct. 2011. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/aricept_ct_10755.pdf

[16] Haute Autorité de Santé, ‘Transparency committee opinion on galantamine’, Oct. 2011. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3146_reminyl_2007_09_27__14_56_33_421.pdf

[17] Haute Autorité de Santé, ‘Transparency committee opinion on rivastigmine’, Oct. 2011. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/exelon_-_ct-5099.pdf

[18] J. S. Birks and J. G. Evans, ‘Rivastigmine for Alzheimer’s disease’, Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 4, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.

[19] S. Matsunaga, T. Kishi, and N. Iwata, ‘Memantine monotherapy for Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis’, PLoS ONE, vol. 10, no. 4, p. e0123289, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123289.

[20] Haute Autorité de Santé, ‘Brief summary of the transparency committee opinion on memantine and cholinesterase inhibitors’, Oct. 2016. Accessed: May 26, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir24/aricept_exelon_reminyl_ebixa_summary.pdf

[21] P. de Linares, ‘Déremboursement des médicaments Anti-Alzheimer : On a oublié les malades à corps de Lewy et les parkinsoniens’, 2018, [Online]. Available: https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2018/07/D%C3%A9remboursement-corps-de-Lewy.pdf

[22] France Alzheimer et Maladies Apparentées, ‘Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer, et après ?’, France Alzheimer. Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-anti-alzheimer-et-apres/

[23] France Alzheimer et Maladies Apparentées, ‘Déremboursement des médicaments dits « anti-Alzheimer » : le Conseil d’Etat saisi !’, France Alzheimer. Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-dits-anti-alzheimer-le-conseil-detat-saisi/

[24] Société Française de Gériatrie et Gérontologie, ‘Communiqué de presse officiel : “Le déremboursement des médicaments contre la Maladie d’Azheimer”’, Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: https://sfgg.org/actualites/communique-de-presse-officiel-le-deremboursement-des-medicaments-contre-la-maladie-dazheimer-juin-2018/

[25] Société Française de Gériatrie et Gérontologie, ‘Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer : la SFGG et plusieurs autres organisations saisissent le Conseil d’État’,

Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: https://sfgg.org/actualites/derembourseement-des-medicaments-anti-alzheimer-la-sfgg-dautres-societes-savantes-et-associations-ont-saisi-le-conseil-detat/

[26] J. Bezin et al., 'The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology', Pharmacoepidemiol Drug Saf, vol. 26, no. 8, pp. 954–962, Aug. 2017, doi: 10.1002/pds.4233.

[27] S. de Germay et al., '[Performing pharmacoepidemiological studies using the French health insurance data warehouse (SNDS): How to translate guidelines into practice]', Therapie, pp. S0040-5957(23)00027–6, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.therap.2023.01.010.

[28] A. Atramont, I. Bourdel-Marchasson, D. Bonnet-Zamponi, I. Tangre, A. Fagot-Campagna, and P. Tuppin, 'Impact of nursing home admission on health care use and disease status elderly dependent people one year before and one year after skilled nursing home admission based on 2012–2013 SNIIRAM data', BMC Health Serv Res, vol. 17, Sep. 2017, doi: 10.1186/s12913-017-2620-6.

[29] M. Wargny, A. Gallini, H. Hanaire, F. Nourhashemi, S. Andrieu, and V. Gardette, 'Diabetes Care and Dementia Among Older Adults: A Nationwide 3-Year Longitudinal Study', J Am Med Dir Assoc, vol. 19, no. 7, pp. 601-606.e2, 2018, doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.006.

[30] A. Gallini et al., 'Clustering 5-Year Multidimensional Health Care Trajectory Patterns in Alzheimer's Disease and Related Syndromes', J Am Med Dir Assoc, vol. 22, no. 7, pp. 1525-1534.e3, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.jamda.2021.01.085.

[31] E. Gombault-Datzenko et al., 'Alzheimer's disease and related syndromes and hospitalization: a nationwide 5-year longitudinal study', Eur. J. Neurol., Apr. 2020, doi: 10.1111/ene.14256.

[32] A. Elyn et al., 'Potential determinants of unfavourable healthcare utilisation trajectories during the last year of life of people with incident Alzheimer Disease or Related Syndromes: a nationwide cohort study using administrative data', Age Ageing, vol. 51, no. 3, p. afac053, Mar. 2022, doi: 10.1093/ageing/afac053.

[33] M. Poncet, V. Gardette, A. Couret, A. Renoux, M. Lapeyre-Mestre, and A. Gallini, 'Benzodiazepine exposure in subjects with incident Alzheimer's disease and related syndromes in France: a longitudinal study 2011-2017', Int Clin Psychopharmacol, vol. 35, no. 5, pp. 270–278, Sep. 2020, doi: 10.1097/YIC.0000000000000312.

[34] A. Couret, A. Gallini, M. Poncet, A. Renoux, M. Lapeyre-Mestre, and V. Gardette, 'Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study', J Am Med Dir Assoc, vol. 21, no. 6, pp. 830–836, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jamda.2020.02.019.

[35] A. Couret, M. Lapeyre-Mestre, E. Gombault-Datzenko, A. Renoux, H. Villars, and V. Gardette, 'Healthcare use patterns before Alzheimer's disease and related diseases identification and future healthcare trajectory', Int J Geriatr Psychiatry, vol. 38, no. 1, p. e5849, Jan. 2023, doi: 10.1002/gps.5849.

[36] G. Rey, E. Jougla, A. Fouillet, and D. Hémon, ‘Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death’, BMC Public Health, vol. 9, p. 33, Jan. 2009, doi: 10.1186/1471-2458-9-33.

[37] Caisse Nationale d’Assurance Maladie (CNAM), ‘Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G7 (années 2012 à 2018)’, Feb. 2020. [Online]. Available: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020_methode-reperage-pathologies_cartographie.pdf

[38] World Health Organization, ‘ATC/DDD Index’. Accessed: Feb. 16, 2023. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

[39] N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, and G. E. Caughey, ‘What is polypharmacy? A systematic review of definitions’, BMC Geriatr, vol. 17, no. 1, p. 230, Oct. 2017, doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

[40] Agency for Healthcare Research and Quality, ‘Quality Indicators’. Accessed: May 26, 2021. [Online]. Available: https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/PQI_TechSpec_ICD10_v2020.aspx

[41] ‘Indicateurs de coordination | Stats ATIH’. Accessed: May 26, 2021. [Online]. Available: https://www.scansante.fr/applications/indicateurs-de-coordination

[42] C. Ben Hassen et al., ‘Ten-Year Trends in Sales of Alzheimer Disease Drugs in France Compared With Sales in Germany, Spain, and the UK’, JAMA Health Forum, vol. 3, no. 8, p. e222253, Aug. 2022, doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.2253.

[43] V. Noël, C. Mouchoux, P. Krolak-Salmon, and T. Novais, ‘Evolution in the dispensation of drugs for Alzheimer’s disease after removal from the list of reimbursable drugs in France’, Journal of the American Geriatrics Society, vol. 69, no. 8, pp. 2350–2352, 2021, doi: 10.1111/jgs.17151.

[44] Y. Li, S. Hai, Y. Zhou, and B. R. Dong, ‘Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions’, Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 3, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD009444.pub3.

[45] J. S. Birks and R. J. Harvey, ‘Donepezil for dementia due to Alzheimer’s disease’, Cochrane Database Syst Rev, vol. 6, p. CD001190, Jun. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.

[46] R. McShane et al., ‘Memantine for dementia’, Cochrane Database Syst Rev, vol. 3, p. CD003154, 20 2019, doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.

[47] J. Zhang, X. Zheng, and Z. Zhao, ‘A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer’s disease’, BMC Neurology, vol. 23, 2023, doi: 10.1186/s12883-023-03191-w.

[48] ‘National Dementia Strategies in France’. Accessed: Sep. 07, 2023. [Online]. Available: https://www.alzheimer-europe.org/policy/national-dementia-strategies/france

[49] N. Rousselot, A. Pariente, Y. Mansiaux, and C. Victorri-Vigneau, ‘Impact of Secured Prescription Implementation for Zolpidem on Hypnotics Use in France: A Time-Series Analysis on National Data’, Ann Fam Med, vol. 18, no. 4, pp. 345–348, Jul. 2020, doi: 10.1370/afm.2556.

[50] Haute Autorité de Santé, ‘Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d’Alzheimer ou à une maladie apparentée’, May 2018. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf

[51] Assurance Maladie, ‘Data professionnels de santé libéraux — Data ameli’. Accessed: Jul. 20, 2023. [Online]. Available: https://data.ameli.fr/pages/data-professionnels-sante-liberaux/

[52] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, ‘American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults’, J Am Geriatr Soc, vol. 67, no. 4, pp. 674–694, Apr. 2019, doi: 10.1111/jgs.15767.

[53] D. Shash et al., ‘Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study’, Alzheimers Dement, vol. 12, no. 5, pp. 604–613, 2016, doi: 10.1016/j.jalz.2015.10.006.

[54] Haute Autorité de Sante, ‘Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ?’, Sep. 2014. [Online]. Available: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf

[55] Haute Autorité de Santé, ‘Cadre référentiel ETP Paerpa Polypathologie – Polymédication’, Sep. 2014. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/cadre_referentiel_etp_paerpa__polypathologie.pdf

[56] A. Fisher, G. Carney, K. Bassett, K. M. Maclure, and C. R. Dormuth, ‘Policy-induced selection bias in pharmacoepidemiology: The example of coverage for Alzheimer’s medications in British Columbia’, Pharmacoepidemiol Drug Saf, vol. 28, no. 8, pp. 1067–1076, Aug. 2019, doi: 10.1002/pds.4804.

[57] M. Herr, J. Ankri, C. Diard, and A. Hiance-Delahaye, ‘Removal of Drugs for Alzheimer’s Disease from the List of Reimbursable Drugs in France: Analysis of Change in Drug Use, Disease Management and Cognition Using the National Alzheimer Data Bank (BNA)’, Drugs Aging, vol. 38, no. 1, pp. 63–74, Jan. 2021, doi: 10.1007/s40266-020-00817-3.

Travail 4 : Recours aux soins avant le repérage de la MAMA et futur parcours de soins favorable

De nombreuses études s'intéressent au recours aux soins avant le repérage de la MAMA. Certaines comparent le recours aux soins avant et après le repérage de la MAMA [118]–[122]. D'autres études comparent le recours aux soins des sujets atteints de MAMA avant le repérage à celui de témoins indemnes de la maladie [118]–[127]. Ces recherches étudient souvent le recours aux soins dans une seule composante (soins ambulatoires ou soins hospitaliers, par exemple) [118], [119], [124], [125], [128]. A ce jour, il n'existe pas d'étude s'intéressant au recours aux soins dans sa globalité (soins ambulatoires, exposition médicamenteuse, dispositifs médicaux, hospitalisations...) avant le repérage de la MAMA et étudiant leur lien avec la qualité du futur parcours de soins (favorable ou non).

Objectifs

L'objectif du quatrième travail de cette thèse était d'**étudier le recours aux soins précédant la date de repérage de la MAMA dans le SNDS et son éventuelle association avec le parcours de soins ultérieur (favorable ou non)**. Cet objectif principal se déclinait en 2 objectifs secondaires :

- Identifier les grandes dimensions du recours aux soins précédant le repérage de la MAMA et en rechercher l'association avec le futur parcours de soins (§4.1) ;
- Etudier les facteurs associés à un futur parcours favorable, notamment concernant le recours aux soins précédant le repérage de la MAMA (§4.2). Nous faisions l'hypothèse, indépendamment des facteurs sociodémographiques, d'une mobilisation du système de soins pré-repérage de la MAMA différente selon le type de parcours ultérieur (favorable ou non).

Méthodes

Ce travail mobilise les résultats d'une précédente étude, l'étude PATH FRA-DEM, menée dans l'équipe de recherche. L'étude PATH FRA-DEM avait pour objectif de décrire le parcours de soins à moyen/long terme, dans une vision globale et multidimensionnelle, parmi les sujets présumés cas incidents de MAMA. Plus précisément, PATH FRA-DEM étudiait, parmi les sujets présumés cas incidents identifiés en 2012 dans la cohorte FRA-DEM, soient plus de 100 000 sujets, les parcours de soins durant une période de 5 années glissantes [101]. Cette étude visait (1) à identifier des clusters de parcours de soins considérés comme similaires, à l'aide de méthodes d'analyses de séquence, puis (2) à faire décrire qualitativement ces clusters par un groupe pluriprofessionnel d'experts (méthode à dire

d'experts) comme souhaitables ('favorables'), ou pas. Les professionnels étaient questionnés non pas sur l'aspect favorable ou non, non pas du pronostic (et de l'issue en terme de statut vital), mais au sens du recours aux soins attendus ou souhaitables considérant les recommandations nationales et internationales. Au total, 60 clusters de parcours de soins ont été identifiés, puis secondairement classés par un groupe pluri-professionnel d'experts en 2 catégories de parcours :

- Parcours favorables (14 clusters)
- Parcours non favorables (46 clusters). Parmi ces 46 clusters, 6 ont été exclus en raison d'une durée de suivi insuffisante (90% des sujets décédés en 1 an).

L'étude PATH FRA-DEM est décrite de façon plus détaillée en Annexe 8.

En termes de méthode pour ce 4ème travail, nous avons mobilisé les données de l'étude PATH FRA-DEM, à savoir les sujets présumés cas incidents 2012 de la cohorte FRA-DEM. Leur recours aux soins pré-repérage était étudié durant une période d'un an, dans l'intervalle entre 18 mois à 6 mois avant la date index. Une censure de 6 mois avant le repérage était appliquée considérant le fait que la date de repérage d'une pathologie dans le SNDS coïncide rarement avec la date réelle de diagnostic (généralement postérieure à la date de diagnostic, de plusieurs semaines ou mois). Au vu de la remontée dans l'historique des données, allant jusqu'à 18 mois avant la date index, et sachant que les données de la cohorte FRA-DEM 2012 n'étant pas accessibles avant le 1er janvier 2011, nous avons restreint la population d'étude aux seuls sujets incidents MAMA identifiés au cours du 2nd semestre 2012. Le design de l'étude est décrit dans la Figure 31.

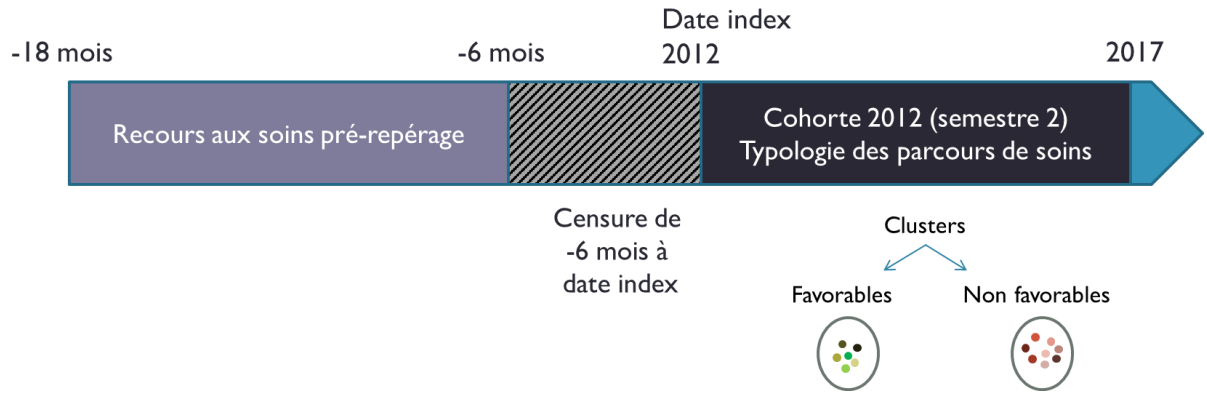


Figure 31 : Design de l'étude du recours aux soins avant le repérage

Les analyses ont été réalisées parmi les sujets de 65 ans et plus résidant en France continentale. Dans un second temps une analyse régionale a été conduite pour l'ARS, parmi les sujets de 65 ans et plus résidant en Occitanie.

1. Dimensions de recours aux soins avant le repérage de la MAMA

Méthodes

Nous avons réalisé une méthode descriptive de type **Analyse des Correspondances Multiples** (ACM) pour chaque classe d'âge (65-74 ans, 75-84 ans, 85 ans et plus) afin d'identifier des profils de recours aux soins des sujets avant le repérage de leur MAMA. Cette méthode permet d'identifier des dimensions caractérisant le recours aux soins. Ces dimensions de recours aux soins ont été construites à partir de variables dites 'actives' qui reflètent le recours aux soins avant le repérage (soins de ville, soins hospitaliers, remboursement de médicaments, dispositifs médicaux). La construction et la catégorisation de ces variables sont détaillées dans l'article publié (partie Methods et Supplementary table 1 (Annexe 9)). Des variables dites 'supplémentaires' (données sociodémographiques, nombre de comorbidités, futur parcours favorable) ont été considérées pour aider à l'interprétation des dimensions.

Nous avons utilisé différents critères pour retenir le nombre de dimensions à interpréter dans chaque classe d'âge :

- Critère du coude (à partir du graphique représentant le pourcentage d'inertie expliquée dans chaque dimension)
- Critère de Kaiser (on garde les dimensions avec une inertie > 1/p ; où p est le nombre total de catégories de variables)
- Critère de la différence des différences (inertie)
- Capacité à interpréter la dimension

Le très grand nombre de variables et de catégories à l'intérieur de ces variables nous a conduit à interpréter les dimensions en sélectionnant les 10 variables les plus contributives à chaque dimension. L'interprétation des dimensions a été réalisée en considérant :

- La contribution des variables
- Le R^2 (pourcentage de variabilité inter-sujets expliquée)
- Le cos^2 (qualité de représentation des variables)
- Les coordonnées des catégories des variables sur la dimension

Résultats

Cette étude nous a permis d'identifier 4 dimensions de recours aux soins dans chaque classe d'âge étudiée. Plusieurs dimensions pouvaient suggérer une errance médicale avant le repérage de la MAMA, pouvant impacter la qualité du futur parcours de soins. Ce travail souligne l'importance d'une identification précoce de la MAMA et d'une coordination des soins en amont du diagnostic d'une maladie chronique.

Les analyses réalisées sur les sujets de 65 ans et plus résidant en Occitanie sont présentées en Annexe 10.

2. Facteurs associés à un futur parcours de soins favorable

Méthodes

Une fois la nature des grandes typologies de recours aux soins pré repérage identifiée, nous souhaitions, dans un second temps, et dans une approche plus analytique, **étudier les facteurs associés à un futur parcours de soins favorable, notamment le rôle de ce recours aux soins pré-repérage de la MAMA**. L'offre de soins en France, et plus particulièrement celle de la population âgée, étant organisée au niveau départemental par les Conseils Départementaux et les Agences Régionales de Santé (délégations départementales) nous avons choisi de tenir compte d'éventuelles particularités départementales en analysant les données à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié multiniveau, avec un niveau départemental et un niveau individuel. Les facteurs étudiés au niveau individuel reposaient sur des données sociodémographiques, le nombre de comorbidités et de recours aux soins avant le repérage de la MAMA.

Résultats

Des facteurs de recours aux soins associés au futur parcours de soins favorable étaient communs aux 3 classes d'âge. Globalement, un recours à des soins préventifs et de spécialistes augmentait la probabilité de futur parcours de soins favorable alors que des recours aux soins évoquant un état de santé dégradé ou de l'errance médicale diminuaient cette probabilité. Des spécificités apparaissaient également par classe d'âge. La mise en œuvre d'interventions visant à améliorer « l'empowerment » des sujets en amont de l'apparition de la maladie pourrait améliorer leur suivi médical et ainsi le futur parcours de soins après un repérage de MAMA.

Ces analyses multiniveaux, confirmaient des différences départementales dans la probabilité de futur parcours de soins favorable. Ces différences n'étant pas présentées plus

en détail dans le manuscrit soumis, les voici résumées sous format de cartographies départementales. Dans la classe d'âge des sujets de 65-74 ans, les sujets résidant à Paris (département 75) avaient une probabilité significativement plus faible d'avoir un futur parcours de soins favorable. La Figure 32 et la Figure 33 présentent les cartes des départements avec une différence significative dans la probabilité de futur parcours de soins favorable pour les classes d'âge des sujets de 75-84 ans et de 85 ans et plus respectivement.

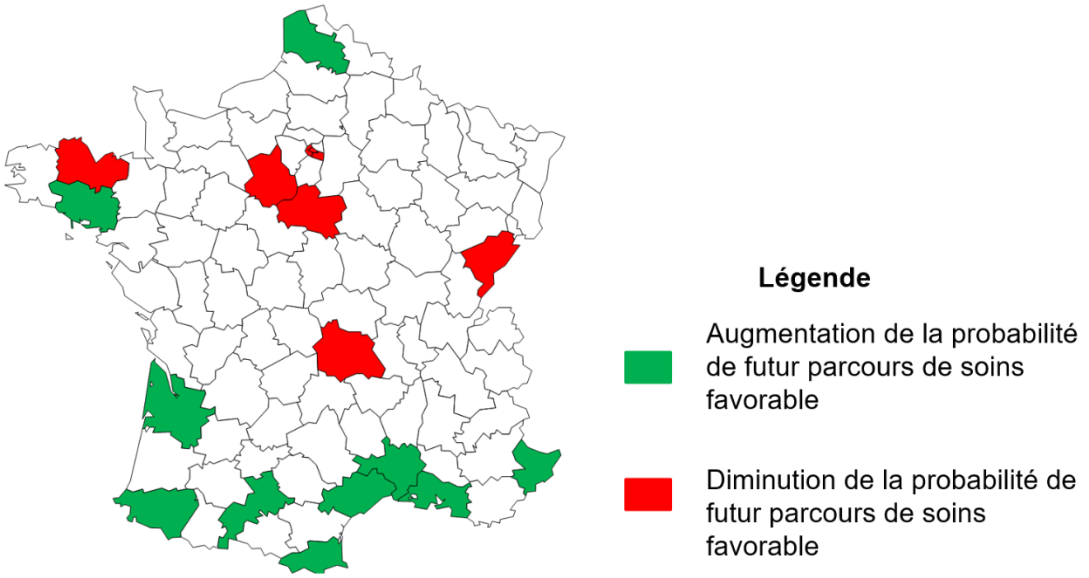


Figure 32 : Carte des départements présentant une probabilité significativement différente de futur parcours de soins favorable pour la classe d'âge des sujets de 75-84 ans (n=16,441 sujets)

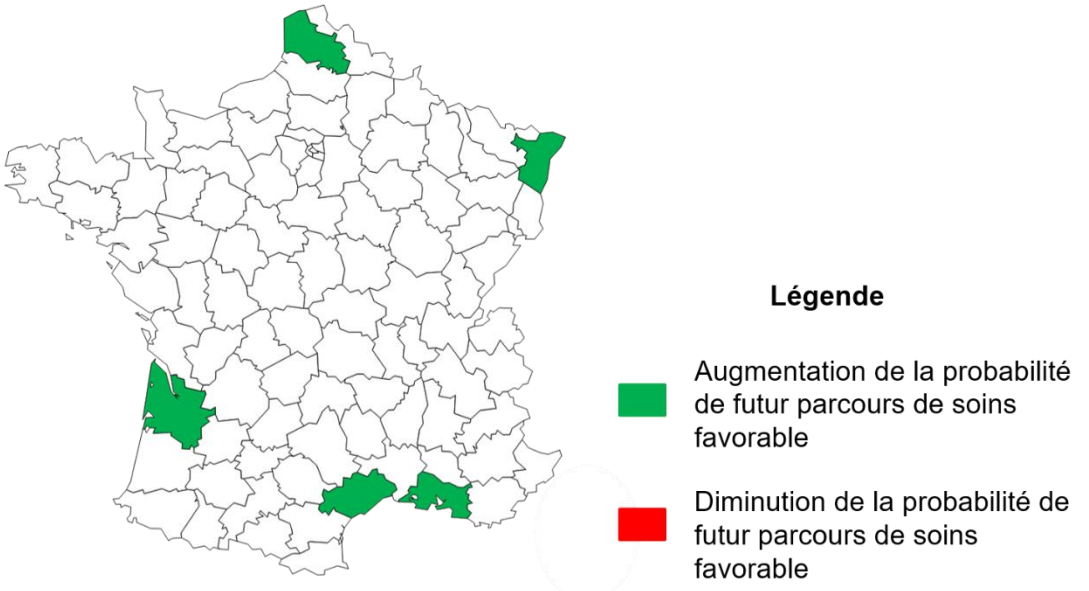


Figure 33 : Carte des départements présentant une probabilité significativement différente de futur parcours de soins favorable pour la classe d'âge des sujets de 85 ans et plus (n=15,785 sujets)

3. Discussion des deux études sur le recours aux soins avant le repérage et le futur parcours de soins favorable

Nous avons étudié le recours aux soins avant le repérage de la MAMA et la qualité du futur parcours de soins (favorable ou non). Pour cela, nous avons conduit 2 études : une première, **à visée descriptive**, pour identifier des dimensions de recours aux soins avant le repérage ; et une deuxième, **à visée analytique**, pour identifier des facteurs, notamment de recours aux soins avant le repérage, associés à un futur parcours de soins favorable. La première étude nous a permis d'identifier des dimensions de recours aux soins en réalisant une ACM par classe d'âge. Ainsi, nous avons identifié 4 dimensions de recours aux soins dans chaque classe d'âge. Deux interprétations de dimensions étaient communes aux 3 classes d'âge : l'**intensité du recours aux soins** et la **dépendance fonctionnelle**. Cependant, leur ordre changeait selon la classe d'âge, suggérant un poids différent de certaines parties du recours aux soins sur le recours aux soins avant le repérage de la MAMA. Ensuite, dans les classes d'âge des 65-74 et des 75-84 ans, nous avons identifié une dimension de recours aux soins reflétant la **présence de troubles psychiatriques ou de troubles psycho-comportementaux avant le repérage**, opposée au futur parcours de soins favorable, suggérant un possible retard diagnostique menant à un futur parcours de soins erratique chez ces sujets avec une présentation psycho-comportementale ou des antécédents psychiatriques, suggérant une stigmatisation de ces patients. Dans la classe d'âge des sujets de 65-74 ans, une dernière dimension interprétée comme reflétant **l'intensité de la dépendance et des troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux** semblait en ligne avec les présentations cliniques particulières de cette classe d'âge. Dans la classe d'âge des sujets de 85 ans et plus, l'aspect positif d'un **maintien du suivi médical** ressortait au travers de 2 dimensions, en opposition au fatalisme dont peuvent parfois faire preuve les professionnels de santé, l'entourage ou les patients eux-mêmes face à la maladie dans ces tranches d'âge.

Dans la deuxième étude de cette partie de la thèse, nous avons identifié des facteurs associés à un futur parcours de soins favorable, notamment des facteurs de recours aux soins avant le repérage. Nous avons réalisé des analyses multiniveaux prenant en compte l'organisation des soins au niveau départemental en France métropolitaine. Nous avons identifié des **différences départementales** significatives dans la probabilité de futur parcours de soins favorable. Les départements de France métropolitaine se différencient par plusieurs aspects : leur densité de population (allant de 15 habitants/km² en Lozère à 20 720 habitants/km² à Paris en 2018, d'après l'Insee), leur démographie (allant de 13.4% de personnes de plus de 65 ans dans le Val-d'Oise à 29.9% dans la Creuse en 2018, d'après

l'Insee). De plus, l'accès aux soins est également très différent selon les départements. La densité médicale varie de 58 médecins généralistes pour 100 000 habitants en Seine-Saint-Denis à 115 dans les Hautes-Alpes (en 2011) [110], avec des dépassements d'honoraires pouvant aller de 10% des tarifs conventionnels dans le Cantal à 115% à Paris [91]. Une récente étude publiée par l'Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé) montre que l'offre médico-sociale des départements et le financement de l'APA (décidé à l'échelle départementale) sont liés à la capacité des départements à réduire les hospitalisations et favoriser la prise en charge en ville des sujets atteints de MAMA [129]. Ces différences départementales sont en faveur d'une **nécessité de politiques de santé de proximité** pour s'adapter aux spécificités de chaque département, notamment concernant l'organisation de la filière gériatrique et la permanence des soins. L'effet significatif du département de résidence sur la probabilité de futur parcours de soins favorable était tout de même très marginal comparativement aux facteurs individuels identifiés. L'**institutionnalisation avant le repérage** était très fortement associée à une diminution de la probabilité de futur parcours de soins favorable, suggérant un réseau d'aidants réduit que l'institutionnalisation ne permet pas d'effacer et qui ne permet pas un maintien à domicile, ou un retard diagnostique. De plus, une piste d'amélioration serait de promouvoir la prévention secondaire, voire tertiaire, de la perte d'autonomie en EHPAD afin de réduire le poids de la dépendance sur l'accès aux soins. Un nombre important de **comorbidités** était également fortement associé à une diminution de la probabilité de futur parcours de soins favorable [130], certaines pathologies concurrentes pouvant retarder le diagnostic de MAMA ou demandant une prise en charge prioritaire [97], [131]. Des recours aux soins avant le repérage augmentaient la probabilité de futur parcours de soins favorable, parmi lesquels le **recours à des soins de prévention et à des consultations avec des** spécialistes (particulièrement pour les sujets de 85 ans et plus). Au contraire, des recours aux soins avant le repérage évoquant une **errance médicale** ou un **état de santé dégradé** diminuaient la probabilité de futur parcours de soins, parmi lesquels les **soins hospitaliers non programmés** (chez les sujets de 75-84 ans) [126], [132]. Tous ces éléments mettaient en évidence la **nécessité d'une prise en charge coordonnée et pluridisciplinaire**, y compris avant le repérage de la MAMA, afin d'améliorer le suivi médical de ces sujets et ainsi leur futur parcours de soins. Cette prise en charge coordonnée repose sur la prescription de soins par des professionnels de santé, souvent le médecin généraliste, mais aussi sur l'implémentation de ces soins par le sujet et la disponibilité de ces services. Il paraît donc important d'améliorer la littératie en santé et les connaissances en promotion de la santé des sujets, ainsi que de faciliter l'accès aux soins.

Valorisation scientifique

1. Dimensions de recours aux soins avant le repérage de la MAMA

Le travail d'identification de dimensions de recours aux soins avant le repérage a fait l'objet d'une publication dans le journal **International Journal of Geriatric Psychiatry** (journal de rang C, IF 2022 = 4,0 et IF à 5 ans = 4,1).

Couret A, Lapeyre-Mestre M, Gombault-Datzenko E, Renoux A, Villars H, Gardette V. Healthcare use patterns before Alzheimer's disease and related diseases identification and future healthcare trajectory. Int J Geriatr Psychiatry. 2023 Jan;38(1):e5849. doi: 10.1002/gps.5849. PMID: 36457190.

Les tableaux supplémentaires de cet article sont présentés en Annexe 11.

2. Facteurs associés à un futur parcours de soins favorable

Le travail d'identification de facteurs associés à un futur parcours de soins favorable a fait l'objet de 2 communications :

- Une communication affichée lors du European Geriatric Medicine Society congress (EuGMS congress) le 28 septembre 2022.

Couret A, Lapeyre-Mestre M, Gombault-Datzenko E, Renoux A, Villars H, Gardette V. Healthcare use before Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) identification and future Healthcare Trajectory – EuGMS congress – Londres 2022

- Une communication orale a également été réalisée lors du congrès EPICLIN (EPIdémiologie CLINique) le 12 mai 2023 à Nancy.

Couret A, Lapeyre-Mestre M, Gombault-Datzenko E, Renoux A, Villars H, Gardette V. Quels facteurs précédant le repérage de la démence impactent le futur parcours de soins ? – congrès EPICLIN – Nancy 2023

Un manuscrit présentant ces résultats a été accepté pour publication dans la revue **BMC Geriatrics** (journal de rang B, IF 2022 = 4.1, IF à 5 ans = 4.9). Les tableaux supplémentaires sont présentés en Annexe 12.

Check for updates

Received: 10 May 2022 | Accepted: 18 November 2022

DOI: 10.1002/gps.5849

RESEARCH ARTICLE

International Journal of Geriatric Psychiatry WILEY

Healthcare use patterns before Alzheimer's disease and related diseases identification and future healthcare trajectory

Anaïs Couret[1,2] | Maryse Lapeyre-Mestre[3,4] | Eugénie Gombault-Datzenko[5] | Axel Renoux[6] | Hélène Villars[2,7] | Virginie Gardette[2,8]

[1]Agence Régionale de Santé Occitanie, Toulouse, France

[2]Maintain Aging Research Team, CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

[3]Department of Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

[4]Centre D'Investigation Clinique 1436, Team PEPSS "Pharmacologie En Population CohorteS et BiobanqueS", Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Inserm, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

[5]Department of Medical Information (DIM), Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

[6]Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

[7]Geriatric Department, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

[8]Department of Epidemiology and Public Health, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Correspondence
Anaïs Couret, Faculté de médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.
Email: anais.couret1@univ-tlse3.fr

Funding information
Agence Nationale de la Recherche et de la Technologie

Abstract

Objectives: A frequent late Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) identification is described and may induce erratic health resource use. We aimed to describe healthcare use patterns preceding ADRD identification.

Methods: We studied persons aged 65 or older, identified with incident ADRD in 2012 in the French health insurance database. Healthcare use covering a wide range of care in ambulatory and hospital settings during the period ranging from 18 to six months before ADRD identification was studied. The main dimensions of healthcare use patterns before ADRD identification were investigated in three age groups (65–74, 75–84, ≥85) through a multiple correspondence analysis. These dimensions were secondarily interpreted according to the 5-year healthcare trajectory following ADRD identification, qualified as favorable (or not) by experts in the field.

Results: This research studied 36,990 subjects. Four dimensions raised in each age group. Two dimensions' interpretations were retrieved in all age groups: intensity of healthcare use, functional dependency. However, their rank differed along with the qualification of the future healthcare trajectory. Some specificities appeared in some age group. In the 65–74 and 75–84 years groups, there were dimensions reflecting healthcare use related to psychiatric or psycho-behavioral disorders. In the ≥85 group, two dimensions reflected dependency related to other comorbidities, and organised medical follow-up.

Conclusion: Several dimensions emerged in line with erratic trajectories before ADRD identification. They underlined the need for actions towards ADRD identification.

KEYWORDS
Alzheimer, dementia, healthcare use

Key points

- 65–74 or 75–84-year subjects were more likely to have healthcare use reflecting the presence of psychiatric disorders or behavioral and psychological symptoms of dementia before ADRD identification than those 85 years and older

 © 2022 John Wiley & Sons Ltd.

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [07/12/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

- Healthcare use coordination and quality before ADRD identification seemed to influence the favorability of the future healthcare trajectory
- This study underlined the need of a timely ADRD diagnosis for a favorable future healthcare trajectory

1 | INTRODUCTION

Worldwide, 50 million subjects are suffering from Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD).[1,2] ADRD symptoms consist in progressive cognitive decline and functional impairment, with potential behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD),[3] requiring coordination between various healthcare providers from primary and secondary care, hospital and social care,[4–6] in addition to informal caregiving provided by relatives. A frequent late ADRD diagnosis is described[7,8] which may induce erratic healthcare trajectory,[9] sometimes due to a lack of regular and coordinated ambulatory care. If literature described healthcare use before ADRD identification, it mostly focused on a portion of healthcare use[10–17] (i.e. primary care, emergency room visits, hospitalization, home care). To our knowledge, no study had adopted an overall perspective of healthcare use. Moreover, no study confronted, with such wide approach, the healthcare use before ADRD identification and a long-term healthcare trajectory after ADRD. Some studies described healthcare use before and after ADRD identification, however none confronted healthcare use in these two periods.[13,14,16–18] Therefore, the extent to which some patterns of healthcare use preceding ADRD may be more prone to further favorable healthcare trajectories is unknown. In a previous study, we described 5-year overall perspective of healthcare trajectories of subjects with ADRD and categorized as favorable or not.[19] Therefore, the present study aimed at describing patterns of healthcare use before ADRD identification. Secondarily, these patterns were studied, considering the future healthcare trajectory (favorable or not). Our hypotheses were that patterns of healthcare use (1) reflecting a various and regular healthcare use (including preventive care) before ADRD identification would also be those reflecting a favorable future healthcare trajectory and (2) patterns reflecting the presence of concurrent comorbidities (neglect of ADRD care for these comorbidities) along with patterns of erratic healthcare use (hospital and emergency care) would be those not reflecting a favorable future healthcare trajectory.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Data source

The FRA-DEM cohort, which received approval from the French data protection authority (authorization n°1631786-DE-2013-037), aims to study healthcare use of ADRD incident subjects since 2011. This cohort includes all subjects newly identified for ADRD since 2011 in the French healthcare data system "Système National de Données de Santé" (SNDS). The French healthcare system covers the whole French population. SNDS contains all reimbursed healthcare use: ambulatory care, drug dispensing, hospital discharges (including diseases diagnosis). Long-term diseases (LTD), allowing full coverage for healthcare related to expensive chronic condition and granting a bonus for the doctor (40€/patient/year), are also provided through LTD registry (i.e., medically confirmed chronic conditions, coded according to the ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th version). Nursing home (NH) stays are available through RESID-EHPAD database.[20] ADRD was identified by ADRD LTD registration, hospital diagnoses (ICD-10 codes: "F00-F03", "G30", "G31" except "G31.2" and "G31.8") or at least two reimbursements for anticholinesterase inhibitors or memantine.[19,21] The index date was defined as the first date of ADRD identification. Before index date, a 5-year period free of ADRD criteria was necessary to define incident ADRD.

2.2 | Population and study design

A previous study conducted in the FRA-DEM cohort focused on 5-year healthcare trajectory of most subjects with incident ADRD aged 65 years or more in 2012. The results of this study (PATH FRA-DEM study) have been published elsewhere.[19] Briefly, these subjects, stratified in age groups (65–74, 75–84, 85 and older), were clustered in similar 5-year healthcare trajectories after ADRD identification based on their reimbursement for ambulatory visits, drug dispensing, hospitalization, NH stays. These clusters were secondarily qualified as favorable or not by a multidisciplinary experts' panel (general practitioners (GP), nurses, neurologists, geriatricians) regarding the extent to which various healthcare services were used (ambulatory and hospital settings, drug dispensing, institutionalization), as well as their longitudinal trend. This qualification process has been published elsewere.[19]

The present cross-sectional study focused on the 1-year healthcare use before ADRD identification (ranging from 18 to six months before ADRD identification in the SNDS) (Figure 1). Regarding available data (data extracted from January 2011), we considered for this analysis subjects identified with incident ADRD during the second semester of 2012.

2.3 | Multiple correspondence analysis (MCA)

Multiple correspondence analysis (MCA), a descriptive method used to analyse the pattern of relationships of several categorical dependent variables,[22] was chosen to disentangle dimensions of healthcare use, in order to characterize subjects according to their healthcare use patterns. These dimensions were based on healthcare use

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse 1a Paul Sabatier, Wiley Online Library on [07/12/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

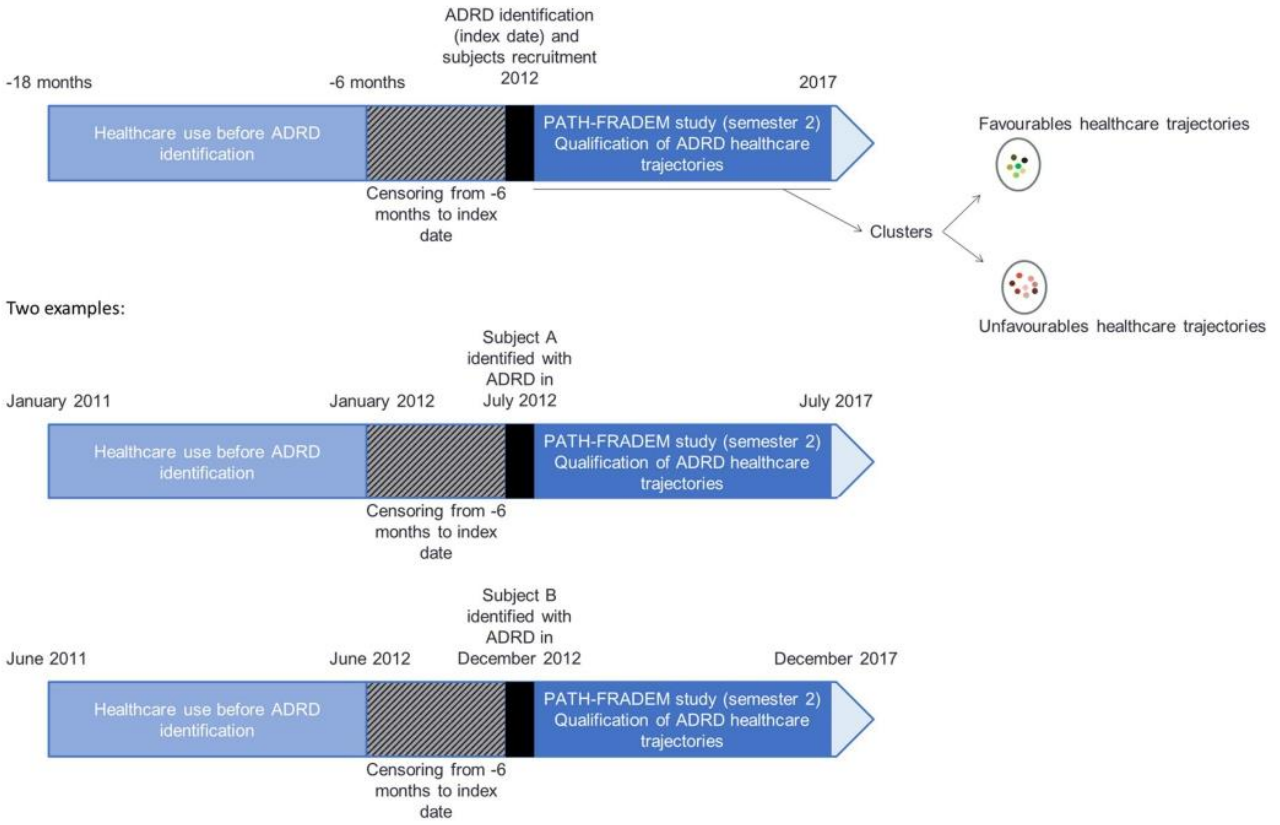


FIGURE 1 Study design with two examples (subject A and subject B).

preceding ADRD identification. A MCA was performed for each age group (65–74, 75–84, 85 and older), considering expected differences in healthcare resource use.

The different dimensions were built on several active variables reflecting the reimbursed healthcare use during the 1-year period ([−18;−6] months) before ADRD identification. Details on this variables' construction and categorization are available in Supplementary Table S1.

Visits or transportation in ambulatory setting

- number of GP consultations
- number of ambulatory nursing care
- number of physiotherapy sessions
- use of various outpatient specialist consultations: cardiology, surgery, neurology, psychiatry, other medical specialties, visits to specialists with a frequent preventive approach
- use of rheumatology/dermatology/ENT consultation (ear, nose and throat specialist): these specialties were combined because subjects using them usually have a medical problem that is not life threatening but often inconvenient.
- use of imaging act
- use of preventive care
- use of consultations with allied health professionals
- number of outpatient consultations in hospital care
- use of medical transportation

Ambulatory drug exposure

- antipsychotic,
- antidepressant,
- anxiolytic,
- z-drug,
- thymoregulator,
- analgesic,
- number of drugs,[23] we used the highest value obtained during a quarter;
- number of potentially inappropriate medications using the European Union (7)-PIM list.[24]

Medical devices

Which were considered as proxy for mobility and autonomy aids through five different variables: cane, medical walker or wheelchair, anti-bedsore cushion or mattress, patient lift or medical bed, nutritional supplement.

Hospitalization

- short hospitalization
- cumulated duration of full hospitalization stays
- functional surgery (defined as cataract, total hip replacement, total knee replacement)
- unplanned hospitalization

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

- emergency room visit without hospitalization
- potentially avoidable hospitalization according to the Agency for Healthcare Research and Quality Prevention Quality Indicators[25,26]
- hospitalization for neuropsychiatric disorder

The interpretation of the different dimensions was done with the help of « supplementary variables » in the MCA. These variables referred to:

- sociodemographics (sex, age, deprivation index,[27] department of residence, rural or urban type of the place of stay (municipality))
- health status (number of comorbidities as of December 31, 2012[28])
- Future 5-year healthcare trajectory considered as favorable (or not) by an expert panel
- when appropriate, NH characteristics: (1) living in a NH with an internal pharmacy (drug exposure is not measurable in the SNDS in that case[20]); (2) living in long-term care unit or a NH with global budget payment system (some care (GP consultations, nursing care, physiotherapy sessions) are not measurable in the SNDS in that case[20])

2.4 | Statistical analyses

The elbow, Kaiser and difference in differences criteria were used to identify the number of dimensions to be kept in the MCA, with an attention to their interpretability. We studied the dimensions' contributions and R^2 (percentage of explained inter-subjects' variability) to interpret those dimensions. Given the high number of variables included in the analysis, and in order to facilitate the interpretation, we chose to select the 10 most contributing active variables using the R^2 for each dimension. We confronted each dimension with the future ADRD healthcare trajectory (favorable or not). A significant R^2 for future ADRD trajectory led us to represent this variable on the relevant side of the dimension (underlined variable in figures.

Some clusters could not be categorised with certainty by the experts as favorable or not,[19] thus they were removed in sensitivity analyses leading to the exclusion of 845, 4372 and 2617 subjects in the 65–74, 75–84 and 85 and older groups respectively.

3 | RESULTS

Four relevant dimensions were identified in each age group. The cumulative inertias of these four dimensions were 24.04%, 22.23% and 21.61% for the 65–74, 75–84 and 85 and older groups respectively. Results including variables categories' contribution, R^2 and cos^2 (quality of representation) are presented for each dimension by age group in Supplementary Table S2 (65–74 years), S3 (75–84 years) and S4 (≥85 years).

The dimensions' interpretations are summarized in Table 1. There were similarities in the interpretation of the dimensions between age groups (intensity of healthcare use, healthcare use related to functional dependency) but their rank of appearance differed.

In the 65–74 years group (n = 4764, Figure 2), the first dimension was interpreted as reflecting the intensity of healthcare use (figure 2.1). A great intensity of healthcare use appeared opposed to favorable future healthcare trajectories. In the second dimension (figure 2.2), the reimbursement of medical devices for mobility and autonomy aids (patient lift or medical bed, anti-bedsore cushion or

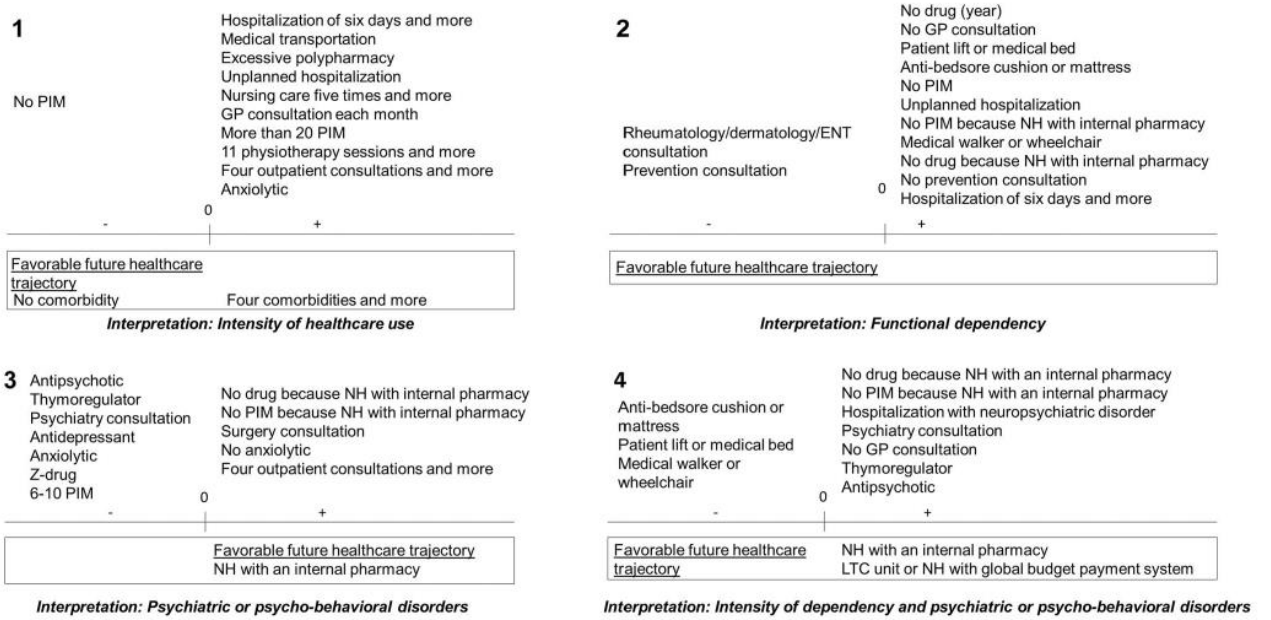
TABLE 1 Summary of Multiple correspondence analysis (MCA) results

	65-74 years (n=4,764)	75-84 years (n=16,441)	85 years and older (n=15,785)
Number of dimensions and cumulative inertia	4 dimensions Cumulative inertia = 24.02%	4 dimensions Cumulative inertia = 22.23%	4 dimensions Cumulative inertia = 21.61%
Dimension 1	Intensity of healthcare use	Intensity of healthcare use	Intensity of healthcare use
Dimension 2	Functional dependency	Functional dependency	Functional dependency
Dimension 3	Psychiatric disorders or BPSD	Intensity of functional dependency	Intensity of functional dependency
Dimension 4	Intensity of dependency and psychiatric disorders or BPSD	Psychiatric disorders or BPSD	Regular and organized medical follow-up

Note: Font color according to the favorable healthcare trajectory towards dimension's interpretation: green if a favorable future ADRD healthcare trajectory was on the same side of the dimension as the dimension's interpretation; red if not; or black if the R^2 of the favorability of the future ADRD healthcare trajectory was not significant.

Abbreviation: BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia.

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License



In each figure, the axis represents the dimension. The categories of the most contributing active variables are represented above the axis and according to the sign of their coordinates in the dimension. Categories are classified according to their contributivity to the dimension with the most contributives categories on top.
In the frame below the axis, supplementary categories of the variables with a significant R^2 are represented in order to help with the interpretation.
For example, in Figure 2.1, being hospitalized six days and more during the year has a positive coordinate on the dimension 1 and a great contributivity while being exposed to anxiolytic is less contributive. Interpretation of each dimension is presented below each figure.

GP: General Practitioner; PIM: Potentially Inappropriate Medication; NH: Nursing Home; LTC: Long Term Care; ENT consultation: Ear Nose and Throat: consultation

FIGURE 2 Multiple correspondence analysis (MCA) results of healthcare use of the 65–74 years group (n = 4764) for each dimension. 1: dimension 1; 2: dimension 2; 3: dimension 3; 4: dimension 4.

mattress, medical walker or wheelchair) appeared opposed to favorable future healthcare trajectories, whereas the use of rheumatology/dermatology/ENT consultation and prevention consultation appeared alongside favorable future healthcare trajectories. This led us to interpret this dimension as describing functional dependency. The third dimension highlighted the healthcare use related to the presence of psychiatric or psycho-behavioral disorders, without significant R^2 for the favorable future healthcare trajectory (figure 2.3). The fourth dimension was interpreted as the healthcare use related to the intensity of dependency and psychiatric or psycho-behavioral disorders (figure 2.4), opposed to favorable future healthcare trajectories.

In the 75–84 years group (n = 16,441, Figure 3), the first dimension consistently reflected the intensity of healthcare use (figure 3.1), with similar interpretations concerning future healthcare trajectory for this dimension (a great intensity of healthcare use opposed to favorable future healthcare trajectories). Again, the second dimension opposed healthcare use related to functional dependency (figure 3.2) to favorable future healthcare trajectories. The third dimension highlighted the healthcare use related to high level of dependency (subjects living in NH), opposed to favorable future healthcare trajectories (figure 3.3). Finally, the fourth dimension, as for the third dimension in the youngest group, opposed healthcare use related to the presence of psychiatric or psycho-behavioral disorders (figure 3.4) to favorable future healthcare trajectories.

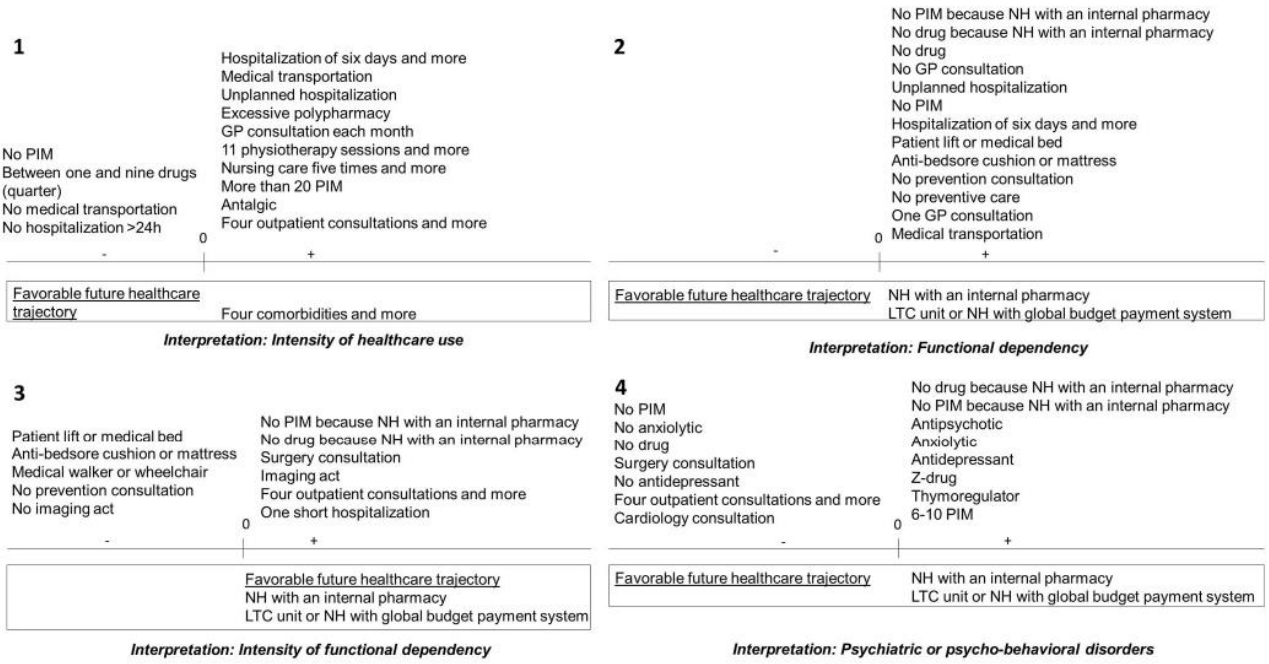
In the 85 and older group (n = 15,785, Figure 4), despite the first dimension still reflecting the intensity of healthcare use (figure 4.1), it appeared for this age group alongside favorable future healthcare trajectories. The second dimension highlighted healthcare use related to functional dependency (figure 4.2), opposed to favorable future healthcare trajectories, as for the two other age groups. The third dimension presented a healthcare use related to intensity of functional dependency (figure 4.3). A high intensity of functional dependency appeared alongside favorable future healthcare trajectories. Finally, the fourth dimension highlighted a new interpretation, which we qualified as a regular and organised medical follow-up including functional care (figure 4.4), alongside favorable future healthcare trajectories.

The results of the sensitivity analyses yielded stable interpretations of the dimensions, except for one dimension in the 75–84 years group.

4 | DISCUSSION

This study is the first one to describe patterns of healthcare use before ADRD identification with an overall perspective of the healthcare use (hospital and non-hospital care, drugs exposure, medical devices, institutionalization). To the best of our knowledge, all these aspects of healthcare use were either not previously considered together,[10,11,13,14,29] or not studied using MCA.[12,15–18,30]

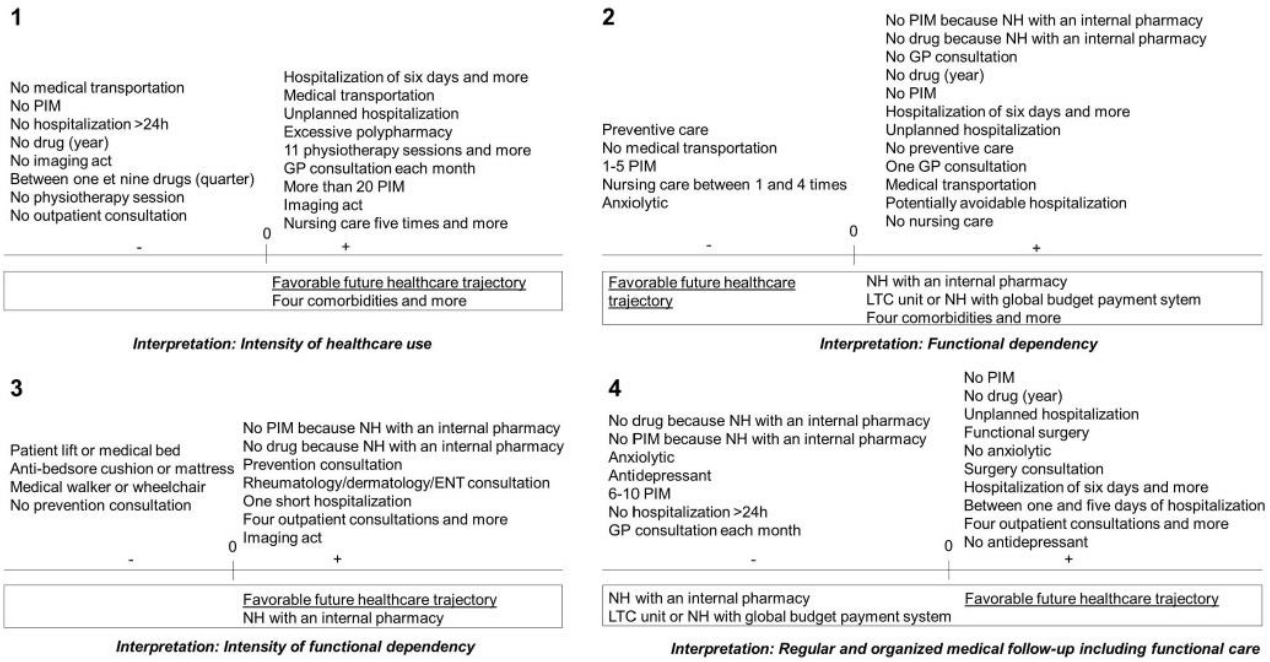
10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse 1 Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License



In each figure, the axis represents the dimension. The categories of the most contributing active variables are represented above the axis and according to the sign of their coordinates in the dimension. Categories are classified according to their contributivity to the dimension with the most contributives categories on top.
In the frame below the axis, supplementary categories of the variables with a significant R^2 are represented in order to help with the interpretation.
For example, in Figure 3.1, being hospitalized six days and more during the year has a positive coordinate on the dimension 1 and a great contributivity while having at least 4 outpatient consultations is less contributive.
Interpretation of each dimension is presented below each figure.

PIM: Potentielly Inappropriate Medication; GP: General Practitioner; NH: Nursing Home; LTC: Long Term Care

FIGURE 3 Multiple correspondence analysis (MCA) results of healthcare use of the 75–84 years group (n = 16,441) for each dimension. 1: dimension 1; 2: dimension 2; 3: dimension 3; 4: dimension 4.



In each figure, the axis represents the dimension. The categories of the most contributing active variables are represented above the axis and according to the sign of their coordinates in the dimension. Categories are classified according to their contributivity to the dimension with the most contributives categories on top.
In the frame below the axis, supplementary categories of the variables with a significant R^2 are represented in order to help with the interpretation.
For example, in Figure 4.1, being hospitalized six days and more during the year has a positive coordinate on the dimension 1 and a great contributivity while using nursing care 5 times and more is less contributive.
Interpretation of each dimension is presented below each figure.

PIM: Potentially Inappropriate Medication; GP: General Practitioner; NH: Nursing Home; LTC: Long Term Care; ENT consultation: Ear Nose and Throat consultation

FIGURE 4 Multiple correspondence analysis (MCA) results of healthcare use of the 85 and older group (n = 15,785) for each dimension. 1: dimension 1; 2: dimension 2; 3: dimension 3; 4: dimension 4.

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

We found some researches studying only a portion of healthcare use using MCA but conducted in populations different from ours.[31–35] Overall, studies describing healthcare use before and after ADRD identification showed an increased healthcare use before ADRD identification followed by an increased,[16,18] decreased[13,14] or stable[17] healthcare use after ADRD identification. If studies investigated healthcare trajectories before, after, or before and after an incident ADRD diagnosis, to our knowledge, none studied the association between healthcare use before ADRD diagnosis and future favorable healthcare trajectories after ADRD diagnosis.

There were similarities in the dimensions' interpretations across age groups: intensity of healthcare use, healthcare use related to functional dependency. Besides, a dimension interpreted as related to psychiatric symptoms was identified in the two youngest age groups. In the same way, intensity of functional dependency was identified as the third dimension in the 75–84 years and 85 and older groups. Some of these dimensions (dependency, psychiatric dimensions) might suggest a lack of ADRD symptoms identification or the presence of ADRD prodromes, in line with the natural course of the disease and the literature.[36,37] However, the rank of these dimensions differed according to the age group, which meant that some parts of healthcare use had a greater weight than others on the healthcare use before ADRD identification. We highlighted specificities in the healthcare use of the youngest age group with two dimensions (dimensions three and four) reflecting a healthcare use related to psychiatric disorders or possible BPSD, in line with the frequent presentation of ADRD in the 65–74 group, in which psychiatric symptoms may predominate, and ADRD identification may be delayed, with frequent erratic trajectories.[9]

This study is the first to confront the main dimensions of healthcare use before ADRD identification with the favorable healthcare trajectory in the 5 years following ADRD identification. Overall, future favorable ADRD healthcare trajectories were opposed to healthcare use related to functional dependency in the three age groups. Some leads could explain this phenomenon: functional dependency (related or not to ADRD) may be a barrier to access care or health services after ADRD identification, if the patient lived alone at home or with limited caregiving, in particular. On the contrary, the intensity of functional dependency, such as institutionalization, appeared alongside future favorable healthcare trajectories. Institutionalization may enhance timely diagnosis through better medical follow-up and monitoring of ADRD prodromes. A second hypothesis may be that institutionalization may increase the likelihood of ADRD identification in our database, with incentive to declare LTD or anti-dementia drugs for patients referred by their GP because of ADRD prodromes.

Dimensions reflecting the presence of psychiatric disorders or BPSD among the 65–74 and 75–84 years groups were opposed to favorable future healthcare trajectories. Our data did not allow us to differentiate BPSD from psychiatric disorders. Those dimensions could reflect ADRD prodromes[38] suggesting a delay in diagnosis leading to some uncertainty in the future ADRD healthcare trajectory. However, other subjects may also suffer from preexisting psychiatric disorders (bipolar disorders, psychosis, …) before ADRD identification. These latter may be cared by specialists, such as psychiatrists or neurologists, leading to an increasing chance of a timely diagnosis and suggesting a future favorable ADRD healthcare trajectory.

These results lead us to discuss the question of GPs', emergency physicians', allied health professionals' trainings in ADRD and care coordination between the social and health and social care sectors in France. It can also underline the fact that a high frequency of visits to the GP may sometimes complicate the provider's ability to identify ADRD first symptoms and to refer the patient to the relevant specialists. This phenomenon highlights the need for an outside perspective in the medical follow-up of elderly subjects, in order to be free of any bias. A high frequency of visits to the GP could also be explained by the prescription of treatments that needs to be renewed, such as psychotropic drugs, or by the presence of concurrent diseases needing a frequent follow-up. Moreover, older subjects are more likely to already have a LTD for diseases other than ADRD. In that case, the GP could have noticed cognitive disorders but not immediately declare an ADRD LTD.

There were other specificities among age groups. A future favorable ADRD healthcare trajectory appeared alongside a great intensity of healthcare use in the oldest (≥85 years), unlike among the youngest (<85 years). In the 85 and older group, some disengagement towards active follow-up may exist among both patients, their caregivers, and healthcare professionals. Patients who sustain a regular intense healthcare use may be those for whom there was no such fatalism, with better coordination of healthcare and/or less severe ADRD forms. Conversely, in younger age groups where there could be less fatalism due to increasing age, maintaining a great intensity of healthcare use could reflect an uncontrolled and uncoordinated healthcare use, which could explain the favorable future healthcare trajectory on the opposite side of the dimension.

Lastly, the positive aspect of this sustain of a medical follow-up was also underlined in the fourth dimension of this 85 and older group, which reflected a coordinated healthcare use alongside future favorable healthcare trajectories.

This study presents limits. First, ADRD definition rely on administrative data. The index date did not coincide with ADRD diagnosis date; this latter may be pronounced before it was observed in the SNDS. This is why we applied a 6-month censoring before the index date.[10] If a "real life identification" was made earlier than in our database, without any ADRD LTD (long term disease), ADRD drug dispensing, nor ADRD hospitalization (which are the 3 different ADRD identification criteria in the SNDS) occurring in 2012, it could mean that the ADRD management could be improvable. But it did not mean that the trajectory was necessarily qualified as unfavorable. Then, the SNDS is a very large and informative database but it does not include useful information about ADRD etiology, severity, lifestyle, family caregivers, BPSD, nor causes for healthcare use, neither indication for prescription of drug, nor medical device. The SNDS does not provide data about geriatric consultations, nor if the GP is

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

specialized in geriatrics, which could explain why we could not highlight healthcare use related to cognitive decline in our study. We measured drugs and medical devices reimbursements, which do not correspond to their use (there is no evidence that subjects actually used them, but it was not the goal in this study). Then, we did not study the temporal trends of healthcare use before index date, but a 1-year aggregated vision of healthcare use. Drug exposure could not be measured when subjects lived in NH with an internal pharmacy (1.14% of the study population). We included a category in the variable measuring the number of drugs in order to counterbalance this limitation. Finally, our cumulated inertia was smaller than in other MCA studies, which can be explained by our very large number of subjects and our great number of variables.

Nonetheless, this research has several strengths. First, it is a study of healthcare use considering the favorability of a 5-year future ADRD healthcare trajectory. Second, the overall perspective of the healthcare use relied on non-hospital and hospital care, institutionalization, drug exposure and medical devices. Third, the data used was from an administrative database which ensures the quality and reliability of data regarding healthcare use. Indeed, SNDS shows healthcare consumption in real life for consultations and hospitalizations. Finally, this study was led on a population of subjects with incident ADRD on a national level, due to the fact that the 'regime general' is the main health insurance scheme and represents over than 70% of the French population.

5 | CONCLUSION

This study raised four main dimensions of healthcare use with similarities and particularities across age groups. Healthcare use coordination and quality before ADRD identification seemed to influence the favorability of the future ADRD healthcare trajectory in the three age groups. This study underlines the need of a timely diagnosis for a favorable future ADRD healthcare trajectory. Hence, health professionals should emphasize their efforts on providing timely ADRD diagnosis, and on their side, health authorities should assist them in this regard by supplying relevant structures and networks.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Jean-Jacques Morfoisse, Denis Ducros, Pascal Durand, the Studies and Statistics Division of the Agence Régionale de Santé Occitanie. Finally, we would like to thank Nicola Coley who helped with the translation. This work was performed in the context of the PhD thesis of A.Couret who received a research grant (in French Bourse CIFRE n°2020/0774) by the Agence Nationale de la Recherche et de la Technologie and the Agence Régionale de Santé Occitanie.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from third party (data owner). Restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for this study. Data are available from the authors with the permission of third party.

ETHICS STATEMENT

The FRA-DEM cohort, from which the data analysed in this study were derived, received approval from the French data protection authority (authorization n°1631786-DE-2013-037).

ORCID

Anaïs Couret https://orcid.org/0000-0003-2235-374X
Hélène Villars https://orcid.org/0000-0001-7668-1808

REFERENCES

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. The Global Impact of Dementia [Internet]; 2015. [cited 2020 Jun 12]. https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4
3. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00062-4
4. Autorité de Santé H. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge; 2011. [Internet] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf
5. Autorité de Santé H. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée; 2018. [Internet] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf
6. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10043):505-517. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01124-1
7. Podhorna J, Winter N, Zoebelein H, Perkins T, Walda S. Alzheimer's diagnosis: real-world physician behavior across countries. *Adv Ther*. 2020;37(2):883-893. https://doi.org/10.1007/s12325-019-01212-0
8. Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(4):306-314. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e3181a6bebc
9. Kirson NY, Scott Andrews J, Desai U, et al. Patient characteristics and outcomes associated with receiving an earlier versus later diagnosis of probable Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;61(1):295-307. https://doi.org/10.3233/jad-170078
10. Geldmacher DS, Kirson NY, Birnbaum HG, et al. Pre-diagnosis excess acute care costs in Alzheimer's patients among a US Medicaid population. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(4):407-413. https://doi.org/10.1007/s40258-013-0038-9
11. Albert SM, Glied S, Andrews H, Stern Y, Mayeux R. Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002;59(4):573-578. https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.573
12. Desai U, Kirson NY, Ye W, Mehta NR, Wen J, Andrews JS. Trends in health service use and potentially avoidable hospitalizations before Alzheimer's disease diagnosis: a matched, retrospective study of US

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse 1 Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Medicare beneficiaries. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2019;11(1):125-135. https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.005
13. Schaefer KR, Noonan C, Mosley M, et al. Differences in service utilization at an urban tribal health organization before and after Alzheimer's disease or related dementia diagnosis: a cohort study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2019;15(11):1412-1419. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4945
14. Downer B, Al Snih S, Chou LN, et al. Changes in health care use by Mexican American medicare beneficiaries before and after a diagnosis of dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):534-542. https://doi.org/10.1093/gerona/glaa236
15. Nair R, Haynes VS, Siadaty M, et al. Retrospective assessment of patient characteristics and healthcare costs prior to a diagnosis of Alzheimer's disease in an administrative claims database. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):243. https://doi.org/10.1186/s12877-018-0920-2
16. Lin PJ, Zhong Y, Fillit HM, Chen E, Neumann PJ. Medicare expenditures of individuals with Alzheimer's disease and related dementias or mild cognitive impairment before and after diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1549-1557. https://doi.org/10.1111/jgs.14227
17. Zhu CW, Cosentino S, Ornstein K, et al. Medicare utilization and expenditures around incident dementia in a multiethnic cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(11):1448-1453. https://doi.org/10.1093/gerona/glv124
18. Chen L, Reed C, Happich M, Nyhuis A, Lenox-Smith A. Health care resource utilisation in primary care prior to and after a diagnosis of Alzheimer's disease: a retrospective, matched case-control study in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014;14(1):76. https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-76
19. Gallini A, Renoux A, Siep S, et al. Clustering 5-year multidimensional health care trajectory patterns in Alzheimer's disease and related syndromes. *J Am Med Dir Assoc*. 2021.
20. Atramont A, Bourdel-Marchasson I, Bonnet-Zamponi D, Tangre I, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Impact of nursing home admission on health care use and disease status elderly dependent people one year before and one year after skilled nursing home admission based on 2012–2013 SNIIRAM data. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):667. https://doi.org/10.1186/s12913-017-2620-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604505/
21. Gallini A, Jegou D, Lapeyre-Mestre M, et al. Development and validation of a model to identify Alzheimer's disease and related syndromes in administrative data. *Curr Alzheimer Res*. 2021.
22. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(6):638-646. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.08.008
23. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2
24. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-875. https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9
25. AHRQ—Quality Indicators [Internet]. [cited 2021 May 26]. https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/PQI_TechSpec_ICD10_v2020.aspx
26. Indicateurs de coordination | Stats ATIH [Internet]. [cited 2021 May 26]. https://www.scansante.fr/applications/indicateurs-de-coordination
27. Rey G, Jougla E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Publ Health*. 2009;9(1):33. https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33
28. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G6 (années 2012 à 2018) [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 12]. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf
29. Albrecht JS, Hanna M, Kim D, Perfetto EM. Increased health care utilization in dementia subtypes before diagnosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(4):326-332. https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000277
30. Desai U, Kirson NY, Lu Y, Bruemmer V, Andrews JS. Disease severity at the time of initial cognitive assessment is related to prior healthcare resource use burden. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2020;12(1):e12093. https://doi.org/10.1002/dad2.12093
31. Kijowska V, Barańska I, Szczerbińska K. Factors associated with drug prescribing practices in long-term care patients with cognitive impairment. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):761-775. https://doi.org/10.1007/s41999-020-00331-0
32. Mariani LL, Doulazmi M, Chaigneau V, et al. Descriptive analysis of the French NS-Park registry: towards a nation-wide Parkinson's disease cohort? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:226-234. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.012
33. Tabue-Teguo M, Grasset L, Avila-Funes JA, et al. Prevalence and Co-occurrence of geriatric syndromes in people aged 75 Years and older in France: results from the bordeaux three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):109-116. https://doi.org/10.1093/gerona/glx068
34. Silva LB, Silva PAB, Santos JFG, Silqueira SMdeF, Borges EL, Soares SM. Risk strata and quality of care for the elderly in Primary Health Care. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3166. https://doi.org/10.1590/1518-8345.2968.3166
35. Beauséjour M, Goulet L, Ehrmann Feldman D, et al. Pathways of healthcare utilisation in patients with suspected adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):500. https://doi.org/10.1186/s12913-015-1152-1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637137/
36. Li G, Larson EB, Shofer JB, et al. Cognitive trajectory changes over 20 Years before dementia diagnosis: a large cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(12):2627-2633. https://doi.org/10.1111/jgs.15077
37. Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology*. 2015;85(10):898-904. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001774
38. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(5):532-539. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Couret A, Lapeyre-Mestre M, Gombault-Datzenko E, Renoux A, Villars H, Gardette V. Healthcare use patterns before Alzheimer's disease and related diseases identification and future healthcare trajectory. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;e5849. https://doi.org/10.1002/gps.5849

10991166, 2023, 1, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5849 by Universite Toulouse Iii Paul Sabatier, Wiley Online Library on [02/12/2022]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Which factors before dementia identification impact future healthcare use trajectory: multilevel analyses in administrative data

Anaïs Couret, Maryse Lapeyre-Mestre, Eugénie Gombault-Datzenko, Axel Renoux, Hélène Villars, Virginie Gardette

ABSTRACT

Background

Healthcare use patterns before Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) may be associated with the quality of healthcare use trajectory (HUT) after diagnosis. We aimed to identify determinants of future favorable HUT, notably healthcare use before ADRD identification.

Methods

This nationwide retrospective observational study was conducted on subjects with incident ADRD identified in 2012 in the French health insurance database. We studied the 12-month healthcare use ranging between 18 and 6 months before ADRD identification. The five-year HUT after ADRD identification was qualified as favorable or not by experts. In order to take into account geographical differences in healthcare supply, we performed mixed random effects multilevel multivariable logistic regression model to identify determinants of future favorable HUT. Analyses were stratified by age group (65-74, 75-84, ≥85).

Results

Being a woman, using preventive and specialist care before ADRD identification increased the probability of future favorable HUT, whereas institutionalization, extreme age, comorbidities, medical transportation and no reimbursed drug during [-18;-6] months decreased it. Besides, some specificities emerged according to age groups. Among the 65-74 years subjects, anxiolytic dispensing before ADRD identification decreased the probability of future favorable HUT. In the 75-84 years group, unplanned hospitalization and emergency room visit before ADRD identification decreased this probability. Among 85 and older subjects, short hospitalization before ADRD identification increased the probability of future favorable HUT.

Conclusion

Regular healthcare use with preventive and specialist care before ADRD identification increased the probability of future favorable HUT whereas dependency decreased it.

KEYWORDS

Alzheimer’s Disease, Dementia, Healthcare use, Administrative database

BACKGROUND

Over 55 million people suffer from Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) worldwide (1). ADRD symptoms are based on cognitive decline and functional impairment, with possible fleeting behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) (2). A timely diagnosis is recommended to ensure an effective medical management (3). However, ADRD diagnosis may be complicated by various reasons, among which difficulties to access care, stigma and fatalism from both health professionals and patients (4). Late ADRD diagnosis may lead to unfavorable outcomes (5), such as avoidable emergency care, or non-recommended benzodiazepine use. On the contrary, regular healthcare use is recommended to manage the large variety of ADRD symptoms (6), while ensuring a medical follow-up of other concomitant comorbidities. However, there is few literature investigating factors associated with favorable or unfavorable trajectories considered through several dimensions of healthcare use, and during long follow-up periods. If some studies investigated this aspect, they often focused on a portion of healthcare use (drug dispensing, hospitalization) (7–14). To our knowledge, none studied the association between healthcare use before ADRD identification and future healthcare use trajectories (HUT). Hence, identifying which healthcare use before ADRD identification could be more prone to future favorable HUT is of interest.

Thus, we aimed to study the determinants of future favorable HUT, among which healthcare use before ADRD identification.

METHODS

Data source

We used data from the FRA-DEM cohort, an open dynamic cohort gathering all subjects identified with incident ADRD since 2011 in the French health insurance database ('Système National des Données de Santé', SNDS) (Data Protection French Authority (CNIL) authorization N°1631786-DE-2013-037). A wide variety of questions were addressed through the study of data from this national cohort (15–18). All reimbursed healthcare uses are recorded in the SNDS: ambulatory care, hospital care (with diagnosis), drug dispensing. The SNDS also contains a Long-Term Disease (LTD) registry, which gathers medically confirmed chronic conditions and allows full coverage for related healthcare use. All these information are linked in an anonymous way, and the RESID-EHPAD database providing data regarding Nursing Home (NH) stays (19) was also provided for the FRA-DEM cohort. In the FRA-DEM cohort, subjects with incident ADRD are identified if they met at least one of the three following

criteria: (1) reimbursement of at least two anti-dementia drugs (anticholinesterase inhibitors or memantine), (2) ADRD hospital diagnosis (ICD-10 codes: “F00-F03”, “G30”, “G31” except “G31.2” and “G31.8”), (3) ADRD LTD registration.

Study population and design

In a preliminary step, which was has been extensively described elsewhere (18), we studied the HUT of subjects with incident ADRD aged 65 years and more identified in 2012 in the FRA-DEM cohort (Appendix 1). These subjects were clustered using partitioning around medoids applied to Levenshtein distances according to their five-year HUT following ADRD identification in various healthcare services (ambulatory care, hospital care, drug dispensing, institutionalization). A back engineering process by experts (general practitioners (GP), nurses, neurologists, geriatricians) qualified these clusters as favorable or not, taking into account ADRD guidelines. HUT did not refer to health issues (e.g death) but to the use of the healthcare system during five years after ADRD identification according to guidelines (Appendix 1).

Concerning the present study, we chose to focus on a 1-year healthcare use period preceding ADRD identification ([-18;-6] months). We used a 6-month lag-time period before ADRD identification, since ADRD diagnosis may precede ADRD identification in administrative data. Data being unavailable before January 2011 and in order to cover an entire year of follow-up, we focused on subjects identified during the second semester of 2012. Figure 1 described the study design.

Variables

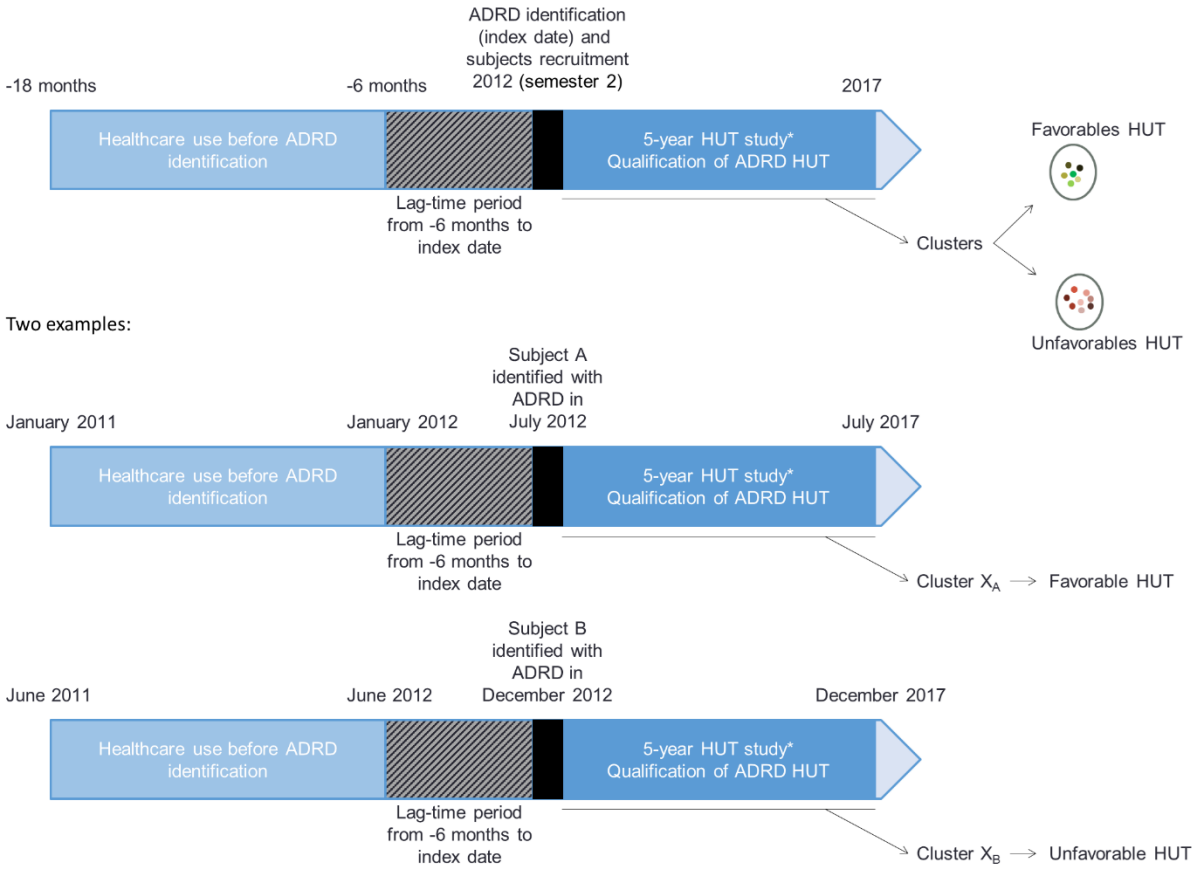
Socio-demographics variables were studied:

- sex,
- age (continuous),
- a measure of ecological socio-economic level (20),
- rural or urban type of the place of stay.

Then, number of comorbidities (continuous) as of December 31, 2012 (21) was studied.

Lastly, we used various variables describing healthcare use before ADRD identification during this 1-year period. Details on variables' construction and categorization are available in Supplementary table S1. We used consensual definitions for potentially avoidable hospitalization (22,23), Potentially Inappropriate Medication (PIM) (24), excessive polypharmacy (25). The variables cover a wide range of healthcare use settings:

- ambulatory visits and medical transportation,
- ambulatory drug exposure,
- medical devices,
- hospitalization,
- institutionalization (19).



ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases; HUT: Healthcare Use Trajectories

* Gallini A, Renoux A, Siep S, Roustan A, Voisin T, Escudier G, et al. Clustering 5-Year Multidimensional Health Care Trajectory Patterns in Alzheimer's Disease and Related Syndromes. J Am Med Dir Assoc 2021. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.01.085.

Figure 34: Study design with two examples (subject A and subject B)

Statistical analyses

Factors associated with a future favorable HUT were investigated among 3 age groups (65-74, 75-84, 85 years and older), using a mixed random effects multilevel multivariable logistic regression model. Aging healthcare supply is organized at the department level in France (i.e number of beds in NH). In continental France, there are 94 departments with a population density ranging from 14.8 inhabitants/km² to 454.1 inhabitants/km². Therefore, a department level was considered to take into account geographical differences in healthcare organization. Intra and inter-departmental variances were estimated. The factors included in the multivariate multilevel model were of three types: (1) socio-demographics, (2) number of comorbidities and (3) healthcare use before ADRD identification. Those factors were included in the multivariate multilevel model in a forward stepwise selection using Akaike Information Criterion. We verified the linearity assumptions for continuous variables and the residuals' normality.

Sensitivity analyses

To ensure the validity of our results, we performed two sensitivity analyses. First, we excluded subjects belonging to clusters that the experts were unable to qualify with certainty as favorable or not future HUT, leading to the exclusion of 845, 4372 and 2617 subjects in the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively (17.7%, 26.6% and 16.6% respectively). Second, as the institutionalization being expected to have a strong effect on the future HUT, institutionalized subjects were removed (158, 617 and 1651 subjects excluded in the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively, representing respectively 3.3%, 3.8% and 10.5% of the subjects). Analyses were conducted using Stata 17.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTS

A total of 36,990 subjects were included in this study. The description of the sociodemographic characteristics and healthcare use before ADRD identification of the study population by age group and according to their favorable (or not) future HUT is available in Supplementary table S2. The part of inter-departmental variance in total variance was small but statistically significant in all age groups (2.0%, 2.9% and 0.9% for the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively). The results of the multivariate analyses are presented in Figure 2, Figure 3 and Figure 4 for the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively and in Supplementary tables S3, S4 and S5.

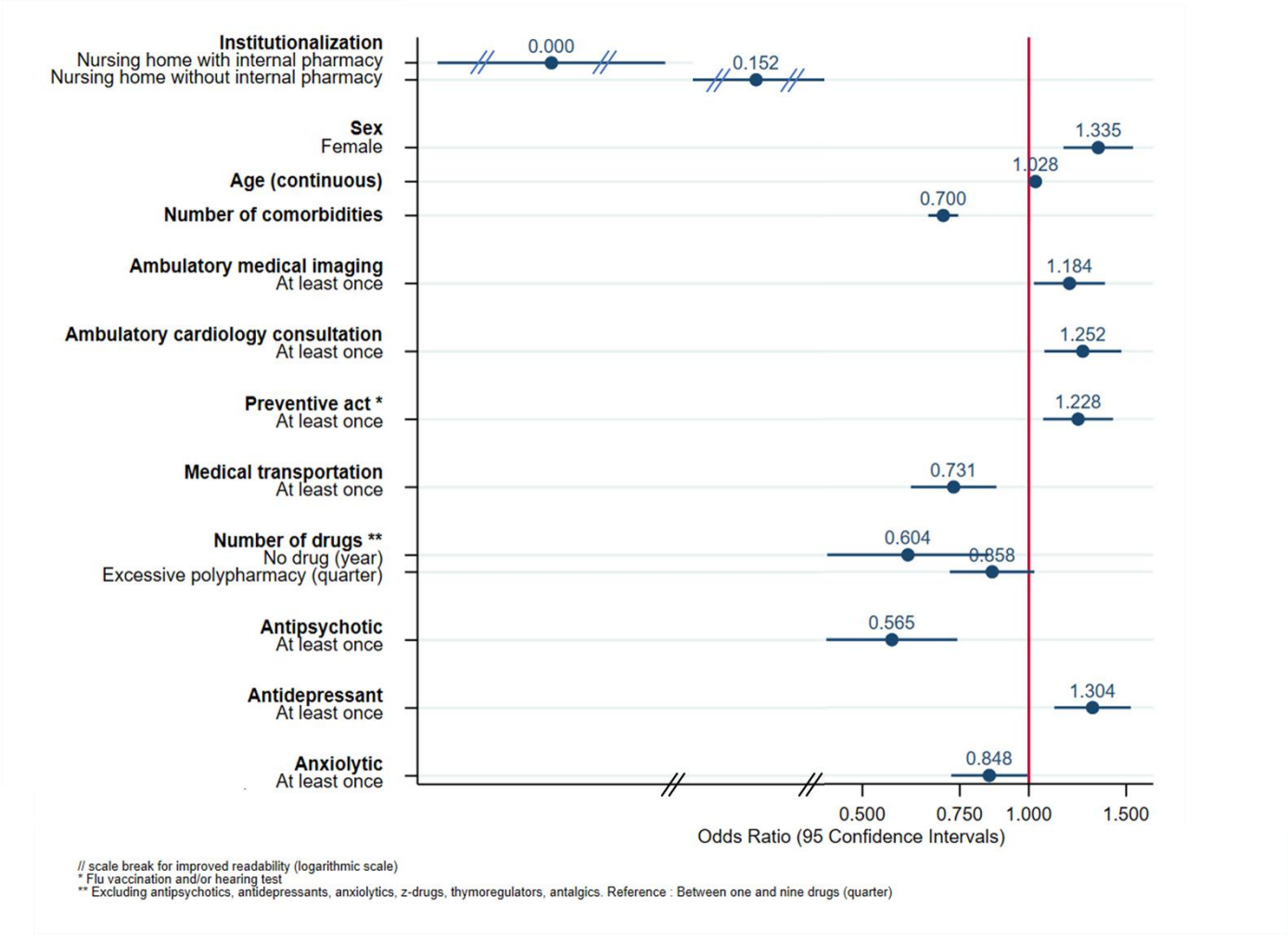


Figure 2: Forestplot of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a future favorable HUT (65-74 years group, n=4,764)

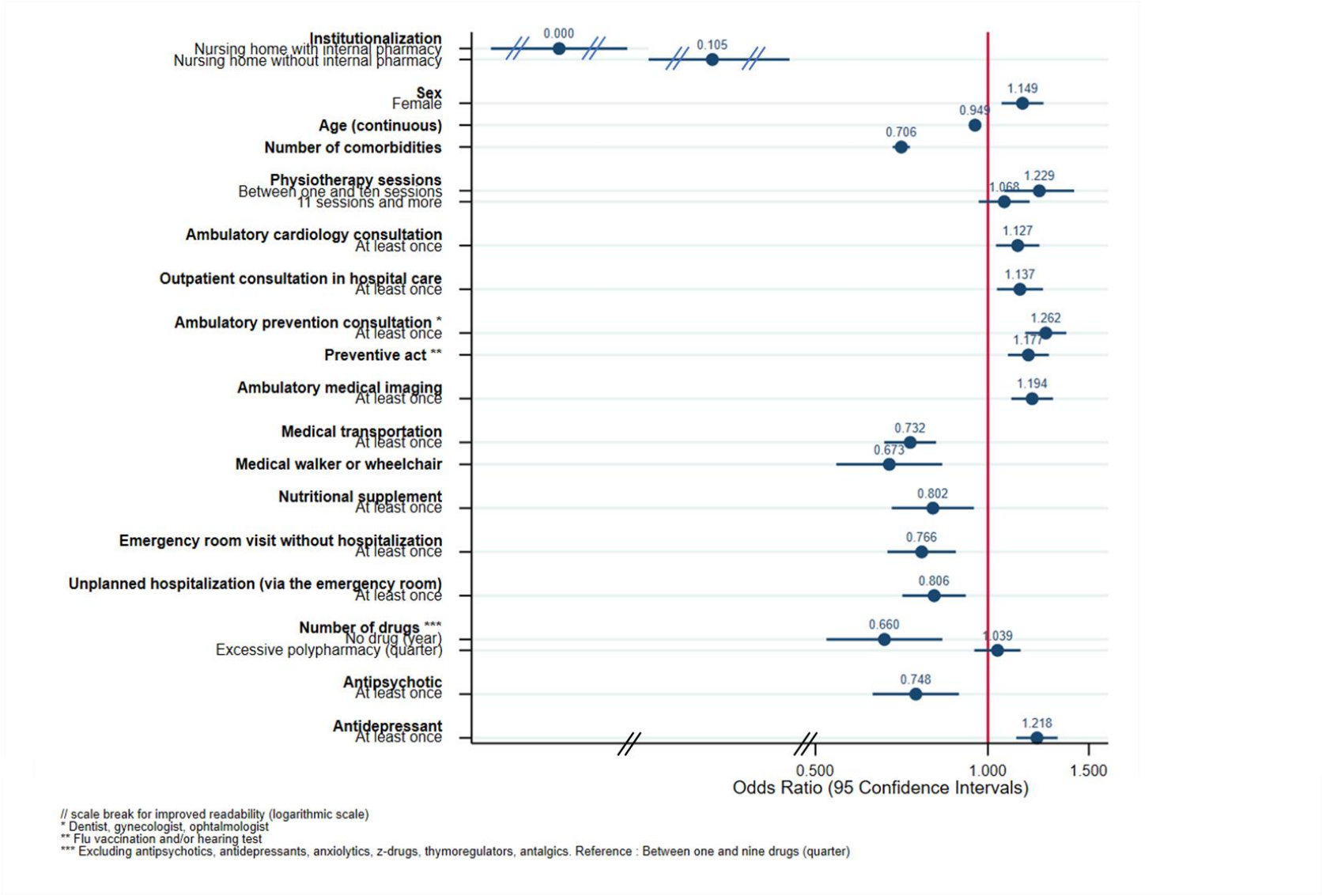


Figure 3: Forestplot of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a future favorable HUT (75-84 years group, n=16,441)

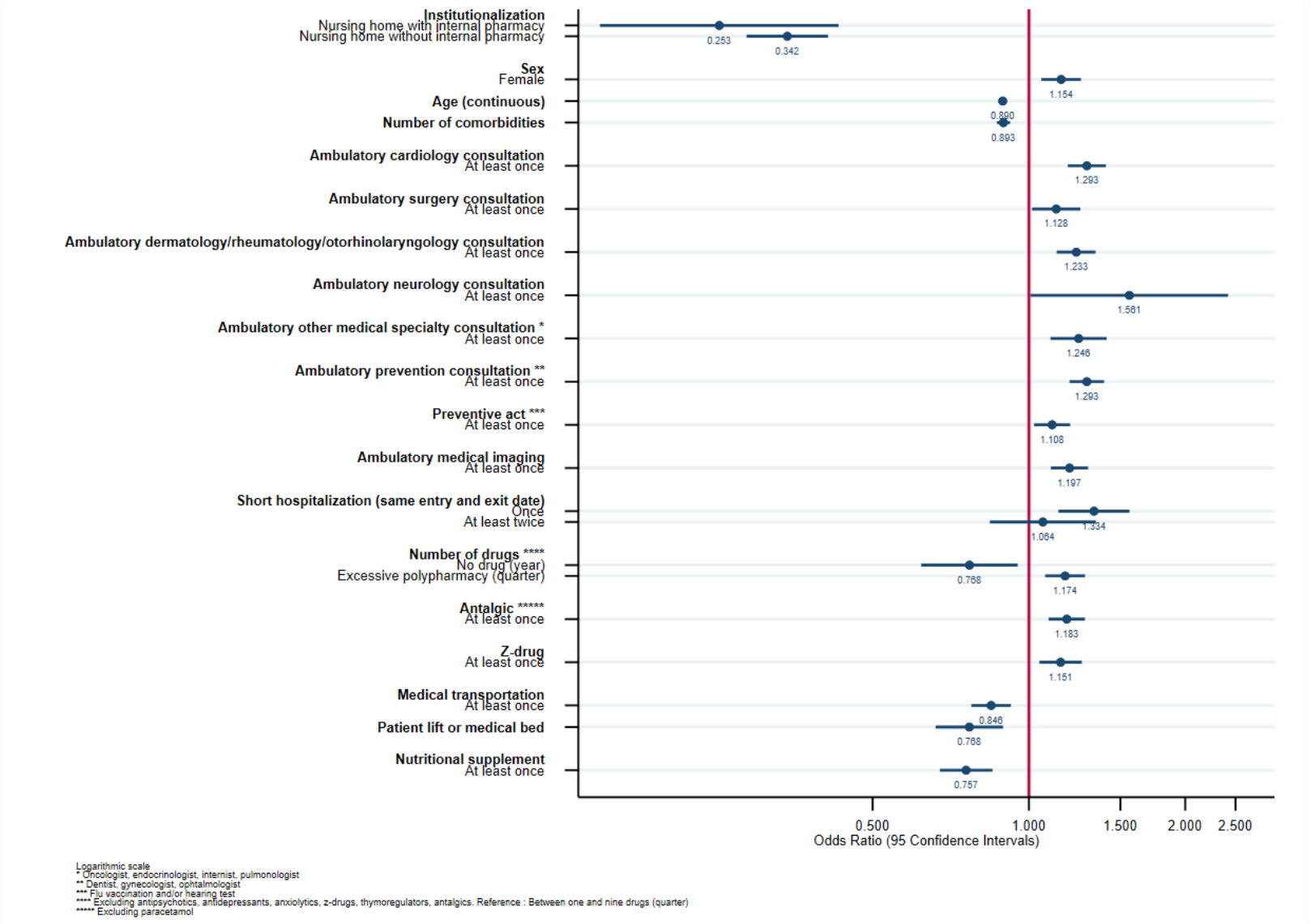


Figure 4: Forestplot of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a future favorable HUT (85 and older group, n=15,785)

There were similarities between the three age groups. Institutionalization (in NH with or without internal pharmacy) before ADRD identification was strongly negatively associated with future favorable HUT for all age groups (for example, 95% Confidence Intervals (CI) 65-74 years group: NH with internal pharmacy [1.22E-08 - 3.21E-06], NH without internal pharmacy [0.06-0.42]). Extreme ages decreased the probability of future favorable HUT: in the 65-74 years group, youngest subjects had a decreased probability of a future favorable HUT (95%CI [1.00-1.05] for increasing age), while older age decreased this probability in the other two age groups (95%CI [0.94-0.96] and [0.88-0.90] for the 75-84 and 85 and older groups respectively). In all age groups, a high number of comorbidities (95%CI [0.66-0.75], [0.68-0.73] and [0.87-0.92] for the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively), the absence of reimbursed drug dispensing (95%CI [0.43-0.84], [0.52-0.83] and [0.61-0.93] for the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively) and the use of medical transportation (for example, 95%CI 65-74 years group: [0.61-0.87]) decreased the probability of a future favorable HUT. On the contrary, in all age groups, being female (95%CI [1.16-1.54], [1.07-1.25] and [1.07-1.27] for the 65-74, 75-84 and the 85 and older groups respectively), ambulatory cardiology consultation (95%CI [1.07-1.47], [1.03-1.23] and [1.18-1.39] for the 65-74, 75-84 and 85 and older groups respectively), medical imaging (for example, 95%CI 65-74 years [1.02-1.37]) and preventive acts (for example, 95%CI 65-74 years [1.06-1.42]) increased the probability of a future favorable HUT. Some determinants emerged in 2 age groups. In the 65-74 and 75-84 years groups, antidepressant dispensing (95%CI [1.11-1.53], [1.12-1.32] respectively) before ADRD identification increased the probability of a future favorable HUT, while antipsychotic dispensing (95%CI [0.43-0.74], [0.63-0.89] respectively) decreased this probability. In those age groups, excessive polypharmacy during a quarter before ADRD identification was not significantly associated with a future favorable HUT, while it increased this probability in the 85 and older group (95%CI [1.09-1.30]). In the 75-84 and 85 and older groups, prevention consultation (95%CI [1.16-1.37], [1.19-1.39] respectively) before ADRD identification increased the probability of a future favorable HUT, while reimbursement for nutritional supplement (95%CI [0.68-0.95], [0.68-0.86] respectively) decreased this probability. Some determinants were observed in a single age group. In the youngest, using anxiolytic (95%CI [0.72-0.99]) before ADRD identification was significantly associated with a decreasing probability of a future favorable HUT. In the 75-84 years group, between one and ten physiotherapy sessions (95%CI [1.07-1.41]) and outpatient consultation in hospital care (95%CI [1.04-1.25]) increased the probability of a future favorable HUT, while using the emergency room without hospitalization (95%CI [0.67-0.88]), unplanned hospitalization (95%CI [0.71-0.91]) and reimbursement for a medical walker or a wheelchair (95%CI [0.54-0.83]) decreased this probability. In the oldest age group, surgery, dermatology/rheumatology/otorhinolaryngology, neurology, other medical specialty

consultations (95%CI [1.01-1.26], [1.01-2.44], [1.13-1.34], [1.11-1.42] respectively), short planned hospitalization (95%CI [1.14-1.57]), antalgic and z-drug dispensing (95%CI [1.10-1.29], [1.05-1.27] respectively) before ADRD identification increased the probability of a future favorable HUT. On the contrary, reimbursement for a patient lift or a medical bed (95%CI [0.67-0.90]) before ADRD identification decreased the probability of a future favorable HUT in the 85 and older group. Sensitivity analyses leading to the exclusion of (1) uncertain clusters and (2) institutionalized subjects yielded stable results.

DISCUSSION

This research provides unique information regarding healthcare use before ADRD identification in the French healthcare reimbursement database and its association with a future favorable HUT. This study allows a global understanding of the individual characteristics of the subjects, as well as healthcare use (quantitative and qualitative) before ADRD identification, while taking into account geographical disparities in healthcare supply.

Individual factors (such as institutionalization or number of comorbidities) had the strongest effect on the probability of a future favorable HUT, followed by healthcare use before ADRD identification and geographic variations had the lowest effect. These geographic variations could be explained by geographic disparities in the accessibility to healthcare services.

Several factors increasing the probability of a future favorable HUT were identified. In all age groups, being a woman increased it (26,27). Women may have better adherence to recommended medical follow-up throughout their lives or better lifestyles with individual health-promoting practices (28), which could be explained by a better health literacy (29–31). In all age groups, using ambulatory preventive and medical imaging, cardiology consultation increased the probability of a future favorable HUT. Antidepressant dispensing (in the 2 youngest age groups), outpatient consultation and physiotherapy sessions (75-84 years group), using various ambulatory specialists consultations, short planned hospitalization, excessive polypharmacy (85 and older) increased the probability of a future favorable HUT. All these healthcare use factors suggested a regular medical follow-up, which may be enhanced by a GP care coordination for individuals who may be regularly cared by several healthcare providers, and prone to healthy lifestyle, visiting regularly various specialists for preventive care. This pattern suggests an early ADRD detection with further healthcare services' support shortly after ADRD identification. The presence of informal caregivers enhancing the medical follow-up could also explain this result.

On the other hand, several factors decreased the probability of a future favorable HUT, such as extreme ages. For the youngest subjects, this unfavorable association could be explained by a late diagnosis related to a medical nomadism and difficulties for ADRD identification in young people. Among subjects aged 75 and older, increasing age may be associated with later suboptimal ADRD management due to health professionals fatalism (alongside family caregivers and subjects themselves) (32), leading to a disengagement towards medical follow-up. An increased number of comorbidities decreased the probability of a future favorable HUT (32). The presence of concurrent diseases (15,33) may prevent subjects to be timely diagnosed or access healthcare related to ADRD. Some life-threatening concomitant diseases may put ADRD as of secondary importance, such as cardiac insufficiency. Other comorbidities, such as psychiatric disorders, may involve symptoms which may represent barriers to ADRD management or identification. In the 65-74 and 75-84 years groups, antipsychotic dispensing before ADRD identification decreased the probability of a future favorable HUT, as well the addition of anxiolytic dispensing in the 65-74 years group. These drug exposures may be related to the preexistence of psychiatric disorders, as well as undiagnosed BPSD and our data cannot disentangle these two phenomena. Behavioral disturbances may suggest undiagnosed prodromal BPSD, leading to a late ADRD diagnosis. Factors related to dependency before ADRD identification, including institutionalization, need of medical transportation or of medical devices for mobility aids (75-84, 85 and older groups), decreased the probability of future favorable HUT in all age groups. This dependency-related healthcare use could suggest a reduced network of informal caregivers, making at-home stay or access to ambulatory consultation more complex. Institutionalization does not rectify a reduced network of informal caregivers, the medical follow-up of residents remaining under the responsibility of the regular GP. Moreover, in order to reduce the burden of dependency on healthcare use, secondary or even tertiary prevention of dependency could be implemented among institutionalized subjects with ADRD. The presence of comorbidities could enhance the burden of dependency. All these aspects of dependency could complicate access to healthcare use, with the physical, environmental or material barriers that they constitute. Moreover, the presence of dependency could constitute a symptom of undiagnosed ADRD and therefore, indicate a late ADRD diagnosis.

In the 75-84 years group, subjects having emergency room visits followed by an hospitalization or not before ADRD identification were less likely to have future favorable HUT (34). Those unplanned healthcare uses could reflect a lack of medical follow-up and an unidentified ADRD onset. It could also suggest that subjects were less adherent to the recommended medical follow-up or were followed by a GP with suboptimal practices. It has been shown in literature that emergency room visits increased the risk of autonomy loss and

death (35), which could lead to erratic HUT. Moreover, the absence of drug dispensing during the year before ADRD identification decreased the probability of a future favorable HUT, which supports the previous interpretation. More than 75% of these subjects did not visit any GP or just once before ADRD identification (versus less than 5% subjects with any drug reimbursement, data not shown).

Literature has regularly shown the role of socioeconomic deprivation as a determinant for poor access to health care and health outcomes, but the deprivation index did not appear as a significant determinant for future favorable HUT in our analysis. The existence of universal health insurance in France could explain this finding, as well as institutionalization less subject to financial constraints in France compared to other countries. Deprivation index is a proxy for individual socioeconomic deprivation and could not perfectly reflect the individual socioeconomic status. The number of GP consultations within the year before ADRD identification was not associated with future favorable HUT, probably because it was counterbalanced by the high burden of comorbidities on future HUT. The duration of GP consultations could be a better measurement of healthcare coordination by a GP but this variable was unavailable in our database.

To our knowledge, this study is the first to investigate factors of healthcare use before ADRD identification associated to a future favorable HUT, taking into account geographical differences. If there is data studying healthcare use of subjects before their ADRD identification, it is compared to healthcare use of control subjects (7,10,11,14,34). Other studies investigated longitudinal trend of healthcare use before ADRD identification (9,12,13,36) but did not confront it with healthcare use after diagnosis.

Our study presents limitations. First, the SNDS does not contain information regarding the presence of family caregivers, BPSD, ADRD etiology or severity, living arrangement or lifestyle habitus. Moreover, ADRD definition relied on administrative data in which index date does not always coincide with diagnosis date. This latter could precede the index date, which is why we applied a 6-month time lag period (7). Second, the studied follow-up before ADRD identification was restricted to 1 year because of data availability. Lastly, drug dispensing was not measurable for subjects living in NH with an internal pharmacy (19). However, the variable “institutionalization” allowed us to take this into account in multivariate analyses and sensitivity analyses retrieved stable results.

Nevertheless, this research has several strengths. First, we used an administrative database, reflecting real life consumption of healthcare, with a good exhaustiveness, regarding

consultations and hospitalizations. Moreover, using administrative data allowed us to have little selection and low attrition. Second, our study population were beneficiaries of the 'Regime General' of the French insurance health system, which covers around 70% of the French population (36,990 subjects allowing multilevel analyses). We restricted our study population to the 'Regime General' beneficiaries to ensure a better quality of data, the quality of data from other health insurance schemes being lower. Third, this study was the first to confront healthcare use before ADRD identification and the future 5-year HUT, with such an extensive approach of healthcare use (ambulatory and hospital care, institutionalization, drug dispensing and medical devices reimbursement). Finally, our sample size allowed us to take into account the geographical and healthcare supply differences using multilevel analysis.

CONCLUSIONS

This study highlighted the importance of an effective regular healthcare use in order to increase the probability of a future favorable HUT. This relies on the prescription of various healthcare by a GP, the availability of such services and its implementation by the patient or his relatives. On the contrary, healthcare use before ADRD identification reflecting a possible late ADRD diagnosis decreased this probability. Hence, it would be interesting to conduct qualitative studies in order to identify the reasons for suboptimal coordinating care. Moreover, patient health literacy should be improved, as well as health promotion, so that they can pretend to use various and recommended healthcare.

REFERENCES

1. WHO. Dementia [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

2. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Lancet Neurol. avr 2016;15(5):455-532.

3. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701

4. Alzheimer's Disease International, McGill University. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. 21 sept 2021 [cité 4 avr 2022]; Disponible sur: https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/

5. Kirson NY, Scott Andrews J, Desai U, King SB, Schonfeld S, Birnbaum HG, et al. Patient Characteristics and Outcomes Associated with Receiving an Earlier Versus Later Diagnosis of Probable Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 61(1):295-307.

6. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-46.

7. Geldmacher DS, Kirson NY, Birnbaum HG, Eapen S, Kantor E, Cummings AK, et al. Pre-diagnosis excess acute care costs in Alzheimer's patients among a US Medicaid population. Appl Health Econ Health Policy. août 2013;11(4):407-13.

8. Albert SM, Glied S, Andrews H, Stern Y, Mayeux R. Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease. Neurology. 27 août 2002;59(4):573-8.

9. Desai U, Kirson NY, Ye W, Mehta NR, Wen J, Andrews JS. Trends in health service use and potentially avoidable hospitalizations before Alzheimer's disease diagnosis: A matched, retrospective study of US Medicare beneficiaries. Alzheimers Dement (Amst). déc 2019;11:125-35.

10. Schaefer KR, Noonan C, Mosley M, Smith J, Galbreath D, Fenn D, et al. Differences in service utilization at an urban tribal health organization before and after Alzheimer's disease or related dementia diagnosis: A cohort study. Alzheimers Dement. nov 2019;15(11):1412-9.

11. Downer B, Al Snih S, Chou LN, Kuo YF, Raji M, Markides KS, et al. Changes in Health Care Use by Mexican American Medicare Beneficiaries Before and After a Diagnosis of Dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 25 févr 2021;76(3):534-42.

12. Nair R, Haynes VS, Siadaty M, Patel NC, Fleisher AS, Van Amerongen D, et al. Retrospective assessment of patient characteristics and healthcare costs prior to a diagnosis of Alzheimer's disease in an administrative claims database. BMC Geriatr. 16 2018;18(1):243.

13. Lin PJ, Zhong Y, Fillit HM, Chen E, Neumann PJ. Medicare Expenditures of Individuals with Alzheimer's Disease and Related Dementias or Mild Cognitive Impairment Before and After Diagnosis. J Am Geriatr Soc. 2016;64(8):1549-57.

14. Zhu CW, Cosentino S, Ornstein K, Gu Y, Scarmeas N, Andrews H, et al. Medicare Utilization and Expenditures Around Incident Dementia in a Multiethnic Cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. nov 2015;70(11):1448-53.

15. Wargny M, Gallini A, Hanaire H, Nourhashemi F, Andrieu S, Gardette V. Diabetes Care and Dementia Among Older Adults: A Nationwide 3-Year Longitudinal Study. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(7):601-606.e2.

16. Poncet M, Gardette V, Couret A, Renoux A, Lapeyre-Mestre M, Gallini A. Benzodiazepine exposure in subjects with incident Alzheimer's disease and related syndromes in France: a longitudinal study 2011-2017. Int Clin Psychopharmacol. 21 avr 2020;

17. Elyn A, Gardette V, Renoux A, Sourdet S, Nourhashemi F, Sanou B, et al. Potential determinants of unfavourable healthcare utilisation trajectories during the last year of life of people with incident Alzheimer Disease or Related Syndromes: a nationwide cohort study using administrative data. Age Ageing. 1 mars 2022;51(3):afac053.

18. Gallini A, Renoux A, Siep S, Roustan A, Voisin T, Escudier G, et al. Clustering 5-Year Multidimensional Health Care Trajectory Patterns in Alzheimer's Disease and Related Syndromes. J Am Med Dir Assoc. 6 mars 2021;

19. Atramont A, Bourdel-Marchasson I, Bonnet-Zamponi D, Tangre I, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Impact of nursing home admission on health care use and disease status elderly dependent people one year before and one year after skilled nursing home admission based on 2012–2013 SNIIRAM data. BMC Health Serv Res [Internet]. 18 sept 2017 [cité 14 déc 2020];17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604505/

20. Rey G, Jougla E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health. 22 janv 2009;9:33.

21. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G7 (années 2012 à 2018) [Internet]. 2020 févr. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf

22. AHRQ - Quality Indicators [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/PQI_TechSpec_ICD10_v2020.aspx

23. Indicateurs de coordination | Stats ATIH [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.scansante.fr/applications/indicateurs-de-coordination

24. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. juill 2015;71(7):861-75.

25. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 10 oct 2017;17(1):230.

26. Hankivsky O. Women's health, men's health, and gender and health: implications of intersectionality. Soc Sci Med. juin 2012;74(11):1712-20.

27. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet. 22 août 2020;396(10250):565-82.

28. Varì R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(2):158-66.

29. Verney SP, Gibbons LE, Dmitrieva NO, Kueider AM, Williams MW, Meyer OL, et al. Health literacy, sociodemographic factors, and cognitive training in the active study of older adults. Int J Geriatr Psychiatry. avr 2019;34(4):563-70.

30. Ganguli M, Hughes TF, Jia Y, Lingler J, Jacobsen E, Chang CCH. Aging and Functional Health Literacy: A Population-based Study. Am J Geriatr Psychiatry. sept 2021;29(9):972-81.

31. Chesser AK, Keene Woods N, Smothers K, Rogers N. Health Literacy and Older Adults. Gerontol Geriatr Med. 15 mars 2016;2:2333721416630492.

32. Maserejian N, Krzywy H, Eaton S, Galvin JE. Cognitive measures lacking in EHR prior to dementia or Alzheimer's disease diagnosis. Alzheimers Dement. juill 2021;17(7):1231-43.

33. Vogelgsang J, Wolff-Menzler C, Kis B, Abdel-Hamid M, Wiltfang J, Hessmann P. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia compared to a psychiatric control cohort. Psychogeriatrics. sept 2018;18(5):393-401.

34. Desai U, Kirson NY, Lu Y, Bruemmer V, Andrews JS. Disease severity at the time of initial cognitive assessment is related to prior health-care resource use burden. Alzheimers Dement (Amst). 2020;12(1):e12093.

35. Guion V, De Souto Barreto P, Rolland Y. Nursing Home Residents' Functional Trajectories and Mortality After a Transfer to the Emergency Department. J Am Med Dir Assoc. févr 2021;22(2):393-398.e3.

36. Chen L, Reed C, Happich M, Nyhuis A, Lenox-Smith A. Health care resource utilisation in primary care prior to and after a diagnosis of Alzheimer's disease: a retrospective, matched case-control study in the United Kingdom. BMC Geriatr. 17 juin 2014;14:76.

Partie V - Discussion générale

Chapitre 1 - Synthèse des résultats et discussion

Ce travail nous a permis d'appréhender l'évolution temporelle des modes de prise en charge initiale des sujets atteints de MAMA durant la décennie 2010 en France et d'identifier des facteurs influençant cette prise en charge, à partir de bases médico-administratives.

Dans les différents travaux de cette thèse, nous avons mis en évidence des variations temporelles dans la prise en charge médicale en ville, avec notamment une **diminution constante au cours des années du recours à des consultations avec un médecin généraliste**. Cette évolution à la baisse est possiblement liée à la diminution de la densité et de l'APL de ces professionnels sur la période étudiée [110]. En 2019, 53% des médecins généralistes sont ainsi amenés à refuser de nouveaux patients comme médecin traitant [133]. Cette **diminution de densité et d'APL en médecins généralistes**, des professionnels de santé de premier recours essentiels pour la coordination des soins, pourrait aussi expliquer **l'augmentation du recours à des soins hospitaliers non programmés** observée dans plusieurs travaux de cette thèse. Cette augmentation du recours à des soins hospitaliers non programmés a également été mise en évidence dans une étude anglaise [134]. Les auteurs soulignent un possible lien avec la diminution de la disponibilité en services pour les sujets vivant à domicile. Le dispositif d'**Admissions Directes Non Programmées des patients âgés de 75 ans et plus** (ADNP75) a été en phase de construction dès 2020. Ce dispositif a pour objectif de limiter les passages aux urgences évitables qui peuvent être délétères pour les personnes âgées. En 2022, une incitation financière a été instaurée afin de valoriser le changement des organisations. Cette incitation financière sera versée en 2023 et rémunèrera le nombre d'admissions directes réalisées au titre de l'année 2022 par les établissements de santé. Face à la **pénurie de médecins** et à la multiplication des déserts médicaux, la **Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2023** a créé une 4ème année d'internat de médecine générale, consacrée à des stages en cabinet médical en priorité dans des zones en pénurie médicale. A titre expérimental, cette loi permet également l'organisation par les ARS de consultations de médecins dans les déserts médicaux ainsi que l'accès direct à des IPA (Infirmiers en Pratique Avancée) exerçant dans des structures de soins coordonnés. De plus, la LFSS 2023 a rallongé la possibilité pour les médecins et infirmiers de travailler jusqu'à 72 ans à l'hôpital jusqu'à fin 2035.

Ensuite, possiblement expliquée par une amélioration des pratiques, nous avons observé une diminution dans l'exposition médicamenteuse et notamment aux MPI. Cette diminution est potentiellement due à une diminution d'exposition aux antipsychotiques et benzodiazépines, suite à la publication de recommandations, programmes et rapports de la HAS et de l'ANSM [24], [34], [69], [70], [89], ainsi qu'à la diminution du taux de remboursement ou du retrait du marché d'un certain nombre de ces substances médicamenteuses [71]–[77]. Cette **diminution d'exposition à des MPI**, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques a également été mise en évidence dans une étude danoise [135], suédoise [136] et une étude menée au Royaume-Uni [137]. Les auteurs des deux études expliquent ces diminutions d'exposition par la publication de recommandations durant la période étudiée. Cette diminution d'exposition aux antipsychotiques a également été observée dans d'autres études menées dans des EHPAD aux Pays-Bas [138], dans le contexte suédois [139], au Royaume-Uni [140] ou en Australie [141]. Contrairement à des études menées par ailleurs [137], [142], nous avons mis en évidence une diminution d'exposition aux antidépresseurs au cours des années de repérage. En ajustant sur d'autres paramètres pour l'étude de l'impact des modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA, nous avons cependant observé une **augmentation récente de l'exposition aux antidépresseurs et à la rispéridone**, pouvant traduire une meilleure prise en charge des troubles psycho-comportementaux. Cependant, toutes choses égales par ailleurs et suite au déremboursement, **l'augmentation d'exposition aux benzodiazépines** pourrait suggérer un report de prescription des médicaments spécifiques de la MAMA vers ces substances non recommandées pour les personnes atteintes de MAMA. En lien avec les modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA [51], [143]–[146] et avec la publication d'études rapportant un effet modeste de ces médicaments, nous avons observé une diminution de l'exposition à ces médicaments. Une étude comparative des ventes de ces médicaments [147] a mis en évidence une tendance à la diminution en France et en Espagne alors que des tendances inverses étaient observées au Royaume-Uni [137] (ventes stables en Allemagne). Ces diminutions d'exposition aux médicaments spécifiques de la MAMA en France avaient déjà été soulignées dans une étude menée avant le déremboursement total de 2018 [148]. Cependant, avant les modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA, une augmentation de l'exposition à ces médicaments avait été observée [149].

Nous avons mis en évidence, au travers d'analyses descriptives, une diminution du recours à des **consultations avec un neurologue ou psychiatre libéraux** au cours de la décennie 2010, qui sont les primo-prescripteurs de ces médicaments. Cependant, toutes choses égales par ailleurs et contrairement à ce qui était craint, nous avons observé une augmentation du recours à des consultations avec un neurologue ou psychiatre libéraux en

2013 puis 2019, suite aux modifications du remboursement des médicaments spécifiques de la MAMA. Cela pourrait indiquer une meilleure orientation du médecin généraliste vers un spécialiste de la MAMA ou une volonté des sujets et de leur entourage d'avoir l'avis d'un spécialiste en l'absence de médicament remboursé.

Nous avons aussi observé une **augmentation du recours à des soins infirmiers** pour les sujets vivant à domicile, ainsi qu'une augmentation du recours à des **séances de kinésithérapie et d'orthophonie**. Ces évolutions sont en ligne avec les recommandations publiées par la HAS et la **préconisation du maintien à domicile** le plus longtemps possible [24], [27]–[30], [34]. La **LFSS 2022** prévoyait une expérimentation d'accès direct, sans ordonnance, à des kinésithérapeutes et orthophonistes travaillant au sein de structures de soins coordonnés dans six départements. Cette mesure n'a cependant pas été mise en place. En mai 2023, la **loi « portant amélioration de l'accès aux soins par la confiance aux professionnels de santé »** a été publiée au Journal Officiel et a pour objectif de faciliter le recours aux professionnels paramédicaux. Cette loi ouvre notamment l'accès à la primo-prescription pour les IPA, ainsi que l'accès direct aux IPA salariés dans des établissements de santé publics, privés d'intérêt collectifs et privés, dans des ESMS et aux IPA libéraux exerçant dans des structures de soins coordonnés. Cette loi autorise également les infirmiers à prendre en charge la prévention et le traitement des plaies, en incluant la prescription d'examens complémentaires et de produits de santé. La loi dite « Rist » ouvre également l'accès direct aux kinésithérapeutes et orthophonistes exerçant dans des structures de soins coordonnés et en établissement de santé ou médico-social. Les professionnels concernés par ce nouvel accès direct (IPA, kinésithérapeutes et orthophonistes) devront réaliser un compte rendu des soins adressé systématiquement au patient et à son médecin traitant. Les décrets d'application concernant l'accès direct à ces professionnels n'ont cependant pas encore été publiés à ce jour. Ces mesures devraient augmenter le recours à ces professionnels paramédicaux. Enfin, des mesures ont été prises concernant l'**autonomie des personnes âgées et handicapées** dans la **LFSS 2023**, avec l'annonce de la création de 4000 places supplémentaires dans les services d'aides à domicile et de 3000 postes d'infirmiers et d'aides-soignants supplémentaires en 2023. La **LFSS 2024** s'engage à créer de nouvelles places de SSIAD et d'augmenter le nombre de professionnels travaillant dans des EHPAD. Cependant, ce secteur connaît de fortes tensions avec une faible attractivité pour ces métiers. De plus, les bénéficiaires de l'APA vont bénéficier à partir de 2024 de deux heures supplémentaires par semaine dédiées au lien social. Suite à « l'affaire Orpéa », des contrôles et nouvelles règles de transparence et régulation financière ont été annoncés.

Malgré cette volonté de maintien à domicile, nous avons observé une **augmentation du recours à des hospitalisations pour raisons sociales et dépendance**, suggérant que certains sujets auraient dû être institutionnalisés mais ne l'ont pas été, possiblement par manque de places en EHPAD, ou par manque d'aide à domicile [112]. Depuis 2007 et la création de la Tarification A l'Activité (T2A), la baisse des tarifs a entraîné une tension sur le système hospitalier pour augmenter le nombre d'actes et parvenir à un équilibre financier. Cela incite à une sortie précoce des patients pour une poursuite de la prise en charge en ville, le virage ambulatoire, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du recours à des soins infirmiers et de kinésithérapie mais aussi celle du recours aux soins hospitaliers non programmés, dans le cas de sortie trop précoce. La **LFSS 2024** prévoit de faire évoluer le financement des établissements de santé, en passant de la T2A à un système de financement mixte. Cela passerait par la réduction de la part des financements issus de la T2A pour permettre une valorisation différente des activités répondant à des objectifs de santé publique.

Nous avons mis en évidence des **différences de recours aux soins selon la déprivation**. Les raisons de ces différences apparaissent multiples avec en premier lieu la **barrière économique d'accès aux soins**. En effet, d'après l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) et malgré une volonté affichée d'accès aux soins pour tous, et un reste à charge parmi les plus faibles de l'OCDE, la France se caractérise par des besoins médicaux non satisfaits pour raisons financières plus importants chez les personnes avec un faible revenu que la moyenne de l'Union Européenne [150]. En 2017, 3.1% des français renonçaient à des soins, un constat aggravé pour les personnes les plus déprivées résidant dans des zones avec une faible APL en médecins généralistes [151]. **Les personnes âgées sont encore plus concernées par le renoncement aux soins** du fait d'une proportion supérieure de sujets sans complémentaire santé que dans la population générale, et ce malgré l'existence d'aide à l'acquisition de complémentaire santé puis la CSS [91]. Malgré l'existence des ALD, le reste à charge reste important notamment pour les personnes atteintes de polypathologies, ce qui concerne particulièrement les personnes âgées [91], [152]–[154]. La déclaration d'une ALD n'exonère ni de la participation forfaitaire, ni de la franchise médicale, ni des dépassements d'honoraires, ni du forfait hospitalier. En août 2023, le gouvernement a annoncé réfléchir à doubler la franchise médicale, sans modifier le plafond à 50€ par an. Depuis avril 2022 et suite à la **LFSS 2022**, les personnes âgées bénéficiaires de l'Aspa (Allocation de Solidarité aux Personnes Agées) sont automatiquement éligibles à la CSS participative (à 1€ par jour). Il serait intéressant dans les années à venir d'étudier l'impact de telles mesures sur le renoncement aux soins des personnes âgées. Une autre raison expliquant les différences de recours aux soins observées selon la déprivation des sujets atteints de MAMA pourrait être l'état de santé plus dégradé des personnes les plus déprivées,

compliquant la prise en charge recommandée de la MAMA. Les personnes les plus déprivées et leurs proches pourraient également présenter un niveau d'éducation et de littératie en santé plus faible, ce qui pourrait constituer une barrière d'accès à des soins recommandés dans la prise en charge de la MAMA. Nous avons mis en évidence un recours moindre aux consultations à visée préventive, dont le recours aux dentistes, chez les sujets les plus déprivés. Dans une logique d'économie des dépenses de santé, le remboursement des soins dentaires va diminuer (et passer de 70% à 65 ou 55%) dès octobre 2023, ce qui va donc augmenter le reste à charge pour les patients et possiblement creuser davantage les inégalités sociales déjà existantes et particulièrement dans ce type de recours aux soins. De même, en réponse à cette mesure, le prix des complémentaires santé devrait augmenter en 2024, renforçant les inégalités.

Enfin, les résultats des études sur le recours aux soins avant le repérage de la MAMA et la qualité du futur parcours de soins soulignent la **nécessité d'une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire**. Les données étudiées n'étant toutefois pas récentes (2011), ces résultats interrogent sur la qualité des futurs parcours de soins au vu de la diminution de la densité en médecins généralistes ces dernières années. De plus, dans une récente étude menée par la Drees [133], 87% des médecins généralistes libéraux rapportent des difficultés pour orienter leurs patients vers des spécialistes, 62% vers des professionnels paramédicaux et 47% vers des services d'aide à domicile ou d'aide à la personne. Ces **difficultés à orienter les patients vers les professionnels de santé et les aides adaptés**, ajoutées à la faible densité et APL en médecins généralistes, interrogent sur le devenir de la prise en charge des sujets atteints de MAMA. Le rôle essentiel de coordination des médecins généralistes est souligné dans une récente étude publiée par la Drees à partir du Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale [155]. Cette étude rapporte que deux médecins généralistes libéraux sur trois échangent de façon hebdomadaire avec des infirmiers tandis que la moitié des médecins généralistes libéraux échangent avec des pharmaciens et des spécialistes à la même fréquence. Les médecins généralistes travaillant dans une structure d'exercice coordonné déclarent davantage communiquer avec des professionnels paramédicaux. Ce type de structure semble donc favoriser les échanges entre professionnels. De plus, nous assistons aujourd'hui à des tensions sur les métiers du soin et du social face à leur **faible attractivité** (pénibilité importante et faible rémunération). Il apparaît nécessaire d'investir dans l'attractivité de ces métiers, en passant par la formation et la revalorisation de la rémunération. La **LFSS 2024** a notamment permis une majoration la rémunération des astreintes, du travail de nuit et des dimanches et jours fériés travaillés pour les personnels hospitaliers. Nous pouvons nous interroger sur la revalorisation de la rémunération des personnels des EHPAD et services d'aide à domicile ou

d'aide à la personne pour renforcer l'attractivité dans ces établissements et services médico-sociaux. Ce travail de thèse a également mis en évidence des différences départementales significatives dans la probabilité de futur parcours de soins favorable, appuyant la **nécessité de politiques de santé de proximité** pour s'adapter aux spécificités de chaque département. De nombreux dispositifs de coordination de proximité existent aujourd'hui en France (MAIA, CLIC, par exemple), auxquels s'ajoutent les Directions Départementales des ARS ainsi que les Conseils Départementaux qui structurent l'offre de soins et médico-sociale à l'échelle départementale, mais la question de leur articulation et du décloisonnement des différents secteurs sanitaires et médico-sociaux se pose. Les difficultés d'accès aux médecins généralistes, des professionnels essentiels à la coordination, s'ajoutent à la problématique de la coordination des soins. Un rapport d'évaluation de la **Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018-2022** publié par la Drees [156] souligne la volonté de la SNS de réaffirmer que « la santé doit être un objectif de toutes les politiques publiques menées en France », selon le mouvement *One Health* et l'approche *Health in All Policies* de l'OMS. Cependant, la Drees note un manque de cohérence et d'articulation entre la SNS et certains plans nationaux, notamment la stratégie « Vieillir en bonne santé 2020-2022 » élaborée après la publication du SNS. Le rapport souligne une cohérence entre la SNS et les Projets Régionaux de Santé (PRS), mais regrette l'absence d'implication formelle des ARS dans l'élaboration de la SNS. Toujours dans ce rapport, la Drees souligne la nécessité d'une réorganisation de l'offre de soins, afin de favoriser la coordination, et d'investir dans la prévention primaire. Depuis seulement 2022, le ministère de la santé comporte le terme de prévention, mais nous pouvons nous interroger sur le système de rémunération à l'acte qui pourrait ne pas favoriser la prévention. La **LFSS 2023**, publiée au Journal Officiel en décembre 2022, se veut volontariste sur la **prévention** avec notamment des « rendez-vous de prévention » aux âges clés de la vie (20-25 ans, 40-45 ans, 60-65 ans). La **LFSS 2024** prévoit le déploiement au niveau national de ces bilans de prévention. Avec une espérance de vie à la naissance dépassant 80 ans, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) préconise un 4ème rendez-vous de prévention à 70-75 ans afin de « repérer et remédier aux facteurs de risque de dépendance, d'isolement, d'iatrogénie et d'identifier les défaillances d'organe débutantes » [157]. La LFSS 2024 prévoit également de faciliter l'intégration des malades dans des programmes de prévention remboursés, notamment concernant l'activité physique adaptée.

En mars 2023, le HCSP a publié un rapport sur la future **SNS 2023-2033** [158]. L'institution rappelle que la pandémie de Covid-19 a aggravé des constats déjà faits auparavant, tels que la pression exercée par les maladies chroniques sur le système de santé ainsi qu'un système de santé publique ne répondant plus aux attentes et aux besoins. La crise sanitaire a également révélé de nouvelles problématiques, telles que la santé mentale comme problème majeur et la confirmation que l'approche nationale est peu adaptée aux spécificités locales. La phase de consultation et de concertation publique de la SNS s'est achevée début octobre 2023.

L'ensemble des lois et stratégies récentes et à venir décrites dans ce chapitre, ainsi que la feuille de route des maladies neurodégénératives 2021-2022 et la future stratégie sur les maladies neurodégénératives (2024-2028) peuvent avoir un impact sur la prise en charge de la MAMA en France ainsi que sur le système de santé français, qu'il sera intéressant d'investiguer. En parallèle, la pandémie de Covid-19 a renforcé la fragilisation du système de santé, avec une augmentation des inégalités sociales de santé et l'aggravation des problèmes d'attractivité des métiers des secteurs sanitaires et médico-sociaux [158].

Chapitre 2 - Forces et limites

Ce travail présente différentes limites. Tout d'abord, certaines limites sont communes à toutes les études menées durant cette thèse et inhérentes au SDNS et aux bases médico-administratives en général. La **définition de la MAMA** que nous avons utilisée pour repérer notre population d'étude ne repose pas sur des critères cliniques. Ainsi, la date de repérage de la MAMA dans la cohorte FRA-DEM ne correspond pas à la date de diagnostic, le diagnostic étant le plus souvent porté avant que l'on identifie la MAMA dans le SNDS. Dans les travaux de la thèse s'intéressant au recours aux soins avant le repérage, nous avons appliqué une censure de 6 mois avant la date de repérage pour tenter de réduire ce biais de sélection [124]. Un autre biais de sélection concerne la restriction de notre population d'étude aux sujets affiliés au **régime général** de l'Assurance Maladie, nécessaire du fait de la moindre qualité des données d'ALD et de mortalité dans les autres régimes. Nous avons également restreint notre population d'étude aux sujets résidant en **France métropolitaine** du fait des conditions de vie et d'accès aux soins différentes dans les DROM-COM. Un biais de mesure lié à la nature des données est la mesure de l'**exposition médicamenteuse** qui ne correspond pas à l'utilisation des médicaments ni à la prescription médicamenteuse, certains médicaments n'étant pas remboursés. De plus, l'exposition médicamenteuse n'est pas mesurable durant les séjours hospitaliers ou durant les institutionnalisations en EHPAD avec PUI. Nous avons tenté de réduire ce biais de mesure en ajustant ou en stratifiant nos analyses sur le lieu de vie. Les soins infirmiers ne sont également pas mesurés durant les institutionnalisations, ni les séances de kinésithérapie dans les EHPAD à dotation globale. Concernant l'institutionnalisation, la base Résid-EHPAD ne contient que les données des EHPAD de caisse pivot du régime général. Des **informations non disponibles dans le SNDS** auraient été utiles pour ces travaux de thèse. Tout d'abord, des informations liées aux conditions de vie des sujets ne sont pas disponibles dans le SNDS, comme la présence d'aidants familiaux, les habitudes de vie (tabagisme, activité physique par exemple), le niveau d'éducation et socio-économique à l'échelle individuelle. Ensuite, nous manquons d'informations liées à la MAMA pouvant influencer le recours aux soins, comme la présence de troubles psycho-comportementaux ou l'étiologie et la sévérité de la MAMA. De plus, des informations complémentaires au recours aux soins ne sont pas disponibles dans le SNDS, comme la spécialité médicale des consultations à l'hôpital public (notamment psychiatrie, gériatrie et neurologie), les consultations mémoire, les services de santé spécialisés (ESA), les équipes mobiles de gériatrie, les indications de traitements, les traitements non médicamenteux pour la gestion des troubles du comportement. La capacité de « gériatrie » en ville, n'est pas identifiable dans le SNDS. Le recours à certaines structures comme les SSIAD ou SPASAD n'est pas renseigné dans le SNDS, de même que les ESA, les services d'aide à

domicile, les structures de répit. Hormis pour les hospitalisations, le SNDS ne contient également pas le motif de recours aux soins, notamment les consultations ou la prescription de médicaments.

Par ailleurs des limites spécifiques à chaque travail de thèse sont présentées dans les manuscrits correspondants.

Ce travail présente également plusieurs forces. Tout d'abord, notre **population d'étude était exhaustive** correspondant à la population vivant en France métropolitaine affiliée au régime général de l'Assurance Maladie (régime qui couvre plus de 70% de la population française). L'utilisation d'une base médico-administrative telle que le SNDS nous a permis d'avoir une **faible attrition de ces sujets**. Ensuite, nos analyses reposaient sur des **données fiables et exhaustives de consommation de soins en vie réelle**, notamment en ce qui concerne l'exposition médicamenteuse, les consultations de ville et les hospitalisations. La population d'étude dans chaque partie de ce travail de thèse était constituée de **cas incidents**, ce qui nous a permis d'obtenir une population plus homogène et rendant possible la comparaison de différentes cohortes. Les travaux de cette thèse reposaient sur l'analyse d'une **grande variété de recours aux soins** et non limitée à l'étude d'un seul secteur de soins. Notre large échantillon nous a permis de réaliser des analyses multiniveaux et ainsi de prendre en compte les différences départementales d'organisation et d'accès aux soins.

Partie VI - Conclusion générale et perspectives

Au vu des projections du nombre de personnes atteintes de MAMA dans les années à venir dans le monde et en France, et en l'absence de traitement curatif, ces pathologies et leur prise en charge vont continuer à peser sur les familles et un système de santé fragilisé depuis plusieurs années. La pandémie de Covid-19 a renforcé cette fragilisation et des inégalités sociales de santé déjà existantes. Même si de nouveaux métiers sont créés, comme les IPA dont le diplôme a été créé en 2018 et dont l'impact reste à être évalué, il est impératif de trouver un moyen de pallier les difficultés d'accès aux médecins généralistes pour améliorer le suivi médical en ville et soulager un système hospitalier en crise. La poursuite de l'effort de maintien à domicile des personnes atteintes de MAMA, pour lesquelles l'institutionnalisation peut constituer une épreuve, est nécessaire tout en rendant l'institutionnalisation plus accessible pour tous quand nécessaire. Cela passe par la poursuite du développement des structures de répit et d'hébergement temporaire, et par la nécessité de renforcer l'attractivité des métiers de services à domicile et d'aide à la personne. La coordination entre les différents professionnels médicaux, paramédicaux et sociaux apparaît essentielle pour garantir la meilleure prise en charge possible des personnes atteintes de MAMA, avec l'importance d'une approche territoriale pour la mise en place de mesures politiques adaptées. Ce travail de thèse ouvre également des perspectives de recherche, avec par exemple l'exploration du recours aux traitements non médicamenteux pour la gestion des troubles du comportement, ou encore l'exploration des différences départementales et des raisons liées au renoncement aux soins selon la déprivation ou le niveau socio-économique.

Références bibliographiques

[1] G. Bagein *et al.*, « L'état de santé de la population en France », Drees, 102, sept. 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-03/DD102MAJ200323.pdf

[2] P. Scheltens *et al.*, « Alzheimer's disease », *Lancet*, vol. 397, nº 10284, p. 1577-1590, avr. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

[3] Organisation Mondiale de la Santé, « La démence ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia

[4] E. Nichols *et al.*, « Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 », *The Lancet Public Health*, vol. 7, nº 2, p. e105-e125, févr. 2022, doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

[5] Alzheimer Europe, « Dementia in Europe Yearbook 2019 : Estimating the prevalence of dementia in Europe », Alzheimer Europe, 2020.

[6] L. Carcaillon-Bentata, C. Quintin, M. Boussac-Zarebska, et A. Elbaz, « Prevalence and incidence of young onset dementia and associations with comorbidities: A study of data from the French national health data system », *PLoS Med*, vol. 18, nº 9, p. e1003801, sept. 2021, doi: 10.1371/journal.pmed.1003801.

[7] World Health Organization, *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: World Health Organization, 2021. Consulté le: 4 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701

[8] B. Winblad *et al.*, « Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society », *Lancet Neurol*, vol. 15, nº 5, p. 455-532, avr. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.

[9] American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th éd. Washington DC : American Psychiatric Association, 2013.

[10] E. Joe et J. M. Ringman, « Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention », *BMJ*, vol. 367, p. l6217, déc. 2019, doi: 10.1136/bmj.l6217.

[11] K. Tagai, T. Nagata, S. Shinagawa, et M. Shigeta, « Anosognosia in patients with Alzheimer's disease: current perspectives », *Psychogeriatrics*, vol. 20, nº 3, p. 345-352, 2020, doi: 10.1111/psyg.12507.

[12] C.-Y. Kwon et B. Lee, « Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Community-Dwelling Dementia Patients: A Systematic Review », *Front Psychiatry*, vol. 12, p. 741059, 2021, doi: 10.3389/fpsyt.2021.741059.

[13] E. Schwertner *et al.*, « Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Different Dementia Disorders: A Large-Scale Study of 10,000 Individuals », *J Alzheimers Dis*, vol. 87, nº 3, p. 1307-1318, 2022, doi: 10.3233/JAD-215198.

[14] Alzheimer's Disease International et McGill University, « World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia », sept. 2021, Consulté le: 4 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/

[15] N. Falgàs *et al.*, « The severity of neuropsychiatric symptoms is higher in early-onset than late-onset Alzheimer's disease », *Eur J Neurol*, vol. 29, nº 4, p. 957-967, avr. 2022, doi: 10.1111/ene.15203.

[16] P. Olivieri *et al.*, « Characterization of the initial complaint and care pathways prior to diagnosis in very young sporadic Alzheimer's disease », *Alzheimers Res Ther*, vol. 13, nº 1, p. 90, avr. 2021, doi: 10.1186/s13195-021-00829-0.

[17] M. Kvello-Alme, G. Bråthen, L. R. White, et S. B. Sando, « Time to Diagnosis in Young Onset Alzheimer's Disease: A Population-Based Study from Central Norway », *J Alzheimers Dis*, vol. 82, nº 3, p. 965-974, 2021, doi: 10.3233/JAD-210090.

[18] F. Lebert, M. Leroy, F. Pasquier, et D. Strubel, « Young onset demented patients in French cognitive-behavioral specialized units », *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, vol. 14, nº 2, p. 194-200, juin 2016, doi: 10.1684/pnv.2016.0607.

[19] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, et E. M. Stadlan, « 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*, vol. 34, nº 7, p. 939-944, juill. 1984, doi: 10.1212/wnl.34.7.939.

[20] B. Dubois *et al.*, « Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria », *Lancet Neurol*, vol. 6, nº 8, p. 734-746, août 2007, doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.

[21] G. M. McKhann *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*, vol. 7, nº 3, p. 263-269, mai 2011, doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

[22] B. Dubois *et al.*, « Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria », *Lancet Neurol*, vol. 13, nº 6, p. 614-629, juin 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

[23] P. Molin et K. Rockwood, « Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer – Perspective gériatrique* », *Can Geriatr J*, vol. 19, nº 2, p. 74-82, juin 2016, doi: 10.5770/cgj.19.242.

[24] Haute Autorité de Santé, « Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée », mai 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf

[25] S. Stroër et M.-O. Habert, « Maladie d'Alzheimer à un stade précoce : le rôle central de l'imagerie », *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, vol. 20, nº 120, Supplement, p. 120S11-120S18, déc. 2020, doi: 10.1016/S1627-4830(20)30197-5.

[26] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : annonce et accompagnement du diagnostic », sept. 2009. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/alzheimer_annonce_accompa_diagnostic_diapo.pdf

[27] Haute Autorité de Santé, « Services d'aide et de soins à domicile: accompagnement des personnes atteintes de maladie neurodégénérative Le projet de service », juill. 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/diqasm_guidemnd_projetdeservice_publi.pdf

[28] Haute Autorité de Santé, « Services d'aide et de soins à domicile: accompagnement des personnes atteintes de maladie neurodégénérative Le projet personnalisé », juill. 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/diqasm_guide_mnd_projetpersonnalise.pdf

[29] Haute Autorité de Santé, « Services d'aide et de soins à domicile : accompagnement des personnes atteintes de maladie neurodégénérative Caractéristiques des maladies et conseils pratiques d'accompagnement », juill. 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/diqasm_guidemnd_tableaux_vf_publi.pdf

[30] Haute Autorité de Santé, « Services d'aide et de soins à domicile : accompagnement des personnes atteintes de maladie neurodégénérative L'adaptation des pratiques

d'accompagnement », juill. 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/diqasm_guidemnd_pratiquesdaccompagnement_vf_publi.pdf

[31] Haute Autorité de Santé, « Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées », mars 2008.

[32] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs », mai 2009. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf

[33] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels », févr. 2010. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_alzheimer_suivi_medical.pdf

[34] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge », déc. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf

[35] Haute Autorité de Santé, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie », juill. 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/apathie_recommandations.pdf

[36] J. Birks et R. J. Harvey, « Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD001190, janv. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.

[37] C. Loy et L. Schneider, « Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2006, n° 1, p. CD001747, janv. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.

[38] J. Birks, null Grimley Evans J, V. Iakovidou, et M. Tsolaki, « Rivastigmine for Alzheimer's disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, p. CD001191, 2000, doi: 10.1002/14651858.CD001191.

[39] J. Birks, « Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD005593, janv. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD005593.

[40] R. McShane, A. Areosa Sastre, et N. Minakaran, « Memantine for dementia », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, p. CD003154, avr. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

[41] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le donepezil », juin 2007. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3132_aricept.pdf

[42] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la galantamine », juin 2007. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3146_reminyl_2007_09_27__14_56_33_421.pdf

[43] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la rivastigmine », déc. 2007. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/exelon_-_ct-5099.pdf

[44] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la mémantine », juin 2007. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3046_ebixa.pdf

[45] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le donepezil », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/aricept_19-10-2011_avis_10755.pdf

[46] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la galantamine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/reminyl_19-10-2011_avis_10676.pdf

[47] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la rivastigmine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/exelon_19-10-2011_avis_10649.pdf

[48] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur la mémantine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/ebixa_19-10-2011_avis_10677.pdf

[49] J. S. Birks et J. G. Evans, « Rivastigmine for Alzheimer's disease », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, nº 4, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.

[50] S. Matsunaga, T. Kishi, et N. Iwata, « Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis », *PLoS ONE*, vol. 10, nº 4, p. e0123289, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123289.

[51] Haute Autorité de Santé, « Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur la mémantine et les anticholinestérasiques », oct. 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/aricept_exelon_reminyl_ebixa_synthese.pdf

[52] P. de Linares, « Déremboursement des médicaments Anti-Alzheimer : On a oublié les malades à corps de Lewy et les parkinsoniens », 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2018/07/D%C3%A9remboursement-corps-de-Lewy.pdf

[53] France Alzheimer et Maladies Apparentées, « Déremboursement des médicaments dits « anti-Alzheimer » : le Conseil d'Etat saisi ! », France Alzheimer. Consulté le: 21 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-dits-anti-alzheimer-le-conseil-detat-saisi/

[54] France Alzheimer et Maladies Apparentées, « Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer, et après ? », France Alzheimer. Consulté le: 21 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-anti-alzheimer-et-apres/

[55] Société Française de Gériatrie et Gérontologie, « Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer : la SFGG et plusieurs autres organisations saisissent le Conseil d'État », Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Consulté le: 21 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sfgg.org/actualites/deremboursement-des-medicaments-anti-alzheimer-la-sfgg-dautres-societes-savantes-et-associations-ont-saisi-le-conseil-detat/

[56] Société Française de Gériatrie et Gérontologie, « Communiqué de presse officiel : "Le déremboursement des médicaments contre la Maladie d'Azheimer" », Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). Consulté le: 21 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sfgg.org/actualites/communique-de-presse-officiel-le-deremboursement-des-medicaments-contre-la-maladie-dazheimer-juin-2018/

[57] R. Magierski, T. Sobow, E. Schwertner, et D. Religa, « Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: State of the Art and Future Progress », *Front Pharmacol*, vol. 11, juill. 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.01168.

[58] S. J. Ralph et A. J. Espinet, « Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care », *J Alzheimers Dis Rep*, vol. 2, nº 1, p. 1-26, févr. 2018, doi: 10.3233/ADR-170042.

[59] S. Macfarlane et C. Cunningham, « Limiting antipsychotic drugs in dementia », *Aust Prescr*, vol. 44, nº 1, p. 8-11, févr. 2021, doi: 10.18773/austprescr.2020.078.

[60] V. Calsolaro *et al.*, « Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) and the Use of Antipsychotics », *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 14, nº 3, p. 246, mars 2021, doi: 10.3390/ph14030246.

[61] G. Pasqualetti, S. Tognini, V. Calsolaro, A. Polini, et F. Monzani, « Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms », *Clin Interv Aging*, vol. 10, p. 1457-1466, sept. 2015, doi: 10.2147/CIA.S87466.

[62] S. Billioti de Gage *et al.*, « Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study », *BMJ*, vol. 345, p. e6231, sept. 2012, doi: 10.1136/bmj.e6231.

[63] S. Billioti de Gage *et al.*, « Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study », *BMJ*, vol. 349, p. g5205, sept. 2014, doi: 10.1136/bmj.g5205.

[64] L. B. Gerlach, I. R. Wiechers, et D. T. Maust, « Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review », *Harv Rev Psychiatry*, vol. 26, nº 5, p. 264-273, oct. 2018, doi: 10.1097/HRP.0000000000000190.

[65] L. Saarelainen *et al.*, « Risk of death associated with new benzodiazepine use among persons with Alzheimer disease: A matched cohort study », *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 33, nº 4, p. 583-590, avr. 2018, doi: 10.1002/gps.4821.

[66] WHO Centre for Health Development (Kobe Japan), « A glossary of terms for community health care and services for older persons », WHO Centre for Health Development, Kobe, Japan, WHO/WKC/Tech.Ser./04.2, 2004. Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/68896

[67] N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, et G. E. Caughey, « What is polypharmacy? A systematic review of definitions », *BMC Geriatr*, vol. 17, nº 1, p. 230, oct. 2017, doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

[68] A. C. Drenth-van Maanen, I. Wilting, et P. A. F. Jansen, « Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 86, nº 10, p. 1921-1930, 2020, doi: 10.1111/bcp.14094.

[69] ANSM, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ». Ap 2017.

[70] Haute Autorité de Santé, « Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire », juin 2015.

[71] European Medicines Agency, « Médicaments contenant du tétrazépam dont l'autorisation de mise sur le marché a été suspendue dans l'ensemble de l'Union européenne », mai 2013. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tetrazepam-containing-medicines-article-107i-procedure-tetrazepam-containing-medicines-suspended_fr.pdf

[72] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le tétrazépam », juin 2014. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11047_NUCTALON_REEVAL_RI_Avis1_CT11047_CT13231.pdf

[73] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le témazépam », juin 2014. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-

sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13418_NORMISON_REEVAL_RI_Avis1_CT13418_CT13597.pdf

[74] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le nitrazépam », juin 2014. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13202_MOGADON_REEVAL_RI_Avis1_CT13202.pdf

[75] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le lormétazépam », juin 2014. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13210_NOCTAMIDE_REEVAL_Avis1_CT13210.pdf

[76] Haute Autorité de Santé, « Avis de la commission de la transparence sur le loprazolam », juin 2014. Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/havlane_reeval_ri_avis1_ct10978_ct13218_2014-07-24_10-48-32_904.pdf

[77] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) ». Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information

[78] Ministère délégué à la Sécurité sociale, aux Personnes âgées, aux Personnes handicapées et à la Famille, « Plan Solidarité-Grand Age », juin 2006. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cnsa.fr/documentation/plan_solidarite_grand_age_2008.pdf

[79] Haute Autorité de Santé, « Cadre référentiel ETP Paerpa Polypathologie – Polymédication », sept. 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/cadre_referentiel_etp_paerpa__polypathologie.pdf

[80] Haute Autorité de Sante, « Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? », sept. 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf

[81] Ministère de la Santé et de la Prévention, « Le dispositif Paerpa », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/le-parcours-sante-des-aines-paerpa/article/le-dispositif-paerpa

[82] Gouvernement, « L'adaptation de la société au vieillissement », Gouvernement.fr. Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/action/l-adaptation-de-la-societe-au-vieillissement

[83] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Ministère délégué à la Santé, et Secrétariat d'état aux Personnes Agées, « Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2001-2005 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2021-10/1st%20French%20Alzheimer%20Plan%202001-2005.pdf

[84] Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, « Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2021-10/2nd%20French%20Alzheimer%20Plan%202004-2007.pdf

[85] Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, « Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007 - Synthèse ». [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/1synthese.pdf

[86] Ministère des Solidarités et de la Santé, « Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2021-10/3rd%20French%20Alzheimer%20Plan%202008-2012.pdf

[87] « Les PASA : des espaces aménagés au sein des EHPAD ». Consulté le: 1 février 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-dans-un-ehpad/prevention-accompagnement-et-soins/les-pasa-des-espaces-amenages-au-sein-des-ehpad

[88] « Les UHR : des lieux d'hébergement aménagés dans les EHPAD ». Consulté le: 1 février 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-dans-un-ehpad/prevention-accompagnement-et-soins/les-uhr-des-lieux-dhebergement-amenages-dans-les-ehpad

[89] Haute Autorité de Santé, « PROGRAMME AMI - ALZHEIMER Alerte et Maitrise de la Iatrogénie des Neuroleptiques dans la Maladie d'Alzheimer », oct. 2010. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/programme_ami_alzheimer.pdf

[90] Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et Ministère des Affaires Sociales, de la Santé, des Droits des Femmes, « Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014-2019 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2021-10/France%20Neurodegenerative%20plan%202014-2019.pdf

[91] A. Pierre et Z. Or, « Is the Public-Private Mix in French Health System Sustainable? », n° 91, 2023, [En ligne]. Disponible sur: https://www.irdes.fr/english/working-papers/091-is-the-public-private-mix-in-french-health-system-sustainable.pdf

[92] P. Tuppin *et al.*, « Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France », *Rev Epidemiol Sante Publique*, vol. 65 Suppl 4, p. S149-S167, oct. 2017, doi: 10.1016/j.respe.2017.05.004.

[93] Assurance Maladie, « Complémentaire santé solidaire ». Consulté le: 7 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/difficultes-acces-droits-soins/complementaire-sante/complementaire-sante-solidaire

[94] G. Rey, E. Jougla, A. Fouillet, et D. Hémon, « Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death », *BMC Public Health*, vol. 9, p. 33, janv. 2009, doi: 10.1186/1471-2458-9-33.

[95] Assurance Maladie, « Affection Longue Durée (ALD) ». Consulté le: 10 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladie-chronique

[96] Caisse Nationale d'Assurance Maladie, « Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G6 (années 2012 à 2018) », févr. 2020. Consulté le: 12 juin 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Methodologie_medicale_cartographie.pdf

[97] M. Wargny, A. Gallini, H. Hanaire, F. Nourhashemi, S. Andrieu, et V. Gardette, « Diabetes Care and Dementia Among Older Adults: A Nationwide 3-Year Longitudinal Study », *J Am Med Dir Assoc*, vol. 19, n° 7, p. 601-606.e2, 2018, doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.006.

[98] A. Elyn *et al.*, « Potential determinants of unfavourable healthcare utilisation trajectories during the last year of life of people with incident Alzheimer Disease or Related Syndromes: a nationwide cohort study using administrative data », *Age Ageing*, vol. 51, n° 3, p. afac053, mars 2022, doi: 10.1093/ageing/afac053.

[99] M. Poncet, V. Gardette, A. Couret, A. Renoux, M. Lapeyre-Mestre, et A. Gallini, « Benzodiazepine exposure in subjects with incident Alzheimer's disease and related

syndromes in France: a longitudinal study 2011-2017 », *Int Clin Psychopharmacol*, avr. 2020, doi: 10.1097/YIC.0000000000000312.

[100] A. Couret, A. Gallini, M. Poncet, A. Renoux, M. Lapeyre-Mestre, et V. Gardette, « Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study », *J Am Med Dir Assoc*, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jamda.2020.02.019.

[101] A. Gallini *et al.*, « Clustering 5-Year Multidimensional Health Care Trajectory Patterns in Alzheimer's Disease and Related Syndromes », *J Am Med Dir Assoc*, vol. 22, nº 7, p. 1525-1534.e3, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jamda.2021.01.085.

[102] A. Atramont, I. Bourdel-Marchasson, D. Bonnet-Zamponi, I. Tangre, A. Fagot-Campagna, et P. Tuppin, « Impact of nursing home admission on health care use and disease status elderly dependent people one year before and one year after skilled nursing home admission based on 2012–2013 SNIIRAM data », *BMC Health Serv Res*, vol. 17, sept. 2017, doi: 10.1186/s12913-017-2620-6.

[103] « Définition - Unité urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine / Agglomération / Agglomération multicommunale / Agglomération urbaine | Insee ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1501

[104] M. Monégat et C. Sermet, « La polymédication : définitions, mesures et enjeux », *Questions d'économie de la santé*, nº 204, p. 8, 2014.

[105] A. Renom-Guiteras, G. Meyer, et P. A. Thürmann, « The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 71, nº 7, p. 861-875, juill. 2015, doi: 10.1007/s00228-015-1860-9.

[106] Organisation Mondiale de la Santé, « Defined Daily Dose - Definition and general considerations ». Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

[107] Organisation Mondiale de la Santé, « Index ATC/DDD ». Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

[108] Agency for Healthcare Research and Quality, « Quality Indicators ». Consulté le: 26 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Modules/PQI_TechSpec_ICD10_v2020.aspx

[109] E. Gombault-Datzenko *et al.*, « Alzheimer's disease and related syndromes and hospitalization: a nationwide 5-year longitudinal study », *Eur. J. Neurol.*, avr. 2020, doi: 10.1111/ene.14256.

[110] Assurance Maladie, « Data professionnels de santé libéraux — Data ameli ». Consulté le: 20 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://data.ameli.fr/pages/data-professionnels-sante-liberaux/

[111] Sous la direction de Fabien Toutlemonde, « Fiche 25 - La médecine d'urgence. Les établissements de santé - édition 2021 », juill. 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2025%20-%20La%20m%C3%A9decine%20d%E2%80%99urgence.pdf

[112] A. Balavoine, « Des résidents de plus en plus âgés et dépendants dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées », DREES, 1237, juill. 2022. Consulté le: 3 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-07/er1237.pdf

[113] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », déc. 2013. [En ligne]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-

Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information

[114] Z. Heritage, « Inequalities, social ties and health in France », *Public Health*, vol. 123, nº 1, p. e29-34, janv. 2009, doi: 10.1016/j.puhe.2008.10.028.

[115] G. Menvielle et T. Lang, « Les inégalités sociales de santé : vingt ans d'évolution », *ADSP*, vol. 113, 2021, doi: 10.3917/aedesp.113.0002.

[116] J. Bezin *et al.*, « The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology », *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, vol. 26, nº 8, p. 954-962, août 2017, doi: 10.1002/pds.4233.

[117] S. de Germay *et al.*, « [Performing pharmacoepidemiological studies using the French health insurance data warehouse (SNDS): How to translate guidelines into practice] », *Therapie*, p. S0040-5957(23)00027-6, janv. 2023, doi: 10.1016/j.therap.2023.01.010.

[118] K. R. Schaefer *et al.*, « Differences in service utilization at an urban tribal health organization before and after Alzheimer's disease or related dementia diagnosis: A cohort study », *Alzheimers Dement*, vol. 15, nº 11, p. 1412-1419, nov. 2019, doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.4945.

[119] B. Downer *et al.*, « Changes in Health Care Use by Mexican American Medicare Beneficiaries Before and After a Diagnosis of Dementia », *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 76, nº 3, p. 534-542, févr. 2021, doi: 10.1093/gerona/glaa236.

[120] P.-J. Lin, Y. Zhong, H. M. Fillit, E. Chen, et P. J. Neumann, « Medicare Expenditures of Individuals with Alzheimer's Disease and Related Dementias or Mild Cognitive Impairment Before and After Diagnosis », *J Am Geriatr Soc*, vol. 64, nº 8, p. 1549-1557, 2016, doi: 10.1111/jgs.14227.

[121] C. W. Zhu *et al.*, « Medicare Utilization and Expenditures Around Incident Dementia in a Multiethnic Cohort », *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 70, nº 11, p. 1448-1453, nov. 2015, doi: 10.1093/gerona/glv124.

[122] L. Chen, C. Reed, M. Happich, A. Nyhuis, et A. Lenox-Smith, « Health care resource utilisation in primary care prior to and after a diagnosis of Alzheimer's disease: a retrospective, matched case-control study in the United Kingdom », *BMC Geriatr*, vol. 14, p. 76, juin 2014, doi: 10.1186/1471-2318-14-76.

[123] R. Nair *et al.*, « Retrospective assessment of patient characteristics and healthcare costs prior to a diagnosis of Alzheimer's disease in an administrative claims database », *BMC Geriatr*, vol. 18, nº 1, p. 243, 16 2018, doi: 10.1186/s12877-018-0920-2.

[124] D. S. Geldmacher *et al.*, « Pre-diagnosis excess acute care costs in Alzheimer's patients among a US Medicaid population », *Appl Health Econ Health Policy*, vol. 11, nº 4, p. 407-413, août 2013, doi: 10.1007/s40258-013-0038-9.

[125] S. M. Albert, S. Glied, H. Andrews, Y. Stern, et R. Mayeux, « Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease », *Neurology*, vol. 59, nº 4, p. 573-578, août 2002, doi: 10.1212/wnl.59.4.573.

[126] U. Desai, N. Y. Kirson, Y. Lu, V. Bruemmer, et J. S. Andrews, « Disease severity at the time of initial cognitive assessment is related to prior health-care resource use burden », *Alzheimers Dement (Amst)*, vol. 12, nº 1, p. e12093, 2020, doi: 10.1002/dad2.12093.

[127] U. Desai, N. Y. Kirson, W. Ye, N. R. Mehta, J. Wen, et J. S. Andrews, « Trends in health service use and potentially avoidable hospitalizations before Alzheimer's disease diagnosis: A matched, retrospective study of US Medicare beneficiaries », *Alzheimers Dement (Amst)*, vol. 11, p. 125-135, déc. 2019, doi: 10.1016/j.dadm.2018.12.005.

[128] J. S. Albrecht, M. Hanna, D. Kim, et E. M. Perfetto, « Increased Health Care Utilization in Dementia Subtypes Before Diagnosis », *Alzheimer Dis Assoc Disord*, vol. 32, nº 4, p. 326-332, déc. 2018, doi: 10.1097/WAD.0000000000000277.

[129] A. Penneau et Z. Or, « Les inégalités territoriales de financement et d'accessibilité des soins médico-sociaux : quel impact sur les dépenses de santé des seniors ? », *Questions d'économie de la santé*, nº 279, mai 2023, [En ligne]. Disponible sur: https://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/279-les-inegalites-territoriales-de-financement-et-d-accessibilite-des-soins-medico-sociaux.pdf

[130] N. Maserejian, H. Krzywy, S. Eaton, et J. E. Galvin, « Cognitive measures lacking in EHR prior to dementia or Alzheimer's disease diagnosis », *Alzheimers Dement*, vol. 17, nº 7, p. 1231-1243, juill. 2021, doi: 10.1002/alz.12280.

[131] J. Vogelgsang, C. Wolff-Menzler, B. Kis, M. Abdel-Hamid, J. Wiltfang, et P. Hessmann, « Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia compared to a psychiatric control cohort », *Psychogeriatrics*, vol. 18, nº 5, p. 393-401, sept. 2018, doi: 10.1111/psyg.12338.

[132] V. Guion, P. De Souto Barreto, et Y. Rolland, « Nursing Home Residents' Functional Trajectories and Mortality After a Transfer to the Emergency Department », *J Am Med Dir Assoc*, vol. 22, nº 2, p. 393-398.e3, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.033.

[133] B. Davin-Casalena *et al.*, « Les deux tiers des généralistes déclarent être amenés à refuser de nouveaux patients comme médecin traitant », *Etudes et Résultats (DREES)*, nº 1267, mai 2023, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER%201267%20-%20Panel%20des%20m%C3%A9decins%20g%C3%A9n%C3%A9ralistes%203%20-%20BAT_2.pdf

[134] A. Sommerlad *et al.*, « Hospitalisation of people with dementia: evidence from English electronic health records from 2008 to 2016 », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 34, nº 6, p. 567-577, juin 2019, doi: 10.1007/s10654-019-00481-x.

[135] R. U. Kristensen, C. Jensen-Dahm, C. Gasse, et G. Waldemar, « Declining Use of Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia from 2000 to 2015: A Repeated Cross-Sectional Nationwide Register-Based Study », *J Alzheimers Dis*, vol. 79, nº 4, p. 1459-1470, 2021, doi: 10.3233/JAD-200627.

[136] H. Xu *et al.*, « Changes in Drug Prescribing Practices Are Associated With Improved Outcomes in Patients With Dementia in Sweden: Experience from the Swedish Dementia Registry 2008-2017 », *J Am Med Dir Assoc*, vol. 22, nº 7, p. 1477-1483.e3, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.013.

[137] K. Donegan, N. Fox, N. Black, G. Livingston, S. Banerjee, et A. Burns, « Trends in diagnosis and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study », *Lancet Public Health*, vol. 2, nº 3, p. e149-e156, 2017, doi: 10.1016/S2468-2667(17)30031-2.

[138] J. Du *et al.*, « Time trends in psychotropic drug prescriptions in Dutch nursing home residents with dementia between 2003 and 2018 », *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 37, nº 4, mars 2022, doi: 10.1002/gps.5697.

[139] S. Karlsson, I. Rahm Hallberg, P. Midlöv, et C. Fagerström, « Trends in treatment with antipsychotic medication in relation to national directives, in people with dementia - a review of the Swedish context », *BMC Psychiatry*, vol. 17, nº 1, p. 251, 14 2017, doi: 10.1186/s12888-017-1409-9.

[140] S. J. Stocks, E. Kontopantelis, R. T. Webb, A. J. Avery, A. Burns, et D. M. Ashcroft, « Antipsychotic Prescribing to Patients Diagnosed with Dementia Without a Diagnosis of Psychosis in the Context of National Guidance and Drug Safety Warnings: Longitudinal

Study in UK General Practice », *Drug Saf*, vol. 40, nº 8, p. 679-692, août 2017, doi: 10.1007/s40264-017-0538-x.

[141] W. M. Bezabhe *et al.*, « Ten-Year Trends in Psychotropic Prescribing and Polypharmacy in Australian General Practice Patients with and without Dementia », *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, nº 10, Art. nº 10, janv. 2023, doi: 10.3390/jcm12103389.

[142] A. Nørgaard, C. Jensen-Dahm, C. Gasse, H. V. Hansen, et G. Waldemar, « Time trends in antipsychotic drug use in patients with dementia: a nationwide study », *J Alzheimers Dis*, vol. 49, nº 1, p. 211-220, 2016, doi: 10.3233/JAD-150481.

[143] Haute Autorité de Santé, « Transparency committee opinion on rivastigmine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/exelon_-_ct-5099.pdf

[144] Haute Autorité de Santé, « Transparency committee opinion on memantine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/ebixa_ct_10677.pdf

[145] Haute Autorité de Santé, « Transparency committee opinion on galantamine », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3146_reminyl_2007_09_27__14_56_33_421.pdf

[146] Haute Autorité de Santé, « Transparency committee opinion on donepezil », oct. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/aricept_ct_10755.pdf

[147] C. Ben Hassen *et al.*, « Ten-Year Trends in Sales of Alzheimer Disease Drugs in France Compared With Sales in Germany, Spain, and the UK », *JAMA Health Forum*, vol. 3, nº 8, p. e222253, août 2022, doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.2253.

[148] M. François, J. Sicsic, A. Elbaz, et N. Pelletier Fleury, « Trends in Drug Prescription Rates for Dementia: An Observational Population-Based Study in France, 2006-2014 », *Drugs Aging*, vol. 34, nº 9, p. 711-721, 2017, doi: 10.1007/s40266-017-0481-7.

[149] M. Bertrand, C. Tzourio, et A. Alpérovitch, « Trends in recognition and treatment of dementia in france analysis of the 2004 to 2010 database of the national health insurance plan », *Alzheimer Dis Assoc Disord*, vol. 27, nº 3, p. 213-217, sept. 2013, doi: 10.1097/WAD.0b013e3182695a3b.

[150] OECD et European Union, *Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle*. in Health at a Glance: Europe. OECD, 2022. doi: 10.1787/507433b0-en.

[151] A. Lapinte et B. Legendre, « Renoncement aux soins : la faible densité médicale est un facteur aggravant pour les personnes pauvres », *Etudes et Résultats (DREES)*, nº 1200, juill. 2021, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ER1200.pdf

[152] Applica *et al.*, *Inequalities in access to healthcare: a study of national policies 2018*. LU: Publications Office of the European Union, 2018. Consulté le: 15 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://data.europa.eu/doi/10.2767/371408

[153] P.-L. Bithourel et V. Reduron, « Dépenses de santé et restes à charge pour les patients : comment expliquer les disparités entre départements ? », *Etudes et Résultats (DREES)*, nº 1265, mai 2023, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-05/ER1265.pdf

[154] J. Grangier, « Le vieillissement de la population entraîne une hausse des dépenses de santé liées aux affections de longue durée », *Etudes et Résultats (DREES)*, nº 1077, sept. 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er1077.pdf

[155] M. Bergeat et M. Cassou, « Un tiers des médecins généralistes, et plus de la moitié de ceux exerçant en maison de santé pluriprofessionnelle, collaborent quotidiennement avec des infirmières », *Etudes et Résultats (DREES)*, n° 1282, oct. 2023, [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2023-10/ER1282.pdf

[156] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, « Evaluation de la stratégie nationale de santé 2018-2022 », juin 2022. Consulté le: 25 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/evaluation-de-la-strategie-nationale-de-sante

[157] Haut Conseil de la Santé Publique, « Avis relatif au déploiement des rendez-vous prévention prévus par le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 », mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: file:///C:/Users/user/Downloads/hcspa20230320_dploiemendesrendezvousprvention.pdf

[158] Haut Conseil de la Santé Publique, « Stratégie nationale de santé 2023-2033, contribution du Haut Conseil de la santé publique », mars 2023. Consulté le: 25 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1285

Annexes

Annexe 1 : Liste des codes diagnostiques MAMA (ALD et hospitalisations)

Intitulés CIM-10 *	Codes diagnostiques CIM-10 *
Démence de la maladie d'Alzheimer	Codes débutant par F00
Démence vasculaire	Codes débutant par F01
Démence au cours d'autres maladies classées ailleurs **	Codes débutant par F02
Démence sans précision	Codes débutant par F03
Maladie d'Alzheimer	Codes débutant par G30
Autres affections dégénératives du système nerveux, non classées ailleurs	Codes débutant par G31 (hors G312)

** 10ème version de la Classification Internationale des Maladies*
*** Maladie de Pick, maladie de Creutzfeldt-Jacob, maladie de Huntington, maladie de Parkinson, maladie due au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)*

Annexe 2 : Etapes de préparation des données de la cohorte FRA-DEM

Les données fournies par le service DEMEX de la CNAM incluent des sujets présumés incidents de MAMA repérés s'ils remplissent au moins l'un des 3 critères suivants :

- Avoir un remboursement d'un médicament spécifique de la MAMA (anticholinestérasiques : donepezil, galantamine, rivastigmine ; ou la mémantine) ;
- Avoir un diagnostic principal, associé ou relié de MAMA lors d'une hospitalisation (codes CIM-10 : F00 à F03, G30 et G31) ;
- Avoir une ALD pour MAMA, (codes CIM-10 : F00 à F03, G30 et G31).

Ensuite, l'équipe de recherche procède à quelques ajustements pour la population d'étude. À partir des données fournies par la CNAM, les sujets repérés avec un code diagnostique « G312 » ne sont pas retenus (Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool), que ce soient pour les repérages via ALD ou hospitalisation. De la même manière, les sujets repérés via une hospitalisation avec un diagnostic « G318 » ne sont pas retenus en l'absence de critère de repérage supplémentaire, et ce même en cas de plusieurs hospitalisations durant l'année avec seulement des diagnostics MAMA « G318 ». Il est également vérifié que l'année de repérage de la MAMA indiquée par le service DEMEX de la CNAM corresponde bien à l'année du premier repérage de la MAMA identifiable dans les données fournies par la CNAM, sans quoi la personne est retirée de la population d'étude. Pour être retenus dans notre population, les sujets repérés par le critère des médicaments spécifiques de la MAMA doivent avoir au moins 2 remboursements de ces médicaments durant l'année. La date index retenue est la date à laquelle intervient le premier critère de repérage. Les sujets n'ayant pas au moins 2 dates de soins de ville dans les 12 mois avant leur date index ne sont pas retenus.

Parmi les sujets restants, seuls ceux considérés comme affiliés au régime général strict (hors Sections Locales Mutualistes non infogérées, SLM) et résidant en France métropolitaine à la date index sont conservés. Ensuite, un seuil minimal d'âge à 40 ans au 31 décembre de l'année index est appliqué. Les sujets retenus doivent être encore vivants à la date index.

Annexe 3 : Classes thérapeutiques étudiées

Classes thérapeutiques	Codes ATC
Médicaments spécifiques de la MAMA	N06DA02 N06DA03 N06DA04 N06DX01
Rispéridone	N05AX08
Antipsychotiques	N05A
Antidépresseurs	N06A
Benzodiazépines	N05BA N05CD N03AE01 M03BX07
Autres anxiolytiques	N05BB01 N05BC01 N05BE01
Z-drugs	N05CF
Thymorégulateurs	N05AN01 N03AG01 (DEPAKOTE) N03AG02 (DEPAMIDE)
Antalgiques	N02 (hors N02BE01) N03AX12 N03AX16
Psychostimulants	A11HA03 N06BX03 N06DX02

Classes thérapeutiques	Codes ATC
Vaccins (diphtérie, tétanos, poliomyélite, pneumocoque, grippe)	J07AM01 J07AM51 J07AM52 J07CA01 J07CA02 J07CA03 J07CA04 J07CA05 J07CA07 J07CA09 J07CA11 J07CA12 J07CA13 J07BF02 J07BF03 J07BF04 J07AL01 J07AL02 J07AL52 J07BB01 J07BB02 J07BB03 J07X

Annexe 4 : Liste des codes diagnostiques utilisés pour repérer les hospitalisations pour raisons sociales et dépendance

Codes CIM-10 renseignés comme diagnostic principal ou relié :

- Z589 ;
- Z59.1 ;
- Z59.3-4 ;
- Z596-9 ;
- Z60.0 ;
- Z60.2 ;
- Z60.8-9 ;
- Z63.2-3 ;
- Z63.8-9 ;
- Z72.8 ;
- Z73.6 ;
- Z74-Z75.

Annexe 5 : Codes utilisés pour repérer le remboursement des dispositifs médicaux

	Codes de la Liste des Produits et Prestations (LPP)											
Déambulateur	1225646	1290968	6234041	6259236	6264869							
	1260418	6222598	6256108	6261517	6266986							
	1285619	6230103	6257266	6264409	6269720							
Fauteuil roulant	1204800	4101956	4122250	4134364	4174323	4200960	4252684	4278212	4309415	4328542	4357319	4375613
	1210917	4106296	4122473	4142530	4179540	4201787	4252810	4278755	4309674	4329040	4359293	4376386
	1232988	4107723	4122600	4147668	4181576	4221666	4255116	4284879	4313760	4329330	4360215	4379114
	1240976	4108190	4122757	4152847	4183434	4222803	4260169	4296859	4314853	4330036	4370886	4380637
	1255682	4111854	4123627	4156928	4183859	4227380	4261051	4300348	4321630	4331024	4371408	4385787
	1292105	4113391	4124331	4159170	4184899	4233570	4263950	4302152	4324739	4339681	4371555	4389845
	1298680	4116165	4124680	4164566	4192278	4234249	4264760	4307824	4325302	4342654	4371704	4390162
	4101353	4118193	4128441	4169492	4194159	4239838	4268900	4307994	4326431	4348622	4371791	4396035
	4101821	4119643	4130136	4169670	4195615	4248790	4271233	4308597	4327382	4349142	4375116	4113920

	Codes de la Liste des Produits et Prestations (LPP)						
Coussin ou matelas anti-escarres	1200014 1200072 1200250 1201433 1201700 1201717 1202250 1202272 1202705 1203113 1203290 1203633 1203640 1203679 1204012 1204035 1204220 1204242 1204288	1204302 1205452 1205477 1206548 1206904 1206956 1209908 1209972 1211265 1211851 1212000 1212276 1213028 1213092 1214134 1214269 1214890 1215205 1215808	1216682 1216937 1217003 1217658 1217664 1218020 1218280 1219462 1220028 1220034 1221536 1221855 1222429 1222808 1223297 1223423 1223452 1223624 1223920	1224078 1224084 1224233 1224411 1225273 1225729 1226315 1226410 1227770 1228350 1228395 1228857 1228917 1229160 1229785 1230423 1230624 1230972 1231233	1231285 1231865 1231960 1232468 1233002 1233143 1233367 1233427 1233433 1234600 1234728 1235478 1236696 1236710 1236839 1236911 1237017 1237218 1237804	1238554 1238650 1238778 1238896 1239022 1240150 1240485 1241668 1241941 1243510 1243680 1244260 1244678 1244900 1245034 1245459 1245844 1246424 1247518	1247665 1247754 1248713 1249138 1249374 1249411 1249517 1250259 1251342 1251460 1251773 1251840 1252689 1252815 1253051 1253677 1253766 1253878 1254984
Lève-malade	1231782 1272195 1278654	1280533 6222807 6231663	6233610 6248853 6259220	6270462 1201858 1273415	1293412		

1255096	1262110	1270687	1280680	1291904	1297841
1255274	1262699	1271379	1282006	1292789	1298119
1255506	1262713	1272344	1283260	1293180	1298734
1256428	1263351	1272545	1283359	1293872	1299870
1256546	1263753	1273065	1283537	1293932	6229710
1256730	1263977	1273438	1283589	1294506	6229726
1256813	1264178	1273875	1283900	1294570	6229778
1257155	1264764	1274076	1284057	1294653	6229962
1257296	1265090	1274395	1284927	1294794	6229991
1258657	1265166	1276951	1285111	1294802	6231634
1258730	1265410	1277465	1285690	1295374	6240515
1258864	1266421	1277749	1286381	1295960	6245665
1259177	1267343	1278045	1286955	1296103	6255563
1259214	1267449	1278329	1286978	1296793	6255592
1259220	1267969	1279317	1287340	1296876	6255818
1260602	1269320	1280036	1289422	1297002	6265053
1260677	1269342	1280065	1289652	1297427	6269097
1261725	1270180	1280562	1289942	1297628	6270500

	Codes de la Liste des Produits et Prestations (LPP)				
Lit médical	1202266	1224285	1240054	1283879	
	1202473	1224687	1241266	1291583	6255764
	1203923	1225675	1241763	1296327	6259199
	1205520	1227332	1248512	6222492	6263870
	1207453	1229970	1249523	6229703	6267537
	1207973	1230966	1252206	6229985	6269051
	1211383	1233358	1261808	6231746	6269074
	1213896	1233976	1265427	6233403	6269080
	1215702	1235662	1270316	6248830	6270491
	1217374	1236704	1274047	6255570	
	1220293	1239393	1278281	6255600	

	Codes de la Liste des Produits et Prestations (LPP)												
Compléments nutritionnels	1100241	1108320	1119631	1128877	1138746	1151451	1162510	1171465	1181185	1191002	6119015	6135333	6146472
	1100413	1109101	1120427	1129144	1139020	1152019	1163201	1171695	1181506	1192007	6120343	6135853	6146489
	1100838	1109673	1120522	1129428	1139349	1152769	1163709	1171710	1182240	1192183	6120403	6135860	6146495
	1100850	1109874	1120947	1129517	1139510	1153102	1163804	1172140	1183965	1192510	6120449	6135876	6146503
	1101306	1109928	1120999	1129724	1140387	1153480	1164264	1173330	1184054	1193768	6120461	6135882	6146510
	1101750	1109957	1121600	1129747	1140482	1153786	1164420	1173636	1184427	1193780	6122000	6135899	6146526
	1101795	1110162	1121616	1130348	1141330	1153823	1165683	1173688	1185102	1193930	6122626	6135913	6146532
	1102961	1111010	1121740	1130354	1141487	1154099	1165708	1174073	1185332	1194839	6132240	6135936	6146549
	1103140	1111517	1121898	1130472	1141607	1154372	1165737	1174624	1185415	1195075	6132292	6135988	6146578
	1103417	1111902	1121941	1130578	1141790	1154544	1166843	1174676	1185645	1195276	6134687	6135994	6150261
	1103535	1112103	1122047	1130800	1141814	1154863	1167050	1174682	1185680	1195537	6134693	6136031	6150663
	1103860	1112793	1122679	1131218	1142535	1155489	1167251	1175049	1185697	1195916	6134701	6136048	6150700
	1104262	1114119	1122870	1131359	1142854	1155800	1167647	1175233	1186018	1196784	6134718	6136060	6154916
	1104339	1114237	1124690	1131810	1144238	1155963	1168049	1175262	1186403	1196809	6134724	6136083	6154922
	1104612	1115219	1125086	1131827	1144698	1155986	1168345	1175931	1187220	1197080	6134747	6136114	6154939
	1105008	1115372	1125270	1132502	1144920	1156201	1168411	1176356	1187331	1197223	6134753	6136120	6154945
	1105215	1116058	1125420	1134323	1145410	1156678	1168552	1176758	1187696	1197275	6134776	6136137	6154968
	1105497	1116325	1125459	1134576	1145692	1156980	1168776	1176876	1187874	1197430	6134799	6136150	6154974
	1105899	1116905	1125519	1134984	1145730	1157399	1169149	1177775	1188000	1197542	6134813	6136210	6154997
	1106976	1117106	1125695	1136256	1146071	1157465	1169184	1178786	1188477	1197571	6134149	6136278	
	1107504	1117112	1126683	1136730	1147691	1157560	1169630	1179159	1188738	1198091	6135184	6136284	
	1107591	1117974	1126766	1136842	1148259	1158370	1169729	1179343	1189301	1198174	6135209	6136290	
	1107711	1118070	1127180	1136990	1148845	1159040	1170224	1179521	1189726	1198317	6135221	6136309	
	1108018	1118241	1128067	1137267	1150380	1159270	1170632	1179923	1189815	1199080	6135244	6136321	
	1108060	1118962	1128498	1137439	1150523	1160792	1170661	1180091	1190020	1199788	6135296	6136338	
	1108142	1119275	1128630	1138440	1150871	1161780	1171270	1180300	1190280	6110020	6135304	6146288	
	1108248	1119393	1128720	1138657	1150931	1161946	1171287	1180843	1190570	6118978	6135327	6146348	

Annexe 6 : Tableaux et figures supplémentaires du manuscrit du travail 2 de la thèse

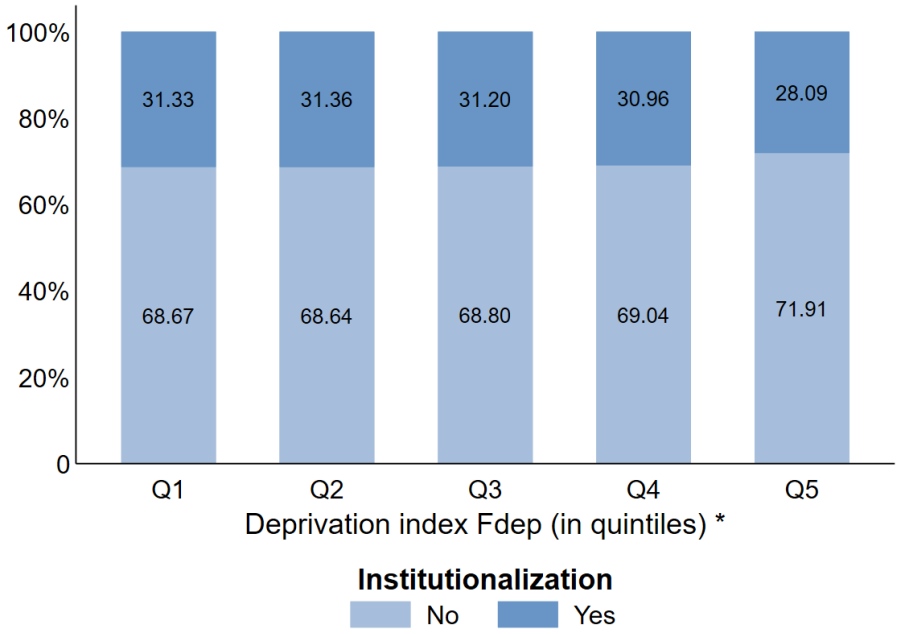
Supplementary table 4: Psychiatric comorbidities according to the deprivation index Fdep

		Deprivation index Fdep *												p-value **
		Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		Total		
Psychotic disorder														
	No	23,286	(96.73%)	23,406	(96.77%)	23,918	(96.10%)	24,700	(96.62%)	24,842	(96.56%)	120,152	(96.55%)	< 0.001 ***
	Yes	786	(3.27%)	782	(3.23%)	971	(3.90%)	865	(3.38%)	885	(3.44%)	4,289	(3.45%)	
Neurotic mood disorder ****														
	No	19,532	(81.14%)	19,843	(82.04%)	20,339	(81.72%)	20,935	(81.89%)	21,344	(82.96%)	101,993	(81.96%)	< 0.001 ***
	Yes	4,540	(18.86%)	4,345	(17.96%)	4,550	(18.28%)	4,630	(18.11%)	4,383	(17.04%)	22,448	(18.04%)	
Mental deficiency														
	No	24,018	(99.78%)	24,106	(99.66%)	24,744	(99.42%)	25,440	(99.51%)	25,607	(99.53%)	123,915	(99.58%)	< 0.001 ***
	Yes	54	(0.22%)	82	(0.34%)	145	(0.58%)	125	(0.49%)	120	(0.47%)	526	(0.42%)	
Addictive disorder														
	No	23,317	(96.86%)	23,383	(96.67%)	23,952	(96.24%)	24,574	(96.12%)	24,664	(95.87%)	119,890	(96.34%)	< 0.001 ***
	Yes	755	(3.14%)	805	(3.33%)	937	(3.76%)	991	(3.88%)	1,063	(4.13%)	4,551	(3.66%)	
Childhood-onset psychiatric disorders														
	No	24,011	(99.75%)	24,144	(99.82%)	24,839	(99.80%)	25,507	(99.77%)	25,680	(99.82%)	124,181	(99.79%)	0.348 NS
	Yes	61	(0.25%)	44	(0.18%)	50	(0.20%)	58	(0.23%)	47	(0.18%)	260	(0.21%)	
Other psychiatric disorders														
	No	20,967	(87.10%)	21,376	(88.37%)	21,911	(88.03%)	22,543	(88.18%)	22,871	(88.90%)	109,668	(88.13%)	< 0.001 ***
	Yes	3,105	(12.90%)	2,812	(11.63%)	2,978	(11.97%)	3,022	(11.82%)	2,856	(11.10%)	14,773	(11.87%)	

** From Q1 the less deprived to Q5 the most deprived*

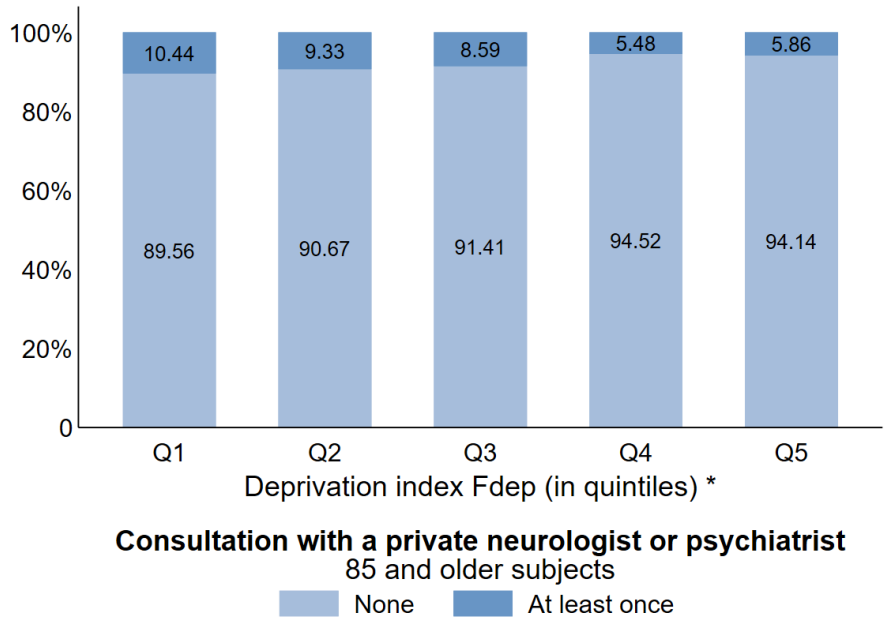
*** chi² tests for categorical variables*

***** Including depressive disorders*



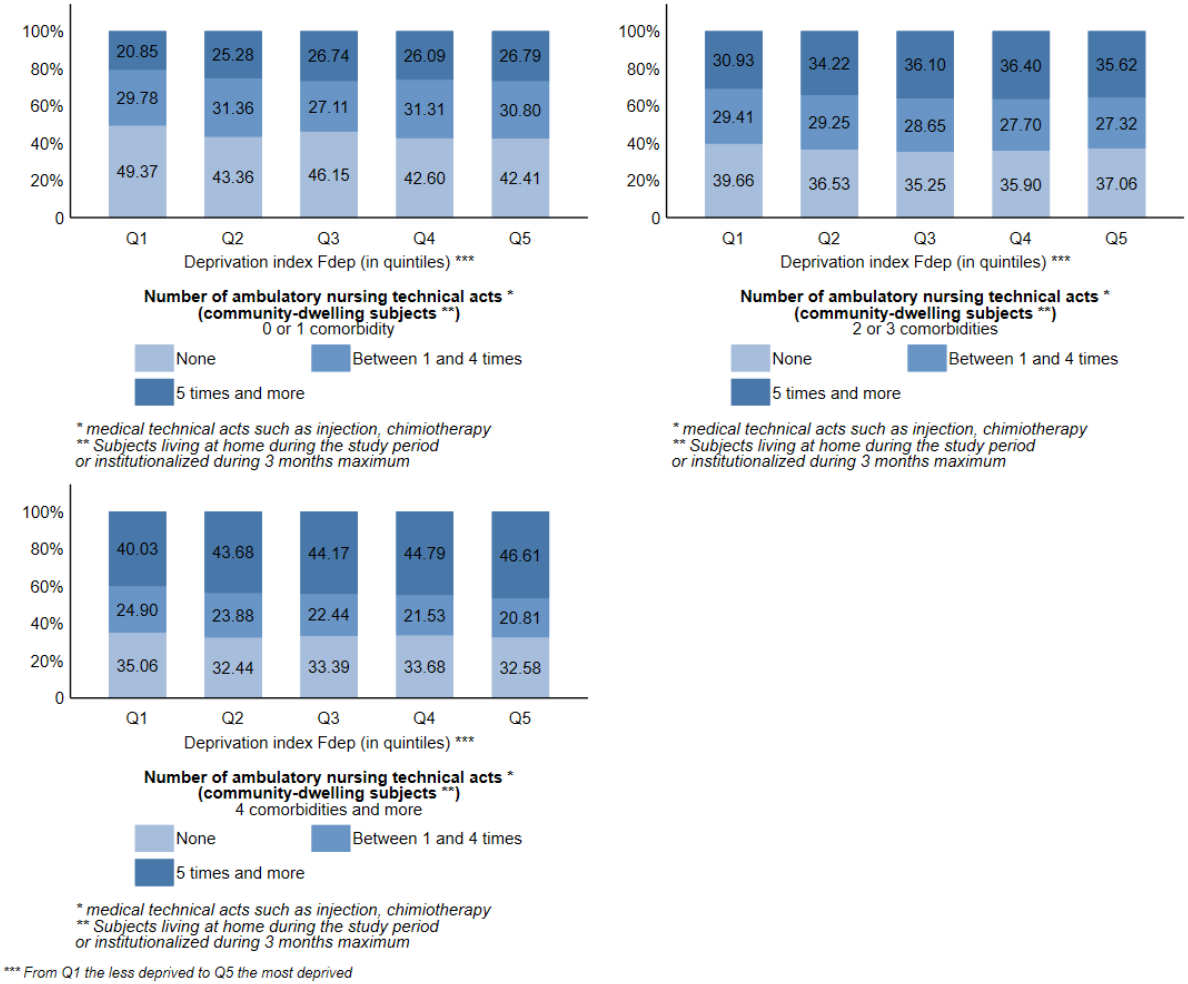
* From Q1 the less deprived to Q5 the most deprived

Supplementary figure 1: Distribution of the institutionalization according to the deprivation index Fdep (n=124,441)

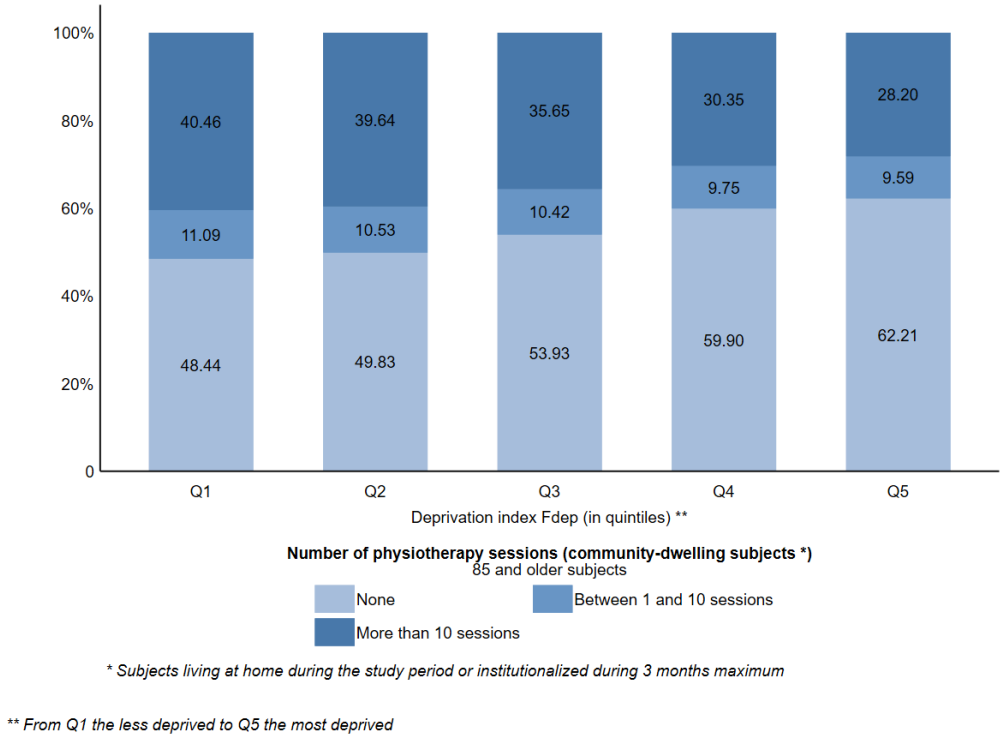


* From Q1 the less deprived to Q5 the most deprived

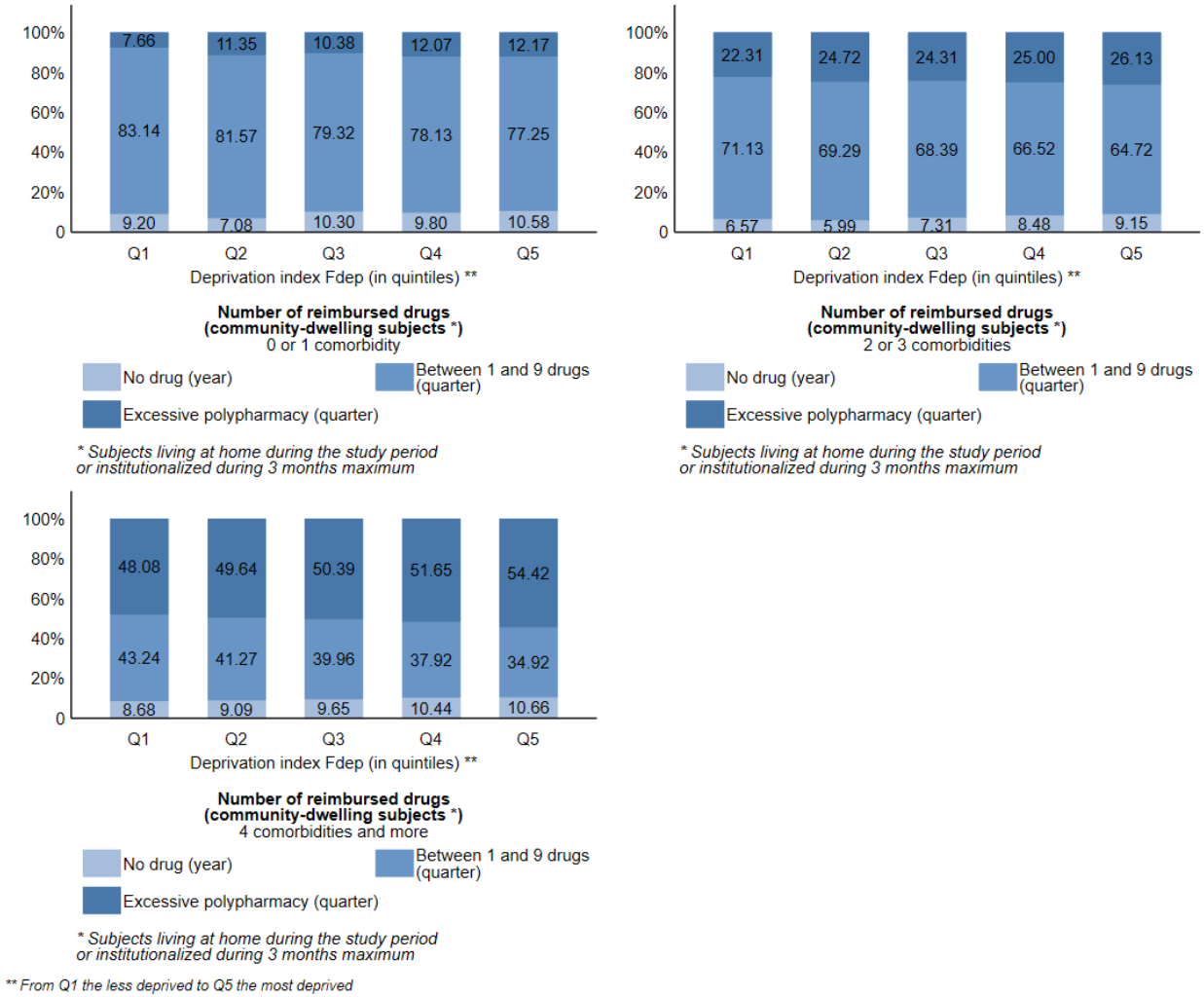
Supplementary figure 2: Distribution of the use of consultation with a private neurologist or psychiatrist according to the deprivation index Fdep among 85 and older subjects (n=63,237)



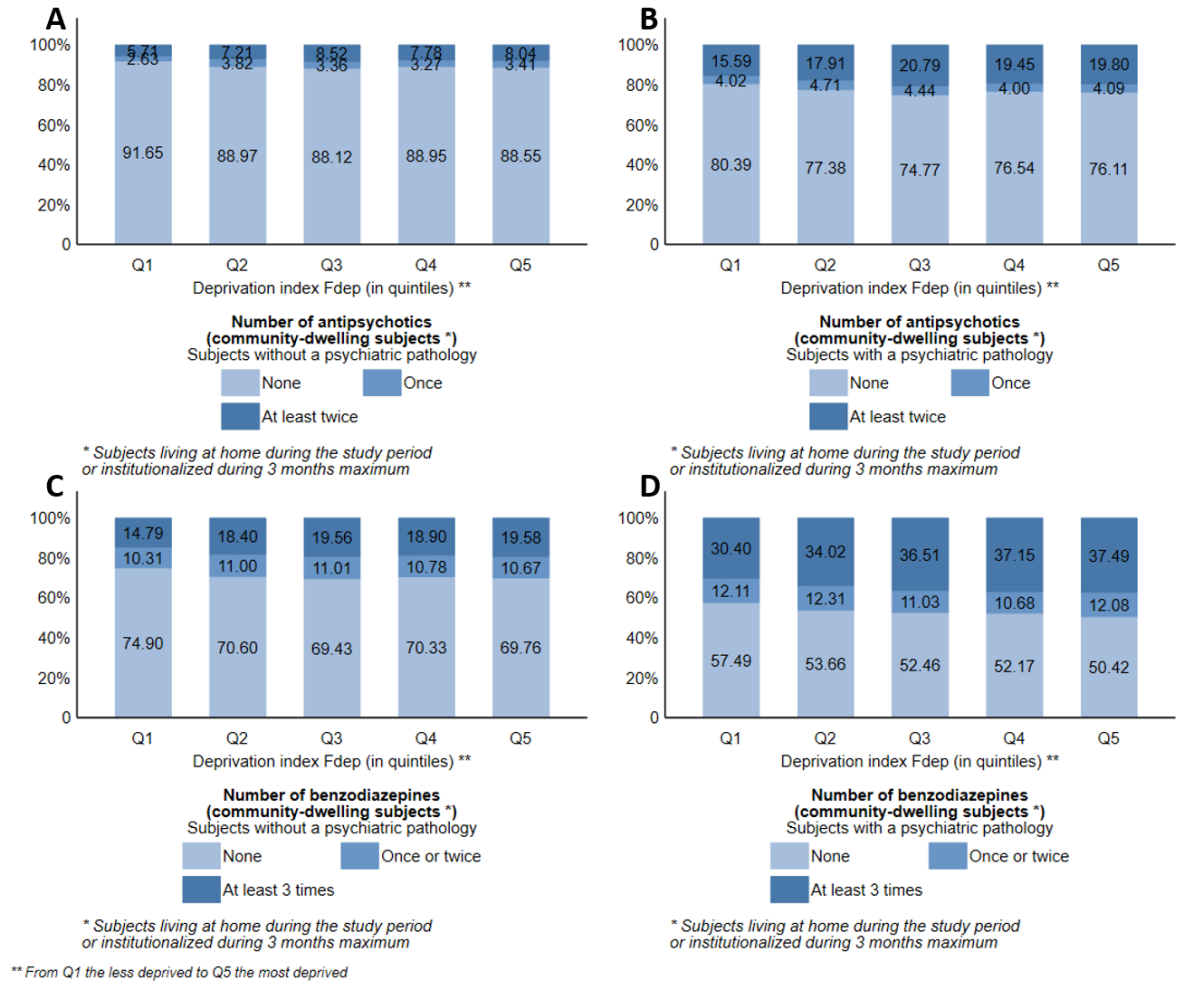
Supplementary figure 3: Distribution of the number of ambulatory nursing technical acts according to the deprivation index Fdep, stratified by number of comorbidities (n=124,441)



Supplementary figure 4: Distribution of the number of physiotherapy sessions according to the deprivation index Fdep among community-dwelling 85 and older subjects (n=43,439)



Supplementary figure 5: Distribution of the number of reimbursed drugs according to the deprivation index Fdep, stratified by number of comorbidities (n=95,653 community-dwelling subjects)



Supplementary figure 6: Distribution of the number of reimbursed antipsychotics (A and B) and benzodiazepines (C and D) according to the deprivation index Fdep, stratified by the presence of psychiatric comorbidity (n=95,653 community-dwelling subjects)

Annexe 7 : Tableaux et figures supplémentaires du manuscrit du travail 3 de la thèse

Online Resource 2: List of drugs available on the French market and reimbursed by the French health insurance during the study period according to the studied categories

Drug group	International Nonproprietary Name
Anti-dementia drug	Donepezil Rivastigmine Galantamine Memantine
Risperidone	Risperidone
Antipsychotic	Chlorpromazine Levomepromazine Cyamemazine Carpipramine Fluphenazine Perphenazine Periciazine Pipotiazine Haloperidol Pipamperone Droperidol Flupentixol Zuclopenthixol Pimozide Penfluridol Loxapine Clozapine Olanzapine Quetiapine Sulpiride Tiapride Amisulpride Lithium Aripiprazole Paliperidone
Benzodiazepine	Clonazepam Diazepam Oxazepam Potassium clorazepate Lorazepam Bromazepam Clobazam Prazepam Alprazolam Nordazepam Ethyl loflazepate Clotiazepam Nitrazepam Flunitrazepam

Drug group	International Nonproprietary Name
	Estazolam Lormetazepam Temazepam Midazolam Loprazolam Tetrazepam
Other anxiolytics	Hydroxyzine Meprobamate Buspirone
Z-drug	Zopiclone Zolpidem
Antidepressant	Imipramine Clomipramine Timipramine Amitriptyline Doxepine Dosulepine Amoxapine Maprotiline Fluoxetine Citalopram Paroxetine Sertraline Fluvoxamine Escitalopram Iproniazide Moclobemide Toloxatone Oxitriptan Mianserine Mirtazapine Tianeptine Venlafaxine Milnacipran Duloxetine Agomelatine Vortioxetine
Psychostimulant	Vitamine E Gingko folium Piracetam
Antalgic	Morphine Hydromorphone Oxycodone Dihydrocodeine Oxycodone and naloxone Codeine, combinations excluding psycholeptics Pethidine Fentanyl Buprenorphine Tramadol

Drug group	International Nonproprietary Name
	Acetylsalicylic acid Acetylsalicylic acid, combinations excluding psycholeptics Paracetamol, combinations excluding psycholeptics Floctafenine Nefopam Dihydroergotamine Lisuride Ergotamine, combinations excluding psycholeptics Sumatriptan Naratriptan Zolmitriptan Rizatriptan Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Pizotifene Oxetorone Gabapentine Pregabaline

Online Resource 2: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the annual number of DDD (results table)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.81	[0.76-0.87]	< 0.001 ***	1.07	[1.01-1.14]	0.02 *	1.17	[1.10-1.24]	< 0.001 ***	0.98	[0.92-1.04]	< 0.001 ***	
Between 5 and 7 GP consultations	0.92	[0.86-0.98]	< 0.01 **	1.06	[1.00-1.12]	0.048 *	1.13	[1.07-1.20]	< 0.001 ***	0.85	[0.80-0.90]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.17	[1.11-1.24]	< 0.001 ***	0.89	[0.85-0.94]	< 0.001 ***	0.80	[0.76-0.84]	< 0.001 ***	0.54	[0.51-0.57]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.76	[0.73-0.80]	< 0.001 ***	1.12	[1.07-1.17]	< 0.001 ***	1.29	[1.24-1.35]	< 0.001 ***	1.54	[1.47-1.62]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.85	[0.82-0.89]	< 0.001 ***	1.13	[1.08-1.18]	< 0.001 ***	1.25	[1.20-1.30]	< 0.001 ***	1.71	[1.64-1.79]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.88	[0.83-0.92]	< 0.001 ***	1.03	[0.99-1.08]	0.16	1.01	[0.96-1.05]	0.80	1.18	[1.12-1.24]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.80	[0.75-0.85]	< 0.001 ***	1.22	[1.15-1.29]	< 0.001 ***	1.39	[1.32-1.47]	< 0.001 ***	1.85	[1.75-1.97]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.93	[0.88-0.98]	< 0.001 ***	1.07	[1.02-1.12]	< 0.01 **	1.21	[1.15-1.26]	< 0.001 ***	1.23	[1.17-1.29]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	0.93	[0.86-1.01]	0.11	1.14	[1.06-1.22]	< 0.01 **	1.34	[1.25-1.44]	< 0.001 ***	1.54	[1.43-1.65]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization (entry via the emergency room)													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.22	[1.17-1.27]	< 0.001 ***	0.95	[0.91-0.99]	< 0.01 **	0.83	[0.80-0.86]	< 0.001 ***	0.87	[0.84-0.91]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.22	[1.15-1.29]	< 0.001 ***	0.93	[0.88-0.97]	< 0.01 **	0.81	[0.77-0.85]	< 0.001 ***	0.96	[0.91-1.01]	0.08	< 0.001 ***
Anti-dementia drugs exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.10	[0.98-1.23]	0.098	0.78	[0.70-0.87]	< 0.001 ***	0.56	[0.50-0.62]	< 0.001 ***	0.02	[0.02-0.03]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.16	[1.07-1.27]	< 0.01 **	0.80	[0.74-0.878	< 0.001 ***	0.53	[0.48-0.57]	< 0.001 ***	0.02	[0.01-0.02]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.59	[1.52-1.67]	< 0.001 ***	0.72	[0.69-0.75]	< 0.001 ***	0.44	[0.42-0.46]	< 0.001 ***	0.004	[0.003-0.005]	< 0.001 ***	
Risperidone exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	0.85	[0.74-0.97]	0.02 *	1.08	[0.95-1.22]	0.23	1.12	[0.99-1.27]	0.08	1.28	[1.13-1.46]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	0.89	[0.77-1.02]	0.09	1.18	[1.04-1.34]	0.01 *	1.19	[1.05-1.36]	< 0.01 **	1.45	[1.27-1.66]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.12	[0.99-1.26]	0.06	1.10	[0.99-1.22]	0.09	1.20	[1.08-1.33]	< 0.01 **	1.31	[1.17-1.46]	< 0.001 ***	
Antipsychotic exposure *													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.22	[1.11-1.34]	< 0.001 ***	0.93	[0.84-1.01]	0.10	0.85	[0.77-0.94]	< 0.01 **	0.89	[0.81-0.99]	0.02 *	
Between 31 and 90 DDD	1.26	[1.14-1.40]	< 0.001 ***	0.89	[0.80-0.98]	0.02 *	0.86	[0.78-0.94]	< 0.01 **	0.88	[0.80-0.98]	0.02 *	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.00	[0.92-1.08]	0.99	0.94	[0.87-1.01]	0.10	0.99	[0.92-1.06]	0.77	0.95	[0.88-1.03]	0.24	
Antidepressant exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.15	[1.06-1.24]	< 0.001 ***	0.93	[0.87-1.00]	0.06	0.86	[0.80-0.92]	< 0.001 ***	1.08	[1.01-1.16]	0.03 *	
Between 31 and 90 DDD	1.35	[1.25-1.45]	< 0.001 ***	0.90	[0.84-0.96]	< 0.01 **	0.85	[0.80-0.91]	< 0.001 ***	1.17	[1.10-1.26]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.59	[1.52-1.66]	< 0.001 ***	0.92	[0.88-0.96]	< 0.001 ***	0.92	[0.89-0.96]	< 0.001 ***	1.23	[1.18-1.29]	< 0.001 ***	

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Benzodiazepine exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.18	[1.11-1.25]	< 0.001 ***	0.97	[0.92-1.03]	0.31	1.05	[0.99-1.11]	0.05	1.33	[1.26-1.41]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.43	[1.34-1.51]	< 0.001 ***	0.92	[0.87-0.97]	< 0.01 **	0.91	[0.87-0.96]	< 0.01 **	1.25	[1.18-1.33]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.36	[1.29-1.43]	< 0.001 ***	0.91	[0.87-0.96]	< 0.001 ***	0.92	[0.88-0.97]	< 0.01 **	1.03	[0.98-1.09]	0.23	
Z-drug exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.19	[1.10-1.29]	< 0.001 ***	0.81	[0.76-0.88]	< 0.001 ***	0.74	[0.68-0.79]	< 0.001 ***	0.72	[0.67-0.78]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.42	[1.30-1.55]	< 0.001 ***	0.84	[0.78-0.91]	< 0.001 ***	0.67	[0.62-0.73]	< 0.001 ***	0.61	[0.56-0.67]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.56	[1.47-1.65]	< 0.001 ***	0.77	[0.73-0.82]	< 0.001 ***	0.56	[0.53-0.59]	< 0.001 ***	0.56	[0.53-0.60]	< 0.001 ***	
Other anxiolytics exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.53	[1.41-1.67]	< 0.001 ***	0.79	[0.72-0.86]	< 0.001 ***	0.60	[0.55-0.66]	< 0.001 ***	0.53	[0.48-0.59]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	2.50	[2.23-2.81]	< 0.001 ***	0.76	[0.68-0.86]	< 0.001 ***	0.49	[0.43-0.56]	< 0.001 ***	0.45	[0.38-0.53]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	2.66	[2.36-2.99]	< 0.001 ***	0.67	[0.58-0.76]	< 0.001 ***	0.44	[0.38-0.51]	< 0.001 ***	0.28	[0.23-0.34]	< 0.001 ***	
Antalgic exposure **													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 90 DDD	1.06	[1.02-1.11]	< 0.01 **	1.02	[0.99-1.06]	0.22	1.05	[1.01-1.10]	< 0.01 **	1.14	[1.09-1.19]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.30	[1.21-1.40]	< 0.001 ***	1.09	[1.02-1.17]	0.01 *	1.14	[1.07-1.22]	< 0.001 ***	1.09	[1.02-1.18]	0.02 *	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, psychostimulant exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** Excluding risperidone*

*** Excluding paracetamol*

Online resource 3: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the number of reimbursed drugs (results table)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.98	[0.91-1.05]	0.53	1.01	[0.95-1.08]	0.73	1.02	[0.95-1.09]	0.61	0.83	[0.77-0.88]	< 0.001 ***	
Between 5 and 7 GP consultations	1.11	[1.03-1.19]	< 0.01 **	1.00	[0.92-1.07]	0.99	0.98	[0.92-1.05]	0.62	0.71	[0.66-0.75]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.41	[1.32-1.50]	< 0.001 ***	0.85	[0.80-0.91]	< 0.001 ***	0.71	[0.67-0.75]	< 0.001 ***	0.45	[0.42-0.47]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.76	[0.73-0.80]	< 0.001 ***	1.12	[1.07-1.17]	< 0.001 ***	1.28	[1.22-1.34]	< 0.001 ***	1.50	[1.43-1.58]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.83	[0.79-0.86]	< 0.001 ***	1.14	[1.09-1.18]	< 0.001 ***	1.25	[1.20-1.30]	< 0.001 ***	1.65	[1.58-1.72]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.97	[0.92-1.01]	0.17	1.02	[0.97-1.07]	0.44	0.99	[0.94-1.03]	0.53	1.17	[1.11-1.24]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.80	[0.75-0.86]	< 0.001 ***	1.23	[1.16-1.30]	< 0.001 ***	1.41	[1.33-1.49]	< 0.001 ***	1.88	[1.78-2.00]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.95	[0.90-0.99]	0.049 *	1.07	[1.02-1.12]	< 0.01 **	1.20	[1.14-1.26]	< 0.001 ***	1.23	[1.17-1.29]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	1.00	[0.92-1.08]	0.99	1.12	[1.04-1.20]	< 0.01 **	1.32	[1.23-1.41]	< 0.001 ***	1.52	[1.41-1.64]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.20	[1.15-1.24]	< 0.001 ***	0.95	[0.91-0.99]	< 0.01 **	0.84	[0.81-0.87]	< 0.001 ***	0.88	[0.84-0.91]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

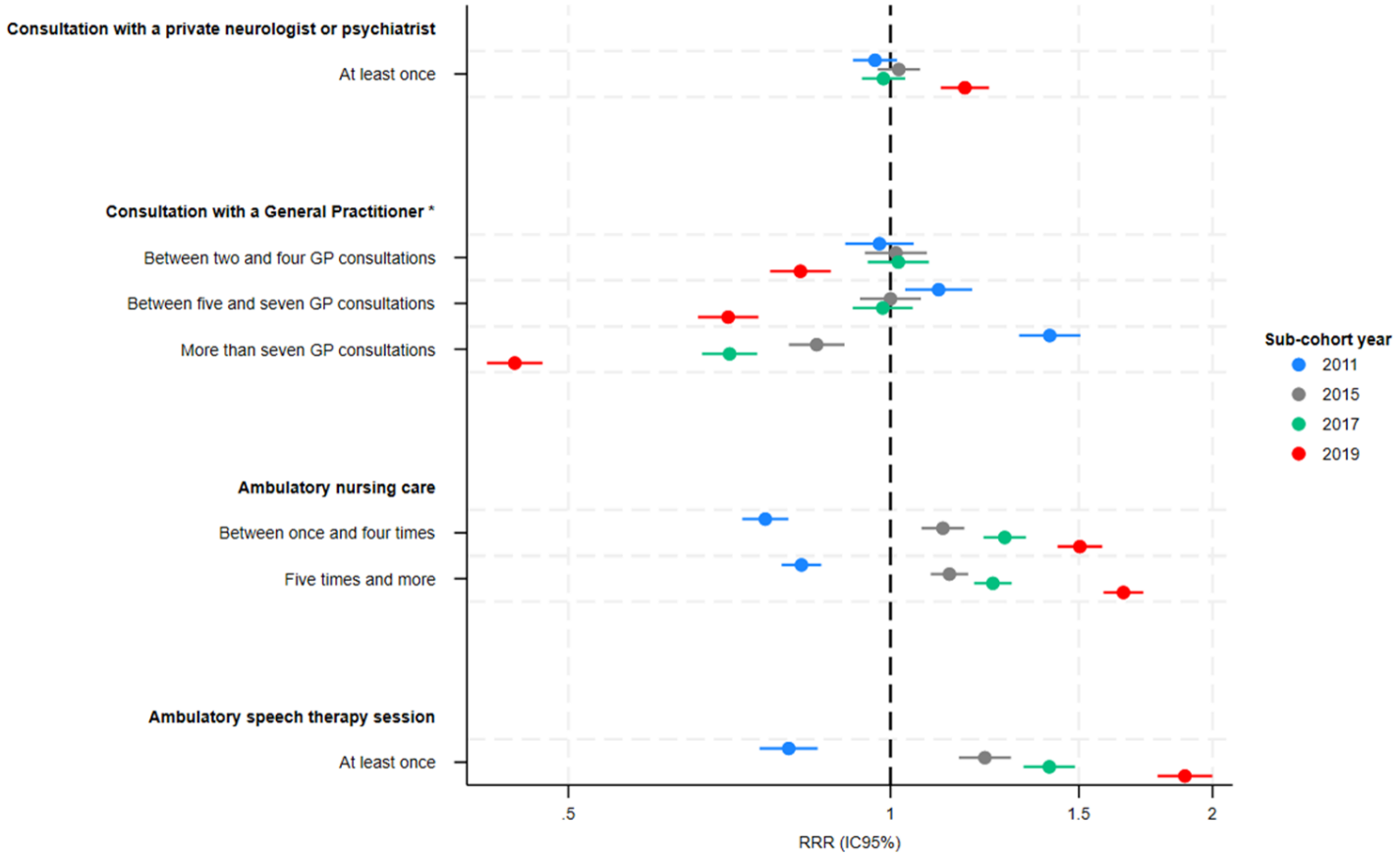
	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.11	[1.05-1.17]	< 0.001 ***	0.94	[0.90-0.99]	0.02 *	0.83	[0.79-0.88]	< 0.001 ***	0.95	[0.90-0.99]	0.049 *	< 0.001 ***
Number of reimbursed drugs													
No reimbursed drug (year)	1.21	[1.12-1.30]	< 0.001 ***	0.93	[0.87-0.99]	0.03 *	0.78	[0.73-0.83]	< 0.001 ***	0.63	[0.59-0.67]	< 0.001 ***	
Between 1 and 9 reimbursed drugs (quarter)	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			< 0.001 ***
Excessive polypharmacy (quarter) *	1.96	[1.88-2.04]	< 0.001 ***	0.81	[0.79-0.85]	< 0.001 ***	0.71	[0.68-0.73]	< 0.001 ***	0.94	[0.90-0.97]	< 0.01 **	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, anti-dementia drugs exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** At least 10 reimbursed drugs during a quarter*

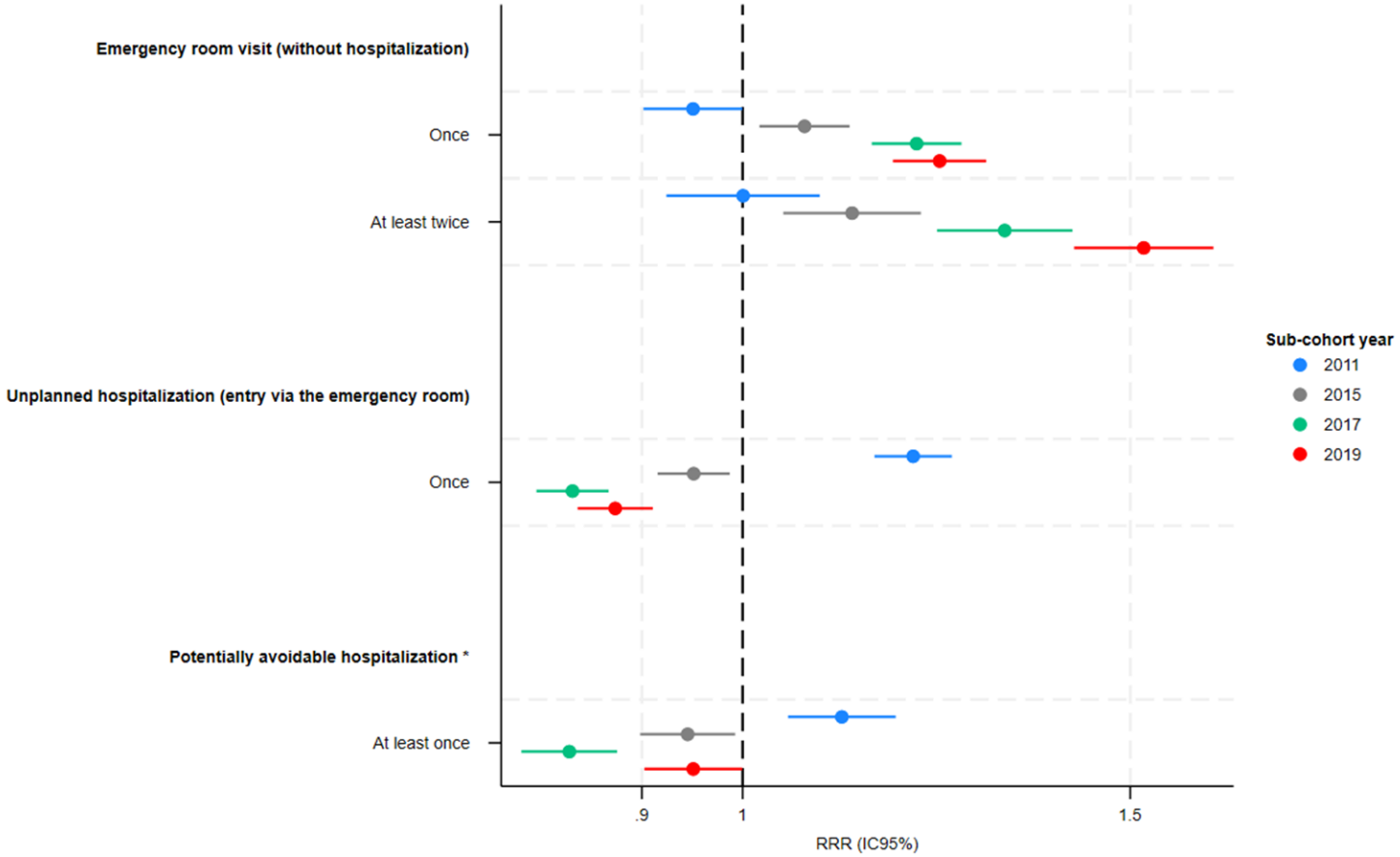
Online Resource 4: Ambulatory healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial model using the number of reimbursed drugs (forestplot)



Logarithmic scale
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, anti-dementia drugs exposure, emergency room visits, unplanned hospitalization, potentially avoidable hospitalization, number of reimbursed drugs

** Reference: 0 or 1 consultation*

Online Resource 5: Hospital care according to sub-cohort year, multivariate multinomial model using the number of reimbursed drugs (forestplot)



Logarithmic scale
Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, anti-dementia drugs exposure, consultation with a private neurologist or psychiatrist, consultations with a General Practitioner, ambulatory nursing care, ambulatory speech therapy session, number of reimbursed drugs

** According to the AHRQ Prevention Quality Indicators*

Online resource 6: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the annual number of DDD (sensibility analysis excluding institutionalized subjects)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.82	[0.76-0.89]	< 0.001 ***	1.10	[1.02-1.18]	0.02 *	1.27	[1.18-1.37]	< 0.001 ***	1.05	[0.98-1.13]	0.17	
Between 5 and 7 GP consultations	0.90	[0.83-0.96]	< 0.01 **	1.05	[0.98-1.13]	0.17	1.16	[1.08-1.25]	< 0.001 ***	0.84	[0.78-0.90]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.16	[1.10-1.32]	< 0.001 ***	0.88	[0.82-0.94]	< 0.001 ***	0.81	[0.76-0.86]	< 0.001 ***	0.51	[0.48-0.55]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.75	[0.71-0.79]	< 0.001 ***	1.13	[1.07-1.20]	< 0.001 ***	1.32	[1.25-1.39]	< 0.001 ***	1.56	[1.47-1.65]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.82	[0.78-0.86]	< 0.001 ***	1.15	[1.09-1.21]	< 0.001 ***	1.27	[1.21-1.33]	< 0.001 ***	1.77	[1.68-1.86]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.86	[0.82-0.91]	< 0.001 ***	1.01	[0.96-1.07]	0.60	1.00	[0.95-1.05]	0.95	1.22	[1.15-1.30]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.80	[0.75-0.86]	< 0.001 ***	1.23	[1.16-1.31]	< 0.001 ***	1.41	[1.33-1.51]	< 0.001 ***	1.90	[1.78-2.04]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.93	[0.87-0.99]	0.02 *	1.10	[1.04-1.17]	< 0.01 **	1.23	[1.16-1.31]	< 0.001 ***	1.27	[1.19-1.35]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	0.94	[0.86-1.04]	0.25	1.12	[1.02-1.23]	0.02 *	1.32	[1.20-1.44]	< 0.001 ***	1.57	[1.43-1.72]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.23	[1.18-1.29]	< 0.001 ***	0.94	[0.90-0.98]	< 0.01 **	0.83	[0.79-0.87]	< 0.001 ***	0.85	[0.81-0.89]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.26	[1.18-1.35]	< 0.001 ***	0.91	[0.85-0.97]	< 0.01 **	0.83	[0.78-0.88]	< 0.001 ***	0.96	[0.90-1.03]	0.28	< 0.001 ***
Anti-dementia drugs exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.1	[0.97-1.25]	0.15	0.86	[0.76-0.98]	0.02 *	0.62	[0.54-0.70]	< 0.001 ***	0.03	[0.02-0.04]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.1	[0.99-1.21]	0.07	0.85	[0.78-0.94]	< 0.01 **	0.54	[0.48-0.59]	< 0.001 ***	0.02	[0.01-0.02]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.57	[1.49-1.65]	< 0.001 ***	0.75	[0.71-0.78]	< 0.001 ***	0.44	[0.42-0.47]	< 0.001 ***	0.004	[0.003-0.005]	< 0.001 ***	
Risperidone exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	0.84	[0.72-0.99]	0.04 *	1.06	[0.90-1.25]	0.46	1.05	[0.88-1.23]	0.62	1.25	[1.06-1.49]	0.01 *	
Between 31 and 90 DDD	0.87	[0.73-1.05]	0.15	1.03	[0.86-1.24]	0.73	1.14	[0.95-1.36]	0.16	1.29	[1.07-1.56]	< 0.01 **	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.17	[1.01-1.37]	0.04 *	1.03	[0.89-1.20]	0.42	1.14	[0.99-1.32]	0.08	1.27	[1.08-1.48]	< 0.01 **	
Antipsychotic exposure *													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.24	[1.10-1.39]	< 0.001 ***	0.95	[0.85-1.07]	0.40	0.87	[0.78-0.99]	0.03 *	0.86	[0.76-0.98]	0.02 *	
Between 31 and 90 DDD	1.28	[1.13-1.46]	< 0.001 ***	0.96	[0.85-1.10]	0.57	0.89	[0.78-1.01]	0.07	0.92	[0.80-1.06]	0.28	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.06	[0.96-1.17]	0.22	0.99	[0.90-1.09]	0.88	1.06	[0.96-1.17]	0.22	0.96	[0.87-1.07]	0.49	
Antidepressant exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.13	[1.03-1.23]	< 0.01 **	0.92	[0.84-1.00]	0.06	0.87	[0.80-0.95]	< 0.01 **	1.02	[0.94-1.12]	0.60	
Between 31 and 90 DDD	1.39	[1.28-1.51]	< 0.001 ***	0.93	[0.86-1.01]	0.11	0.88	[0.82-0.96]	< 0.01 **	1.17	[1.08-1.28]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.59	[1.51-1.68]	< 0.001 ***	0.93	[0.89-0.98]	< 0.01 **	0.93	[0.89-0.98]	< 0.01 **	1.24	[1.18-1.30]	< 0.001 ***	

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Benzodiazepine exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.24	[1.16-1.33]	< 0.001 ***	0.95	[0.89-1.01]	0.12	1.04	[0.97-1.10]	0.30	1.25	[1.17-1.34]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.45	[1.35-1.56]	< 0.001 ***	0.87	[0.81-0.93]	< 0.001 ***	0.82	[0.82-0.94]	< 0.001 ***	1.14	[1.06-1.22]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.41	[1.32-1.50]	< 0.001 ***	0.88	[0.83-0.93]	< 0.001 ***	0.78	[0.78-0.88]	< 0.001 ***	0.91	[0.85-0.97]	< 0.01 **	
Z-drug exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.17	[1.07-1.28]	< 0.01 **	0.83	[0.76-0.91]	< 0.001 ***	0.75	[0.68-0.82]	< 0.001 ***	0.74	[0.67-0.81]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.46	[1.32-1.62]	< 0.001 ***	0.77	[0.70-0.86]	< 0.001 ***	0.64	[0.58-0.71]	< 0.001 ***	0.58	[0.52-0.65]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.66	[1.55-1.77]	< 0.001 ***	0.80	[0.75-0.85]	< 0.001 ***	0.58	[0.54-0.62]	< 0.001 ***	0.59	[0.55-0.64]	< 0.001 ***	
Other anxiolytics exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.48	[1.34-1.63]	< 0.001 ***	0.83	[0.75-0.92]	< 0.001 ***	0.64	[0.57-0.71]	< 0.001 ***	0.55	[0.49-0.63]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	2.51	[2.19-2.88]	< 0.001 ***	0.83	[0.72-0.97]	0.02 *	0.53	[0.45-0.62]	< 0.001 ***	0.49	[0.41-0.59]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	2.49	[2.17-2.87]	< 0.001 ***	0.62	[0.53-0.73]	< 0.001 ***	0.46	[0.38-0.54]	< 0.001 ***	0.30	[0.24-0.38]	< 0.001 ***	
Antalgic exposure **													
None	Ref.			Ref.			Ref.						
Between 1 and 90 DDD	1.09	[1.03-1.14]	< 0.01 **	1.02	[0.98-1.07]	0.35	1.03	[0.98-1.08]	0.20	1.07	[1.01-1.12]	0.08	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.28	[1.18-1.39]	< 0.001 ***	1.04	[0.96-1.12]	0.40	1.06	[0.97-1.15]	0.17	1.02	[0.93-1.11]	0.99	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, psychostimulant exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** Excluding risperidone*

*** Excluding paracetamol*

Online resource 7: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the number of reimbursed drugs (sensibility analysis excluding institutionalized subjects)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.99	[0.91-1.08]	0.82	1.06	[0.97-1.16]	0.19	1.08	[0.99-1.17]	0.07	0.89	[0.82-0.97]	< 0.01 **	
Between 5 and 7 GP consultations	1.07	[0.98-1.17]	0.12	1.02	[0.94-1.11]	0.62	0.99	[0.91-1.08]	0.85	0.70	[0.64-0.76]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.37	[1.26-1.49]	< 0.001 ***	0.86	[0.80-0.94]	< 0.001 ***	0.70	[0.64-0.76]	< 0.001 ***	0.42	[0.39-0.45]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.74	[0.70-0.79]	< 0.001 ***	1.13	[1.07-1.20]	< 0.001 ***	1.30	[1.23-1.38]	< 0.001 ***	1.51	[1.42-1.61]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.79	[0.75-0.83]	< 0.001 ***	1.16	[1.11-1.22]	< 0.001 ***	1.27	[1.20-1.33]	< 0.001 ***	1.70	[1.61-1.79]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.96	[0.91-1.01]	0.12	1.00	[0.95-1.05]	0.99	0.98	[0.93-1.03]	0.38	1.22	[1.15-1.29]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.81	[0.76-0.87]	< 0.001 ***	1.24	[1.17-1.33]	< 0.001 ***	1.44	[1.35-1.53]	< 0.001 ***	1.96	[1.83-2.09]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.95	[0.89-1.01]	0.10	1.10	[1.03-1.16]	< 0.01 **	1.22	[1.15-1.30]	< 0.001 ***	1.26	[1.18-1.34]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	1.01	[0.92-1.11]	0.80	1.10	[1.00-1.21]	0.04 *	1.28	[1.17-1.40]	< 0.001 ***	1.53	[1.39-1.68]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.20	[1.15-1.26]	< 0.001 ***	0.94	[0.89-0.98]	< 0.01 **	0.84	[0.80-0.88]	< 0.001 ***	0.85	[0.81-0.89]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.15	[1.07-1.23]	< 0.001 ***	0.92	[0.87-0.98]	0.01 *	0.85	[0.80-0.91]	< 0.001 ***	0.96	[0.90-1.02]	0.22	< 0.001 ***
Number of reimbursed drugs													
No reimbursed drug (year)	1.20	[1.09-1.31]	< 0.001 ***	0.98	[0.90-1.07]	0.69	0.77	[0.70-0.84]	< 0.001 ***	0.69	[0.64-0.76]	< 0.001 ***	
Between 1 and 9 reimbursed drugs (quarter)	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			< 0.001 ***
Excessive polypharmacy (quarter) *	2.02	[1.93-2.11]	< 0.001 ***	0.82	[0.78-0.86]	< 0.001 ***	0.71	[0.68-0.74]	< 0.001 ***	0.95	[0.90-0.99]	0.03 *	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, anti-dementia drugs exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** At least 10 reimbursed drugs during a quarter*

Online resource 8: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the annual number of DDD (sensibility analysis excluding subjects identified with ADRD throughout the anti-dementia drugs criterion only)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.81	[0.76-0.88]	< 0.001 ***	1.05	[0.99-1.12]	0.11	1.16	[1.09-1.23]	< 0.001 ***	0.97	[0.92-1.03]	0.35	
Between 5 and 7 GP consultations	0.91	[0.85-0.97]	< 0.01 **	1.04	[0.98-1.11]	0.16	1.12	[1.06-1.19]	< 0.001 ***	0.84	[0.79-0.89]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.18	[1.11-1.25]	< 0.001 ***	0.89	[0.84-0.93]	< 0.001 ***	0.79	[0.75-0.84]	< 0.001 ***	0.54	[0.51-0.56]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.77	[0.73-0.81]	< 0.001 ***	1.13	[1.07-1.18]	< 0.001 ***	1.30	[1.24-1.36]	< 0.001 ***	1.54	[1.47-1.63]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.85	[0.82-0.89]	< 0.001 ***	1.15	[1.10-1.20]	< 0.001 ***	1.26	[1.21-1.31]	< 0.001 ***	1.72	[1.65-1.80]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.87	[0.83-0.92]	< 0.001 ***	1.03	[0.98-1.08]	0.23	0.98	[0.93-1.03]	0.44	1.16	[1.10-1.23]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.79	[0.74-0.85]	< 0.001 ***	1.23	[1.16-1.30]	< 0.001 ***	1.39	[1.30-1.47]	< 0.001 ***	1.85	[1.74-1.96]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.94	[0.89-0.99]	0.02 *	1.06	[1.01-1.12]	0.01 *	1.20	[1.14-1.26]	< 0.001 ***	1.23	[1.17-1.29]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	0.96	[0.88-1.04]	0.32	1.14	[1.06-1.23]	< 0.01 **	1.34	[1.25-1.45]	< 0.001 ***	1.54	[1.43-1.66]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.21	[1.16-1.26]	< 0.001 ***	0.96	[0.92-0.99]	0.047 *	0.84	[0.81-0.88]	< 0.001 ***	0.88	[0.84-0.91]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.21	[1.15-1.29]	< 0.001 ***	0.93	[0.88-0.98]	< 0.01 **	0.82	[0.78-0.86]	< 0.001 ***	0.96	[0.91-1.01]	0.11	< 0.001 ***
Anti-dementia drugs exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.12	[0.99-1.26]	0.06	0.77	[0.69-0.86]	< 0.001 ***	0.54	[0.48-0.61]	< 0.001 ***	0.03	[0.02-0.04]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.21	[1.10-1.34]	< 0.001 ***	0.73	[0.66-0.80]	< 0.001 ***	0.48	[0.43-0.53]	< 0.001 ***	0.02	[0.01-0.02]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.67	[1.59-1.76]	< 0.001 ***	0.67	[0.64-0.71]	< 0.001 ***	0.40	[0.38-0.42]	< 0.001 ***	0.003	[0.002-0.004]	< 0.001 ***	
Risperidone exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	0.87	[0.75-0.99]	0.04 *	1.09	[0.96-1.24]	0.17	1.13	[0.99-1.28]	0.06	1.30	[1.14-1.48]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	0.90	[0.77-1.04]	0.15	1.19	[1.04-1.36]	< 0.01 **	1.20	[1.05-1.37]	< 0.01 **	1.45	[1.27-1.66]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.11	[0.98-1.26]	0.09	1.20	[0.98-1.22]	0.10	1.21	[1.09-1.34]	< 0.01 **	1.31	[1.17-1.47]	< 0.001 ***	
Antipsychotic exposure *													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.21	[1.09-1.33]	< 0.001 ***	0.91	[0.83-0.99]	0.04 *	0.84	[0.77-0.93]	< 0.01 **	0.88	[0.80-0.97]	0.01 *	
Between 31 and 90 DDD	1.25	[1.12-1.39]	< 0.001 ***	0.88	[0.80-0.97]	0.01 *	0.85	[0.76-0.93]	< 0.01 **	0.88	[0.79-0.98]	0.02 *	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.00	[0.92-1.09]	0.97	0.93	[0.87-1.00]	0.07	0.98	[0.91-1.06]	0.62	0.95	[0.88-1.03]	0.20	
Antidepressant exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.15	[1.06-1.25]	< 0.001 ***	0.93	[0.87-1.00]	0.06	0.86	[0.80-0.93]	< 0.001 ***	1.09	[1.01-1.17]	0.03 *	
Between 31 and 90 DDD	1.35	[1.25-1.45]	< 0.001 ***	0.91	[0.85-0.97]	< 0.01 **	0.86	[0.80-0.92]	< 0.001 ***	1.18	[1.10-1.26]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.60	[1.53-1.68]	< 0.001 ***	0.92	[0.88-0.95]	< 0.001 ***	0.92	[0.89-0.96]	< 0.001 ***	1.23	[1.18-1.29]	< 0.001 ***	

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Benzodiazepine exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.16	[1.09-1.24]	< 0.001 ***	0.97	[0.92-1.03]	0.31	1.05	[0.99-1.11]	0.07	1.33	[1.25-1.40]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.42	[1.34-1.52]	< 0.001 ***	0.92	[0.87-0.97]	< 0.01 **	0.91	[0.86-0.96]	< 0.01 **	1.25	[1.18-1.32]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.34	[1.27-1.42]	< 0.001 ***	0.92	[0.87-0.96]	< 0.001 ***	0.92	[0.88-0.97]	< 0.01 **	1.03	[0.98-1.09]	0.27	
Z-drug exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.20	[1.10-1.30]	< 0.001 ***	0.81	[0.75-0.87]	< 0.001 ***	0.73	[0.68-0.79]	< 0.001 ***	0.72	[0.66-0.78]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	1.49	[1.36-1.63]	< 0.001 ***	0.85	[0.78-0.92]	< 0.001 ***	0.67	[0.61-0.73]	< 0.001 ***	0.61	[0.56-0.67]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.65	[1.56-1.76]	< 0.001 ***	0.77	[0.73-0.81]	< 0.001 ***	0.56	[0.53-0.59]	< 0.001 ***	0.56	[0.53-0.60]	< 0.001 ***	
Other anxiolytics exposure													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 30 DDD	1.55	[1.42-1.70]	< 0.001 ***	0.78	[0.71-0.85]	< 0.001 ***	0.60	[0.54-0.66]	< 0.001 ***	0.53	[0.48-0.59]	< 0.001 ***	
Between 31 and 90 DDD	2.54	[2.25-2.86]	< 0.001 ***	0.76	[0.67-0.87]	< 0.001 ***	0.48	[0.42-0.56]	< 0.001 ***	0.45	[0.38-0.53]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	2.79	[2.47-3.16]	< 0.001 ***	0.68	[0.59-0.78]	< 0.001 ***	0.44	[0.38-0.52]	< 0.001 ***	0.29	[0.24-0.35]	< 0.001 ***	
Antalgic exposure **													
None	Ref.			Ref.			Ref.						
Between 1 and 90 DDD	1.08	[1.03-1.12]	< 0.01 **	1.03	[0.99-1.07]	0.16	1.06	[1.01-1.10]	< 0.01 **	1.14	[1.10-1.19]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 90 DDD	1.32	[1.23-1.43]	< 0.001 ***	1.09	[1.02-1.17]	0.01 *	1.14	[1.07-1.22]	< 0.001 ***	1.10	[1.02-1.18]	0.01 *	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, institutionalization duration, psychostimulant exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** Excluding risperidone*

*** Excluding paracetamol*

Online resource 9: Healthcare use according to sub-cohort year, multivariate multinomial analysis using the number of reimbursed drugs (sensibility analysis excluding subjects identified with ADRD throughout the anti-dementia drugs criterion only)

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Number of GP consultations													
0 or 1 GP consultation	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 2 and 4 GP consultations	0.97	[0.90-1.05]	0.50	0.99	[0.93-1.07]	0.92	1.01	[0.95-1.08]	0.74	0.81	[0.76-0.86]	< 0.01 **	
Between 5 and 7 GP consultations	1.09	[1.01-1.17]	0.03 *	0.99	[0.92-1.06]	0.77	0.96	[0.90-1.03]	0.26	0.66	[0.62-0.70]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than seven GP consultations	1.38	[1.29-1.48]	< 0.001 ***	0.85	[0.80-0.90]	< 0.001 ***	0.69	[0.64-0.73]	< 0.001 ***	0.41	[0.38-0.43]	< 0.001 ***	
Number of ambulatory nursing acts													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Between 1 and 4 times	0.76	[0.72-0.80]	< 0.001 ***	1.12	[1.07-1.18]	< 0.001 ***	1.27	[1.22-1.33]	< 0.001 ***	1.48	[1.41-1.55]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
More than 4 times	0.82	[0.79-0.86]	< 0.001 ***	1.15	[1.11-1.20]	< 0.001 ***	1.25	[1.20-1.31]	< 0.001 ***	1.64	[1.57-1.72]	< 0.001 ***	
Consultation with a private neurologist or psychiatrist													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.97	[0.92-1.02]	0.25	1.01	[0.97-1.06]	0.59	0.96	[0.91-1.01]	0.09	1.16	[1.10-1.22]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Ambulatory speech therapy sessions													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	0.79	[0.74-0.85]	< 0.001 ***	1.24	[1.17-1.33]	< 0.001 ***	1.44	[1.35-1.53]	< 0.001 ***	1.84	[1.74-1.96]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
Emergency room visit													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
Once	0.96	[0.91-1.01]	0.12	1.06	[1.01-1.11]	0.01 *	1.19	[1.14-1.25]	< 0.001 ***	1.22	[1.16-1.28]	< 0.001 ***	< 0.001 ***
At least twice	1.03	[0.95-1.11]	0.53	1.12	[1.04-1.21]	< 0.01 **	1.32	[1.22-1.41]	< 0.001 ***	1.53	[1.42-1.64]	< 0.001 ***	
Unplanned hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.19	[1.15-1.25]	< 0.001 ***	0.96	[0.93-0.99]	0.048 *	0.85	[0.82-0.89]	< 0.001 ***	0.85	[0.81-0.89]	< 0.001 ***	< 0.001 ***

	2011 sub-cohort			2015 sub-cohort			2017 sub-cohort			2019 sub-cohort			Global p-value
	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	aRRR	95%CI	p-value	
Potentially avoidable hospitalization													
None	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			
At least once	1.11	[1.05-1.17]	< 0.001 ***	0.95	[0.90-0.99]	0.04 *	0.84	[0.80-0.89]	< 0.001 ***	0.96	[0.90-1.02]	0.13	< 0.001 ***
Number of reimbursed drugs													
No reimbursed drug (year)	1.24	[1.15-1.33]	< 0.001 ***	0.94	[0.87-1.00]	0.05	0.81	[0.76-0.87]	< 0.001 ***	0.69	[0.64-0.74]	< 0.001 ***	
Between 1 and 9 reimbursed drugs (quarter)	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.			< 0.001 ***
Excessive polypharmacy (quarter) *	1.98	[1.90-2.06]	< 0.001 ***	0.82	[0.79-0.85]	< 0.001 ***	0.70	[0.68-0.73]	< 0.001 ***	0.92	[0.89-0.96]	< 0.001 ***	

Adjusted on sex, age group, deprivation index, number of comorbidities (excluding psychiatric comorbidities), psychiatric comorbidity, ADRD LTD, anti-dementia drugs exposure

aRRR: adjusted Relative Risk Ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval, GP: General Practitioner, DDD: Defined Daily Dose, ADRD: Alzheimer's Disease and Related Diseases, LTD: Long-Term Disease

** At least 10 reimbursed drugs during a quarter*

Annexe 8 : Etude PATH FRA-DEM

Cette étude porte sur les parcours de soins des patients atteints de MAMA, et mobilise certaines données de la cohorte FRA-DEM. En effet, elle concerne les sujets incidents MAMA identifiés en 2012 et mobilise l'intégralité du suivi actuellement à disposition, soit 6 années, de l'année glissante précédant et les 5 ans suivant le repérage de la MAMA dans le SNDS. Cette étude, financée par l'IRESP, associe plusieurs partenaires :

- Unité INSERM 1295 CERPOP (Responsable scientifique : Pr V Gardette, co-investigateur A Gallini)
- IRIT (Institut de Recherche en Informatique de Toulouse, P Muller)
- ARS Occitanie (Denis Ducros co-investigateur, Dr A Rouzaud, G Escudié)
- IRDES (Z Or, DR CNRS)
- CHRU de Lilles, spécialiste des formes jeunes de la MAMA (Pr Pasquier, Pr Richard)

L'étude PATH FRA-DEM avait pour objectif principal **d'étudier les parcours de soins des sujets MAMA dans une vision multidimensionnelle** visant à apprécier les parcours dans leur globalité et non plus de façon parcellaire comme cela est souvent le cas dans la littérature (recours aux soins hospitaliers, aux délivrances médicamenteuses, institutionnalisation …) :

- Dimension A : Prise en charge médicale réalisée en ville
- Dimension B : Prise en charge infirmière réalisée en ville
- Dimension C : Autre prise en charge paramédicale en ville (kiné, orthophonie)
- Dimension D : Prise en charge pharmacologique des troubles cognitifs (anticholinesterasiques, mémantine)
- Dimension E : Prise en charge pharmacologique par des antipsychotiques
- Dimension F : Prise en charge hospitalière planifiée pour une MAMA
- Dimension G : Hospitalisation pour événement MAMA (hospitalisations programmées ou en urgence avec un diagnostic principal (DP) MAMA, pour troubles neuropsychiatriques…)
- Dimension H : Autres soins médicaux en ambulatoire (consultations médicales autres que neurologue, psychiatre, gériatres en ville, et soins externes hospitaliers)

- Dimension I : Autres soins hospitaliers (séances hors radiothérapie, hospitalisations sans entrée par les urgences et sans lien avec une MAMA, hospitalisation SSR sans lien avec une MAMA …)
- Dimension J : Événements intercurrents (passage aux urgences sans hospitalisation, hospitalisation avec entrée par les urgences DP non MAMA)
- Dimension K : Lieu de vie (EHPAD ou domicile)

Le recours aux soins mensuel était mesuré pour chaque dimension durant 5 ans suivant le repérage de la MAMA. Une analyse de séquence, appliquée dans 4 classes d'âge (< 65 ans, 65-74 ans, 75-84 ans, 85 ans et plus) a permis d'identifier 15 clusters de patients présentant des parcours de soins pouvant être considérés comme proches. Au total, 60 clusters de patients ont été analysés par un groupe pluriprofessionnel d'experts (constitué de médecin généraliste, neurologues, gériatre, médecin coordonnateur d'EHPAD, IDE libérale, IDE de SSIAD, aidante) afin de qualifier ces parcours. Un exemple de différents clusters dans la classe d'âge des 65-74 ans présentés aux experts est illustré dans la Figure 35. A l'issue de 8 réunions, **2 profils de parcours ont pu être dégagés, avec des parcours favorables (14), et des parcours considérés comme non favorables (46).** La qualification de chaque cluster de parcours de soins par le groupe d'experts était réalisée en 3 étapes :

1) Description des clusters de parcours de soins selon chaque dimension
2) Classement des clusters de parcours de soins, du pire au meilleur et selon les recommandations nationales et internationales
3) Estimation de la qualité des clusters de parcours de soins (favorable ou non)

Durant l'étape (1), il était demandé aux experts de qualifier, dimension par dimension, les taux initiaux de recours aux soins, le recours longitudinal (amélioration et/ou continuité des soins), et les caractéristiques suggérées par le cluster (par exemple, troubles psycho-comportementaux liés à la MAMA, retard diagnostique…). Le retour souhaité des experts était le suivant :

- Interprétation du recours aux soins dans chaque dimension, en accordant une attention particulière à 2 critères : (1) taux de recours initiaux (en comparaison avec la classe d'âge dans sa globalité sur la même période) et (2) tendances temporelles de recours aux soins : dimension par dimension, il était demandé aux experts de décrire si le niveau de recours initial était faible/moyen/haut et comment il évoluait au cours du temps (par exemple : « haut niveau de recours initial à des antipsychotiques avec un maintien ou une diminution du recours au cours du temps », « bas niveau de recours

à la dimension X qui n'a pas augmenté au cours du temps », « institutionnalisation rapide »)

- Le cluster suggérait-il une étiologie particulière ? (Par exemple, démence frontotemporale, troubles psycho-comportementaux de la MAMA, retard diagnostique)

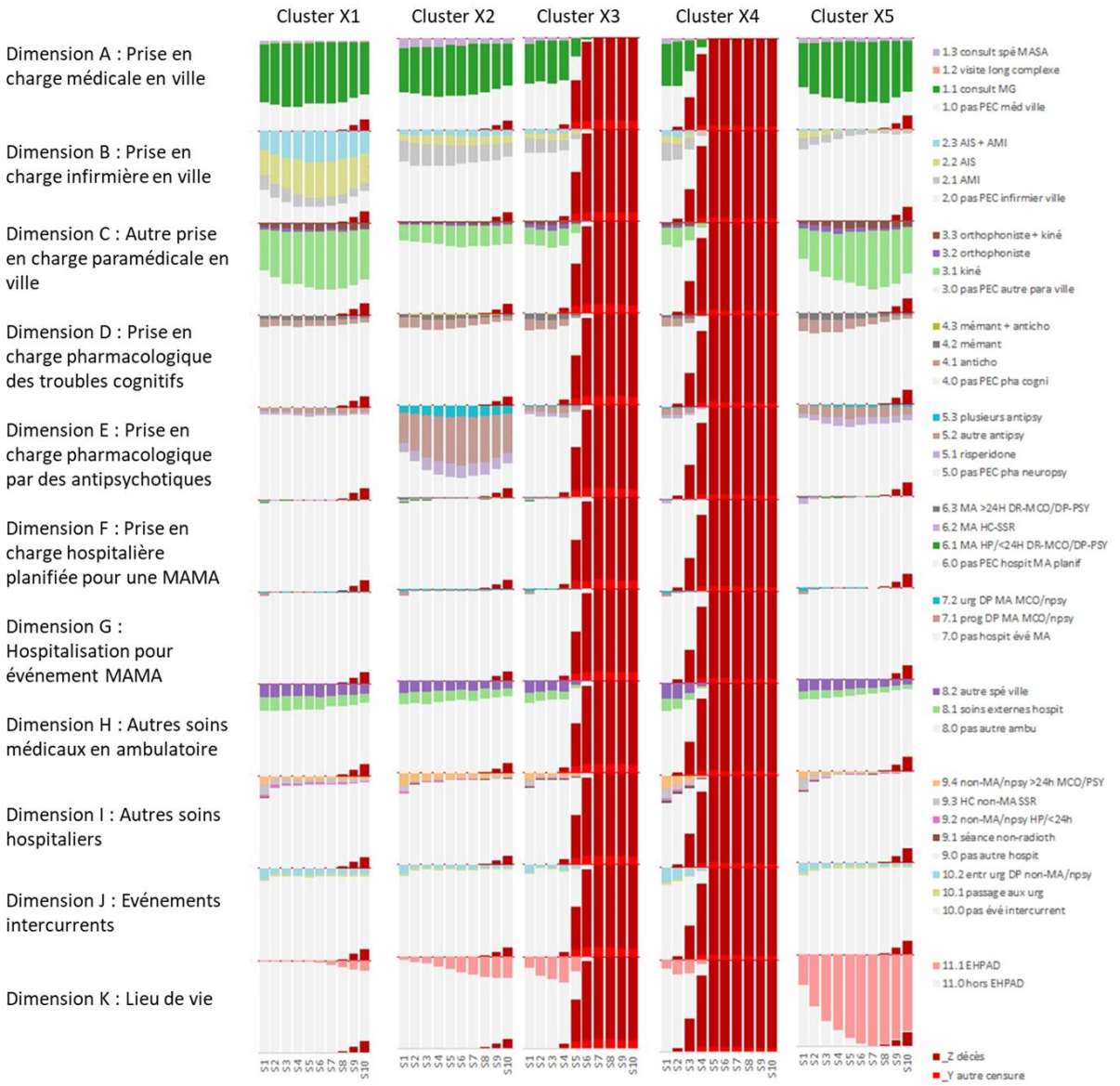


Figure 35 : Exemple de description de clusters de parcours de soins de sujets de 65-74 ans présentée aux experts

S'il n'y avait pas de critère défini en amont des réunions par les experts et suggérant un parcours de soins favorable ou non, des règles ont émergé de manière consensuelle durant l'interprétation des données, en considérant la perspective des sujets. Le présente les arguments plutôt en faveur ou non d'un parcours de soins jugé favorable par les experts.

	En faveur d'un parcours de soins favorable	**Neutre**	**En faveur d'un parcours de soins non favorable**
Dimension A Prise en charge médicale en ville	Maintien d'un haut niveau de recours et/ou augmentation du recours au cours du temps, en particulier les spécialistes de la MAMA ou les visites longues ou complexes	Maintien d'un bas niveau de recours au cours du temps	Diminution du recours au cours du temps
Dimension B Prise en charge infirmière en ville	Maintien d'un haut niveau de recours et/ou augmentation du recours au cours du temps, en particulier dans les actes infirmiers de soins	Maintien d'un bas niveau de recours au cours du temps	Diminution du recours au cours du temps
Dimension C Autre prise en charge paramédicale en ville (kinésithérapie et orthophonie)	Maintien d'un haut niveau de recours et/ou augmentation du recours au cours du temps, en particulier concernant l'orthophonie qui pourrait être plus spécifique que la kinésithérapie	Maintien d'un bas niveau de recours au cours du temps Légère augmentation de recours à la kinésithérapie au cours du temps (ce qui pourrait être le reflet d'autres indications que la MAMA)	Diminution du recours au cours du temps Diminution du recours à l'orthophonie au cours du temps
Dimension D Pris en charge pharmacologique des troubles cognitifs	En particulier chez les sujets les plus jeunes (en raison d'un plus faible nombre de comorbidités et de contre-indications que chez les sujets de 85 ans et plus) : augmentation du recours (continu ou non) aux anti-cholinestérasiques	En particulier chez les sujets les plus âgés : trajectoire plate	En particulier chez les sujets les plus jeunes : pas d'augmentation du recours aux anti-cholinestérasiques ou à la mémantine, ou les 2 durant les premiers semestres

	En faveur d'un parcours de soins favorable	**Neutre**	**En faveur d'un parcours de soins non favorable**
	ou à la mémantine, ou les 2 durant les premiers semestres		
Dimension E Prise en charge pharmacologique par des antipsychotiques	Maintien d'un bas niveau de recours et/ou diminution du recours au cours du temps : diminution du recours aux antipsychotiques en bithérapie, diminution du recours aux antipsychotiques en monothérapie et, dans une moindre mesure, diminution du recours à la rispéridone (en particulier durant les premières années)	Maintien de recours limité à la rispéridone au cours du temps Augmentation courte et limitée de recours à la rispéridone au cours du temps Dans les clusters ayant des taux importants de psychose concomitante : maintien d'un haut niveau de recours aux antipsychotiques autre que la rispéridone au cours du temps	Dans les clusters n'ayant pas des taux importants de psychose concomitante : maintien d'un haut niveau de recours et /ou augmentation du recours aux antipsychotiques en bithérapie ou aux antipsychotiques hors rispéridone
Dimension F Prise en charge hospitalière planifiée pour une MAMA	Augmentation du taux d'hospitalisations planifiées pour une MAMA au cours du temps, quels que soient la durée et le type de séjour	Recours stable au cours du temps	Pas de recours ou diminution du recours aux cours du temps
Dimension G Hospitalisation pour événement MAMA	Maintien d'un bas niveau d'hospitalisation, en particulier durant les premières années	Légère augmentation progressive de recours durant les dernières années de suivi	Haut niveau de recours et/ou augmentation de recours au cours du temps, en particulier pour les séjours avec entrée par les urgences et durant les premiers semestres

	En faveur d'un parcours de soins favorable	**Neutre**	**En faveur d'un parcours de soins non favorable**
Dimension H Autres soins médicaux en ambulatoire	Maintien du recours et/ou augmentation du recours à des consultations externes hospitalières Dans une moindre mesure, maintien ou augmentation du recours à des spécialistes en ville autres que les spécialistes de la MAMA	Haut niveau de recours quand le cluster présenté un profil avec de nombreuses comorbidités	Diminution du recours au cours du temps
Dimension I Autres soins hospitaliers	Maintien du recours et/ou augmentation du recours au cours du temps, en particulier pour les séjours courts	Augmentation du recours à des hospitalisations longues dans des clusters présentant un profil avec de nombreuses comorbidités Augmentation du recours à des hospitalisations courtes ou longues durant le semestre précédant le décès	Diminution au cours du temps, en particulier pour des séances régulières en cas de comorbidités, ou diminution du recours à des hospitalisations courtes
Dimension J Evénements intercurrents	Recours initial limité, et pas d'augmentation du recours au cours du temps, en particulier pour les passages aux urgences	Légère augmentation du recours à des hospitalisations en psychiatrie ou en médecine après une entrée par les urgences, en particulier dans les clusters présentant un haut niveau de comorbidités concomitantes	Augmentation du recours à des passages aux urgences au cours du temps Haut niveau de recours et/ou forte augmentation du recours, en particulier pour les clusters avec de faibles niveaux de

	En faveur d'un parcours de soins favorable	Neutre	En faveur d'un parcours de soins non favorable
			comorbidités concomitantes
Dimension K Lieu de vie		Augmentation progressive du taux d'institutionnalisation au cours du temps, en prenant en compte les différents taux attendus selon les classes d'âge (avec des taux attendus plus importants chez les sujets de 85 ans et plus) Augmentation rapide du taux d'institutionnalisation dans les clusters avec un haut niveau de comorbidités impliquant une dépendance	Augmentation rapide et importante du taux d'institutionnalisation précoce dans les premiers semestres, quelle que soit la classe d'âge : l'institutionnalisation durant cette période apparaissait défavorable, particulièrement chez les sujets les plus jeunes (suggérant un potentiel retard diagnostique et/ou une rupture dans le parcours de soins)
Décès	Faible taux de décès et/ou décès plus tardifs que dans la globalité de la classe d'âge	Décès, quel que soit le délai jusqu'au décès chez les sujets de 85 ans et plus Niveau de décès plus important que dans la globalité de la classe d'âge parmi les clusters ayant un profil avec des comorbidités menaçant le pronostic vital (cancer actif par exemple)	Chez les sujets les plus jeunes (65-74 ans) et dans une moindre mesure chez les sujets de 75-84 ans, dans des clusters sans comorbidité menaçant le pronostic vital : importants niveaux de taux de décès durant les premiers semestres, suggérant un potentiel retard diagnostique et une précédent parcours erratique

Durant l'étape (2), les experts ont classé les clusters du pire au meilleur, sur une échelle de 0 à 10, en se basant sur les descriptions multidimensionnelles faites à l'étape (1). Les estimations étaient également basées, indépendamment de la survie, sur (i) un histogramme de la moyenne semestrielle de recours à chaque catégorie et (ii) une synthèse des statistiques comprenant la distribution du sexe, de l'âge, des comorbidités, de l'indice de déprivation et du critère de repérage de la MAMA. Il n'y avait pas de seuil prédéfini (comme 5/10) permettant de qualifier un cluster de favorable (ou non). Le groupe d'experts débattait collectivement la description des clusters, le choix du score et la qualification finale (favorable ou non). Les désaccords étaient résolus durant les réunions, au travers de discussions. Enfin, les conclusions pour tous les clusters étaient résumées par les chercheurs, des possibles incohérences étaient recherchées parmi les classes d'âge et les experts donnaient une ultime validation.

Le projet PATH FRADEM avait ensuite pour objectif d'identifier les facteurs individuels et contextuels (offre de soins), associés aux parcours favorables. Les résultats sont publiés par ailleurs [101].

Annexe 9 : Résultats des ACM réalisées sur les sujets résidant en Occitanie

Dans le cadre des activités au sein de l'ARS, nous avons réalisé l'analyse ACM dans la population des sujets résidant dans la région Occitanie.

Quatre dimensions ont été identifiées dans chaque classe d'âge. Les inerties cumulées de ces quatre dimensions étaient de 25,75%, 23,46% et 22,41% dans les classes d'âge des 65-74, 75-84 et 85 ans et plus respectivement. Les résultats des ACM portant sur le recours aux soins avant le repérage de la MAMA chez les sujets résidant en Occitanie sont présentés ci-dessous et sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des résultats des Analyses des Correspondances Multiples (ACM)

	65-74 ans **(n=407 sujets)**	**75-84 ans** **(n=1416 sujets)**	**85 ans et plus** **(n=1395 sujets)**
Nombre de dimensions retenues et inertie cumulée	4 dimensions Inertie cumulée : 25,75%	4 dimensions Inertie cumulée : 23,46%	4 dimensions Inertie cumulée : 22,41%
Dimension 1	Intensité du recours aux soins	Intensité du recours aux soins	Intensité du recours aux soins
Dimension 2	Dépendance fonctionnelle	Dépendance fonctionnelle	Dépendance fonctionnelle
Dimension 3	Troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux	Troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux	Intensité de la dépendance
Dimension 4	Dépendance et troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux	Dépendance et troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux	Suivi médical régulier et organisé

Couleur de la police selon la position du futur parcours favorable par rapport à l'interprétation de la dimension :

- *Police en vert : futur parcours de soins favorable du côté de l'interprétation*
- *Police en rouge : futur parcours de soins favorable opposé à l'interprétation*
- *Police en noir : R^2 du futur parcours de soins favorable non significatif*

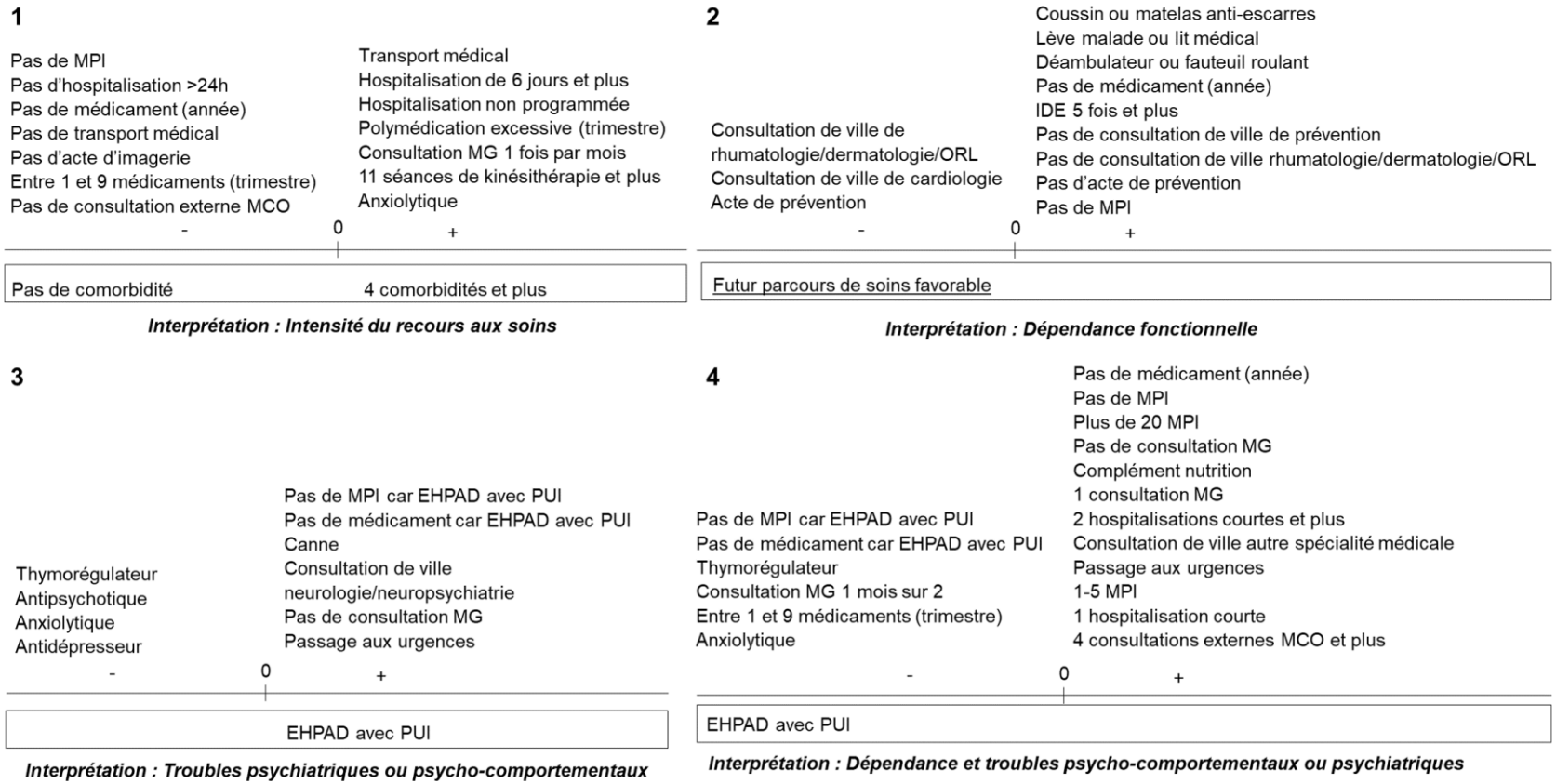
Chez les sujets de 65-74 ans résidant en Occitanie (n=407, Figure 36), la première dimension a été interprétée comme reflétant l'intensité du recours aux soins, sans que le R^2 ne soit significatif pour le futur parcours de soins favorable (Figure 36.1). Sur la deuxième dimension, le remboursement de matériel médical d'aide à la mobilité (coussin ou matelas anti-escarres, lève-malade ou lit médical, déambulateur ou fauteuil roulant) apparaissait opposé au recours à des consultations de rhumatologie/dermatologie/ORL, de cardiologie et à des actes de prévention, ainsi qu'à un futur parcours de soins favorable (Figure 36.2). Nous avons donc interprété cette dimension comme décrivant une dépendance fonctionnelle. La troisième dimension mettait en évidence des recours aux soins liés à la présence de troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux, sans que le R^2 du futur parcours de soins favorable ne soit significatif (Figure 36.3). Enfin, la quatrième dimension a été interprétée comme du recours aux soins reflétant de la dépendance et la présence de troubles psychiatriques ou psycho-comportementaux (Figure 36.4).

Chez les sujets de 75-84 ans résidant en Occitanie (n=1416, Figure 37), les dimensions ont été interprétées de la même manière que pour les sujets de 65-74 ans.

Chez les sujets de 85 ans et plus résidant en Occitanie (n=1395, Figure 38), les 2 premières dimensions ont été interprétées comme dans les autres classes d'âge, c'est-à-dire la dimension 1 comme reflétant l'intensité du recours aux soins (Figure 38.1) et la dimension 2 comme décrivant une dépendance fonctionnelle, opposée à un futur parcours de soins favorable (Figure 38.2). La troisième dimension a été interprétée comme reflétant l'intensité de la dépendance, opposée à un futur parcours de soins favorable (Figure 38.3). Enfin, la quatrième dimension mettait en évidence un suivi médical régulier et organisé (Figure 38.4).

Ces interprétations étaient sensiblement les mêmes que celles observées lors de l'ACM réalisée à l'échelle de la France continentale. La discussion porte donc sur les mêmes points, elle est rédigée dans l'article publié dans l'International Journal of Geriatric Psychiatry (§4.2).

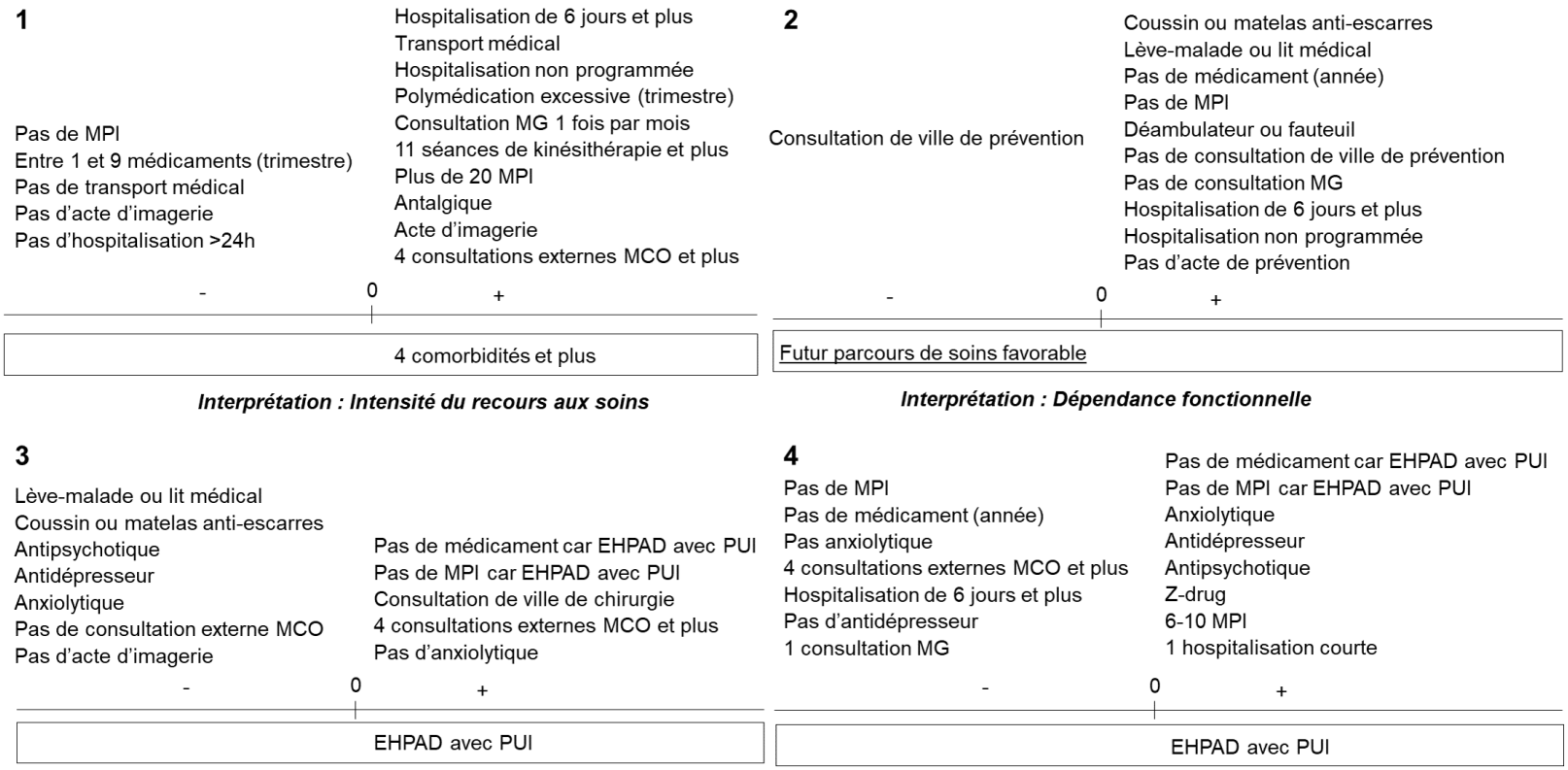
A la différence des résultats de l'ACM réalisée à l'échelle de la France continentale, la variable futur parcours de soins favorable se trouvait rarement significativement associé à une des dimensions. Seules les dimensions reflétant une dépendance fonctionnelle ou l'intensité de la dépendance étaient opposées à un futur parcours de soins favorable. Cela s'explique sûrement par le fait que nous avons analysé ici le recours aux soins des sujets résidant en Occitanie. L'offre de soins étant organisée à l'échelle des départements et des régions, nous avions une offre de soins plus homogène dans la région Occitanie qu'en France continentale.



Dans chaque figure, l'axe représente la dimension. Les catégories des variables actives les plus contributives sont représentées au-dessus de l'axe et selon le signe de leur coordonnée sur la dimension. Les catégories sont classées selon leur contribution à la dimension, les catégories les plus contributives étant en haut.
Dans le cadre sous l'axe, les catégories des variables supplémentaires avec un R^2 significatif sont représentées pour aider à l'interprétation.
Par exemple, dans la Figure 3.1, avoir recours à un transport médical a une coordonnée positive sur la dimension 1 et une contribution importante alors qu'être exposé aux anxiolytiques est moins contributif.
L'interprétation de chaque dimension est présentée sous chaque figure.

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique ; MG : Médecin Généraliste ; IDE : Infirmière Diplômée d'Etat ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ; PUI : Pharmacie à Usage Interne

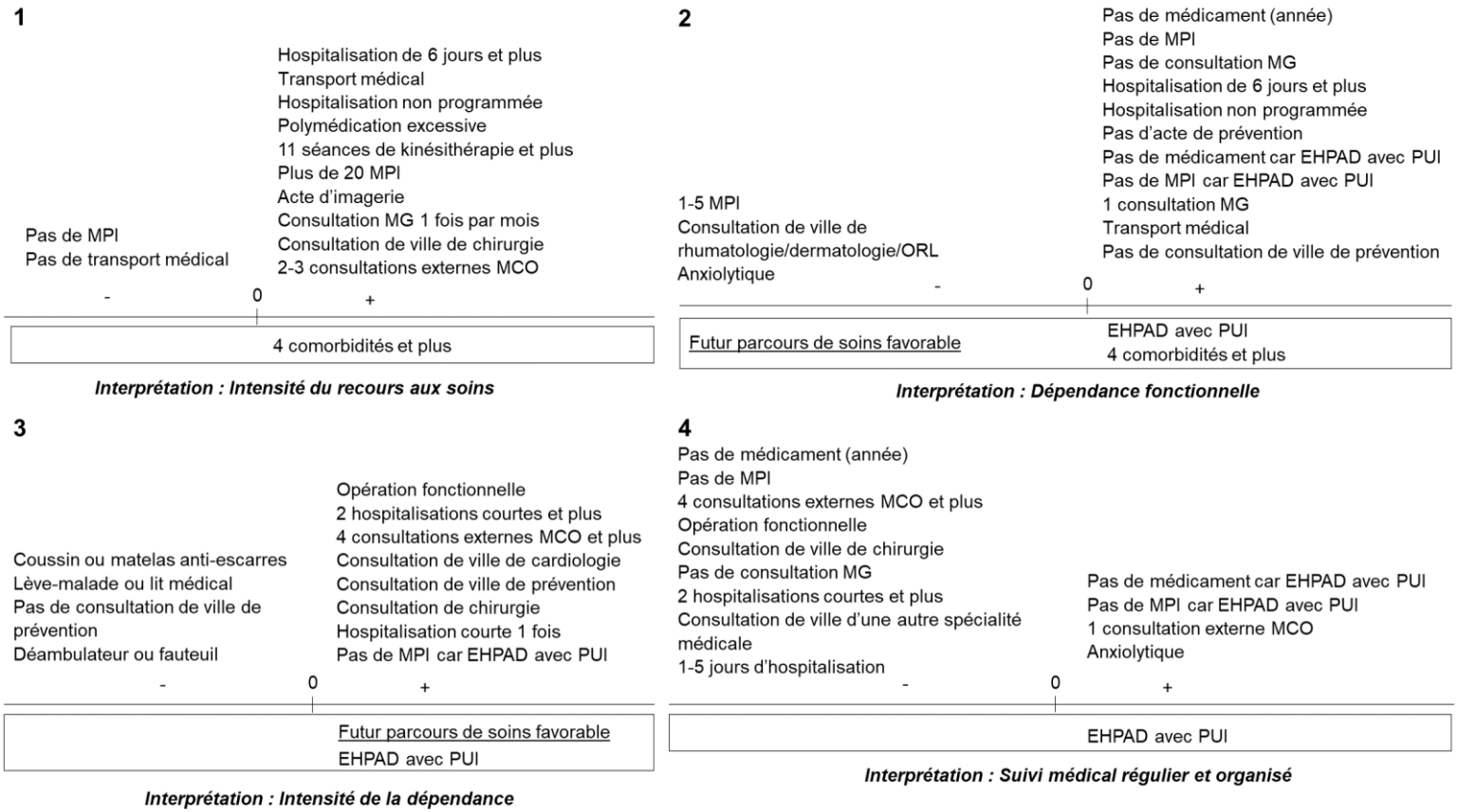
Figure 36 : Résultats de l'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) du recours aux soins des sujets de 65-74 ans résidant en Occitanie (n=407) pour chaque dimension. 1 : dimension 1 ; 2 : dimension 2 ; 3 : dimension 3 ; 4 : dimension 4



Dans chaque figure, l'axe représente la dimension. Les catégories des variables actives les plus contributives sont représentées au-dessus de l'axe et selon le signe de leur coordonnée sur la dimension. Les catégories sont classées selon leur contribution à la dimension, les catégories les plus contributives étant en haut.
Dans le cadre sous l'axe, les catégories des variables supplémentaires avec un R^2 significatif sont représentées pour aider à l'interprétation.
Par exemple, dans la Figure 4.1, avoir recours à une durée d'hospitalisation de 6 jours et plus a une coordonnée positive sur la dimension 1 et une contribution importante alors qu'avoir recours à 4 consultations externes MCO et plus est moins contributif.
L'interprétation de chaque dimension est présentée sous chaque figure.

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique ; MG : Médecin Généraliste ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ; PUI : Pharmacie à Usage Interne

Figure 37 : Résultats de l'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) du recours aux soins des sujets de 75-84 ans résidant en Occitanie (n=1416) pour chaque dimension. 1 : dimension 1 ; 2 : dimension 2 ; 3 : dimension 3 ; 4 : dimension 4



Dans chaque figure, l'axe représente la dimension. Les catégories des variables actives les plus contributives sont représentées au-dessus de l'axe et selon le signe de leur coordonnée sur la dimension. Les catégories sont classées selon leur contribution à la dimension, les catégories les plus contributives étant en haut.
Dans le cadre sous l'axe, les catégories des variables supplémentaires avec un R^2 significatif sont représentées pour aider à l'interprétation.
Par exemple, dans la Figure 5.1, avoir recours à une durée d'hospitalisation de 6 jours et plus a une coordonnée positive sur la dimension 1 et une contribution importante alors qu'avoir recours à 2 ou 3 consultations externes MCO est moins contributif.
L'interprétation de chaque dimension est présentée sous chaque figure.

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié ; MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique ; MG : Médecin Généraliste ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ; PUI : Pharmacie à Usage Interne

Figure 38 : Résultats de l'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) du recours aux soins des sujets de 85 ans et plus résidant en Occitanie (n=1395) pour chaque dimension. 1 : dimension 1 ; 2 : dimension 2 ; 3 : dimension 3 ; 4 : dimension 4

Annexe 10 : Résultats des régressions logistiques réalisées sur les sujets résidant en Occitanie

Dans le cadre des activités au sein de l'ARS, nous avons réalisé l'analyse des facteurs associés à un futur parcours de soins favorable dans la population des sujets résidant dans la région Occitanie.

Les analyses ne faisaient pas apparaitre de significativité du niveau départemental, sous l'influence possible d'un manque de puissance mais aussi d'une plus grande homogénéité de l'offre de soins intra régionale. Nous avons donc réalisé des analyses de régression logistique non multiniveau pour chacune des 3 classes d'âge. Le nombre de sujets institutionnalisés en EHPAD avec PUI était très faible dans chaque classe d'âge (3, 4 et 10 sujets dans les classes d'âge des 65-74, 75-84 et 85 ans et plus respectivement) et la totalité de ces derniers avaient un futur parcours de soins défavorable. Afin que le modèle de régression logistique puisse tourner, nous avons dichotomisé la variable « Institutionnalisation » (oui/non) et nous l'avons forcée dans le modèle afin de prendre en compte l'exposition médicamenteuse non mesurable pour les sujets institutionnalisés en EHPAD avec PUI.

Les résultats de ces régressions logistiques sont présentés dans les Figures 6, 7 et 8 et dans les tableaux.

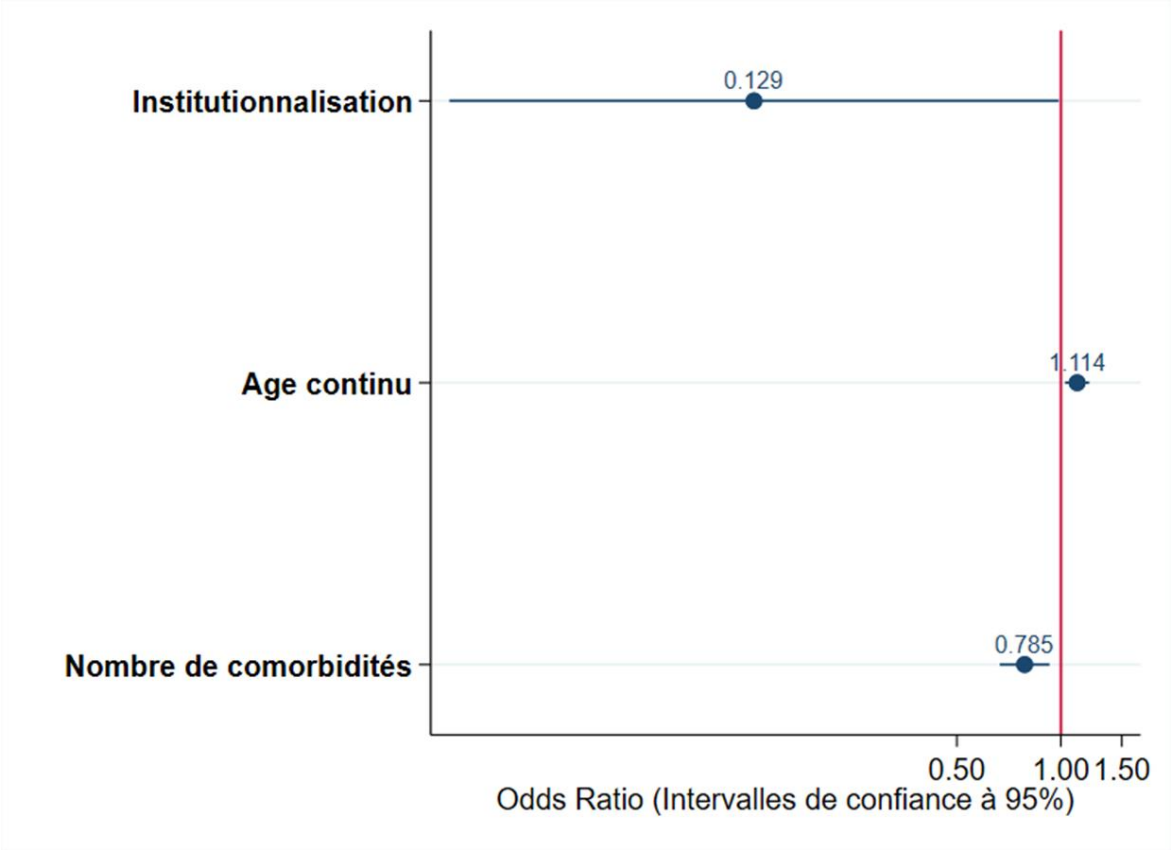


Figure 39 : Forestplot de la régression logistique conduite chez les sujets de 65-74 ans résidant en Occitanie , modélisant la probabilité de présenter un futur parcours favorable selon le recours aux soins avant le repérage de la MAMA ([-18:-6] mois) (Odds ratio ajustés et représentés sur une échelle logarithmique)

Dans le groupe des 65-74 ans, la probabilité d'avoir un futur parcours favorable diminuait avec le nombre de comorbidités et chez les sujets institutionnalisés avant le repérage de leur MAMA. A l'inverse, cette probabilité augmentait avec l'âge.

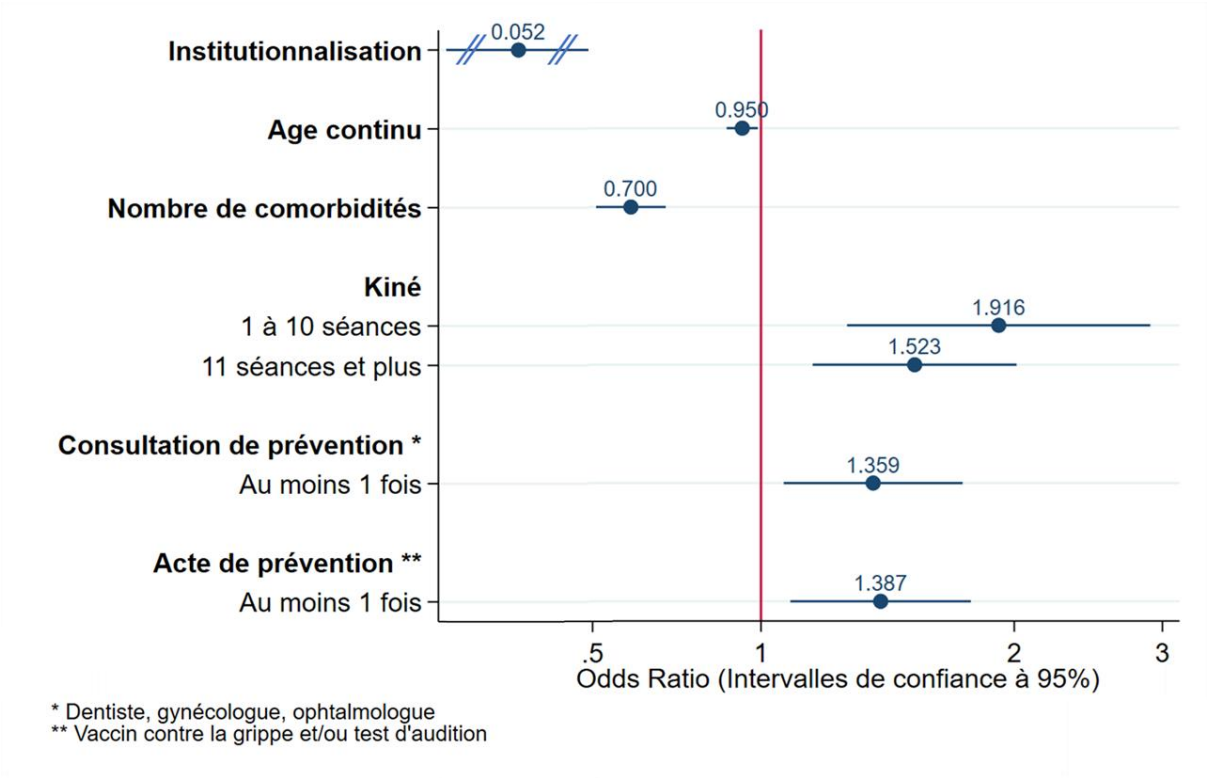


Figure 40 : Forestplot de la régression logistique conduite chez les sujets de 75-84 ans résidant en Occitanie , modélisant la probabilité de présenter un futur parcours favorable selon le recours aux soins avant le repérage de la MAMA ([-18:-6] mois) (Odds ratio ajustés et représentés sur une échelle logarithmique)

Dans le groupe des 75-84 ans, lorsque l'âge et le nombre de comorbidités augmentaient, la probabilité d'avoir un futur parcours favorable diminuait. Les sujets résidant en EHPAD avant le repérage de leur MAMA avaient une plus faible probabilité d'avoir un futur parcours favorable, tandis que ceux ayant recours à des séances de kinésithérapie avant le repérage de leur MAMA avaient une plus forte probabilité d'avoir un futur parcours favorable. Enfin, le recours à des soins de prévention avant le repérage de la MAMA, que ce soient des consultations ou des actes, augmentait la probabilité d'avoir un futur parcours favorable.

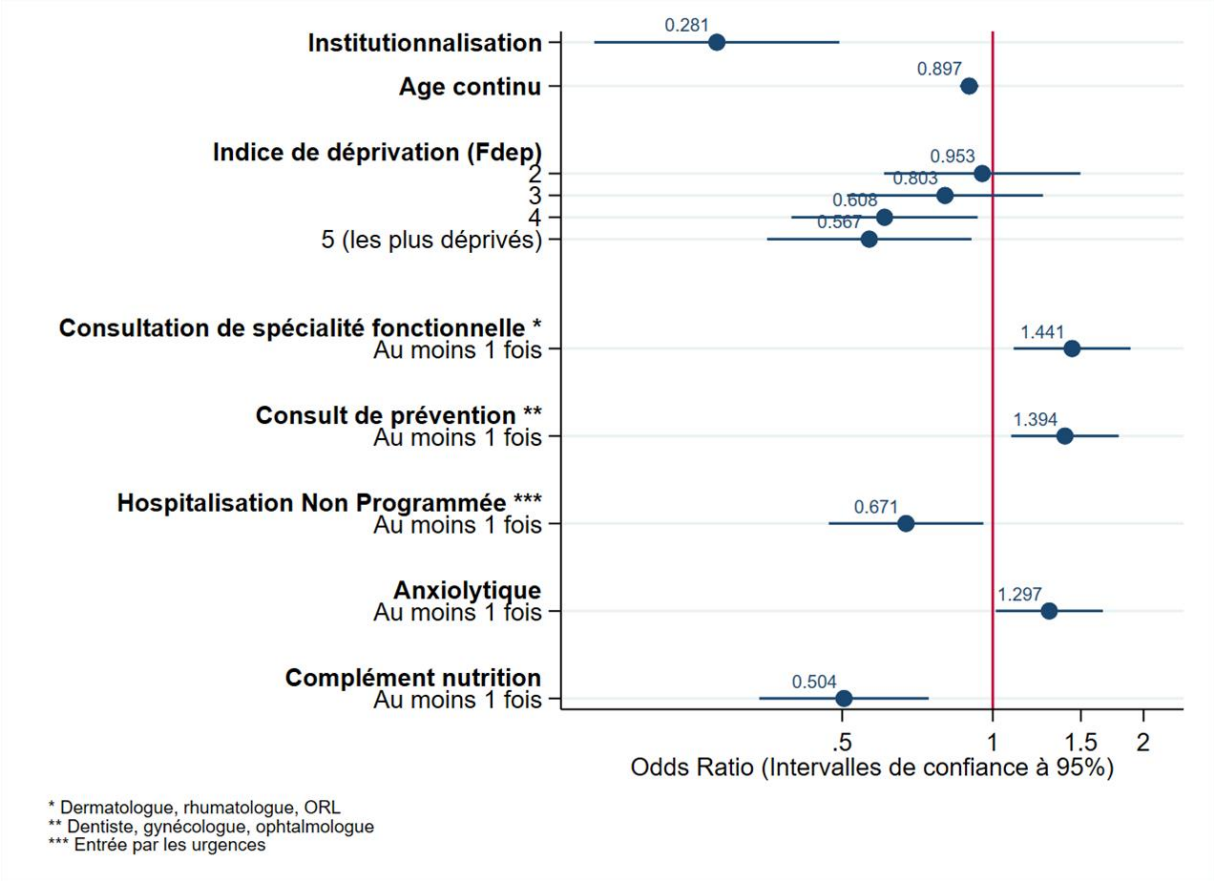


Figure 41 : Forestplot de la régression logistique conduite chez les sujets de 85 ans et plus résidant en Occitanie , modélisant la probabilité de présenter un futur parcours favorable selon le recours aux soins avant le repérage de la MAMA ([-18:-6] mois) (Odds ratio ajustés et représentés sur une échelle logarithmique)

Dans le groupe des 85 ans et plus, lorsque l'âge augmentait, la probabilité d'avoir un futur parcours favorable diminuait, comme dans le groupe des 75-84 ans. Comme dans les 2 autres classes d'âge, les sujets vivant en EHPAD avant le repérage de leur MAMA avaient moins de probabilité d'avoir un futur parcours favorable. Les sujets les plus déprivés (quintile 4 ou 5 du Fdep) par rapport à ceux plus favorisés (quintile 1 du Fdep) avaient moins de risque d'avoir un futur parcours de soins favorable. Les sujets ayant recours à des consultations de spécialité fonctionnelle ou de prévention avant le repérage de leur MAMA avaient une plus forte probabilité d'avoir un futur parcours de soins favorable. Les sujets hospitalisés en urgence (hospitalisation non programmée) avant le repérage de leur MAMA avaient une probabilité diminuée d'avoir un futur parcours de soins favorable. Les sujets ayant eu au moins un remboursement d'anxiolytique avant le repérage de leur MAMA avaient une plus forte probabilité d'avoir un futur parcours de soins favorable, tandis que ceux ayant eu au moins un remboursement de complément nutritionnel avant le repérage de leur MAMA voyaient cette probabilité diminuer.

Les résultats des analyses effectuées sur le sous-échantillon des sujets résidant en Occitanie **étaient donc sensiblement les mêmes que ceux des analyse**s effectuées sur le France continentale.

Annexe 11 : Tableaux supplémentaires de l'article du travail 4 de la thèse (ACM)

Supplementary table 6: Details on the construction and categorization of the active variables ([-18;-6] months)

Variable	Construction of the variable	Categorization
Ambulatory setting		
General Practitioner's (GP) consultations		None Once Twice or three times (equivalent to once a semester) Four or five times (equivalent to once a quarter) Between six and eleven times (equivalent to one month out of two) Twelve times and more (equivalent to once a month)
Ambulatory nursing care		None Between once and four times Five times and more
Physiotherapy sessions		None Between one and ten sessions Eleven sessions and more
Ambulatory cardiology consultation		None At least once
Ambulatory surgery consultation		None

Variable	Construction of the variable	Categorization
		At least once
Ambulatory neurology consultation		None At least once
Ambulatory psychiatry consultation		None At least once
Ambulatory imaging act		None At least once
Ambulatory rheumatology/dermatology/ENT consultation	This variable gathered ambulatory dermatology, rheumatology and otorhinolaryngology (ear nose and throat (ENT)) consultations	None At least once (for at least one of the three components)
Ambulatory other medical specialty consultation	This variable gathered ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine and pulmonology consultations	None At least once (for at least one of the four components)
Ambulatory visit to specialist with a frequent preventive approach (prevention consultation)	This variable gathered ambulatory dentist, gynecology and ophthalmology consultations	None At least once (for at least one of the three components)
Preventive care	This variable gathered flu vaccine and hearing test	None At least once (for at least one of the two components)
Ambulatory allied health professional consultation	This variable gathered speech therapy, orthoptics and podiatry consultations	None At least once (for at least one of the three components)
Outpatient consultation in hospital care		None

Variable	Construction of the variable	Categorization
		Once Twice or three times Four times and more
Medical transportation	This variable gathered ambulance and cab use	None At least once (for one of the two components)
Ambulatory drug exposure		
Antipsychotic	Number of packages ATC code beginning with N05A	None At least one
Antidepressant	Number of packages ATC code beginning with N06A	None At least one
Anxiolytic	Number of packages ATC code beginning with N05BA or N05CD; or ATC code being N03AE01, M03BX07, N05BB01, N05BC01, N05BE01	None At least one
Z-drug	Number of packages ATC code beginning with N05CF	None At least one
Thymoregulator	Number of packages ATC code being N05AN01, N03AG01, N03AG02	None At least one
Analgesic	Number of packages ATC code beginning with N02 (excluding N02BE01) and ATC code being N03AX16	None At least one

Variable	Construction of the variable	Categorization
Number of drugs	Number of packages The number of drugs was accounted as the number of different substances (ATC code) during a quarter. Excessive polypharmacy was defined as using more than 10 different substances during a quarter. We used the highest value obtained during a quarter.	No drug during the whole year because Nursing Home (NH) with an internal pharmacy No drug during the whole year Between one and ten drugs during a quarter Excessive polypharmacy
Number of potentially inappropriate medications (PIM)	EU(7)-PIM list	No PIM because NH with an internal pharmacy No PIM Between one and five PIM Between six and ten PIM Between eleven and 20 PIM More than 20 PIM
Medical devices		
Cane		None At least once
Medical walker or wheelchair		None At least once
Anti-bedsore cushion or mattress		None At least once
Patient lift or medical bed		None At least once
Nutritional supplement		None

Variable	Construction of the variable	Categorization
		At least once
Hospitalization		
Short hospitalization	Hospitalization with the same entry and exit date, in any service (psychiatry, surgery, rehabilitation care)	None Once Twice and more
Cumulated duration of hospitalization stay(s) (>24h)	In this variable, the hospitalizations accounted were those with an exit date different from the entry date, in any service (psychiatry, surgery, rehabilitation care)	None Between one and five days Six days and more
Functional surgery	This variable gathered cataract, total hip replacement, total knee replacement.	None At least once (for at least one of the three components)
Unplanned hospitalization	Hospitalization via the emergency room	None At least once
Emergency room visit without hospitalization		None At least once
Potentially Avoidable Hospitalization	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Prevention Quality Indicators	None At least once
Hospitalization with neuropsychiatric disorder	ICD-10 codes of main or related diagnosis: F05; F06.2; F22; F23.3; F32-F39; F41.1-9; F51.2; F51.8; G47.0-2; G47.8-9; R40.0; R44; R45.0-5; R45.8; R46	None At least once

Supplementary table 2: Multiple Correspondence Analysis results of the healthcare use of the 65-74 years group (n=4,764)

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Dimension 1						
Active variables						
Number of drugs †		0.48	< 0.001 ***			
Excessive polypharmacy (quarter)	4.28			0.43	0.45	0.73
Number of PIM (quarter) †		0.45	< 0.001 ***			
No PIM	3.57			0.23	0.40	-1.16
More than 20 PIM	2.63			0.16	0.18	1.45
Cumulated hospitalization duration †		0.42	< 0.001 ***			
Six days and more	4.99			0.36	0.50	1.09
Medical transportation †		0.41	< 0.001 ***			
At least once	4.99			0.41	0.52	0.93
GP consultation †		0.38	< 0.001 ***			
Once a month	3.32			0.26	0.27	0.81
Ambulatory nursing care †		0.28	< 0.001 ***			
Five times and more	3.47			0.27	0.30	0.83
Outpatient consultation †		0.26	< 0.001 ***			
Four times and more	2.42			0.16	0.25	0.96
Unplanned hospitalization †		0.24	< 0.001 ***			
At least once	3.60			0.24	0.38	1.09
Anxiolytic †		0.23	< 0.001 ***			
At least once	2.39			0.23	0.44	0.55
Physiotherapy session †		0.22	< 0.001 ***			
11 sessions and more	2.60			0.18	0.21	0.83
Supplementary variables						
Number of comorbidities †		0.20	< 0.001 ***			
No comorbidity				0.10	0.11	-0.59
Four comorbidities and more				0.08	0.10	0.76

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Favorable future healthcare trajectory †		0.01	< 0.001 ***			
Yes				0.01	0.04	-0.15
Dimension 2						
Active variables						
Number of drugs †		0.35	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	4.10			0.11	0.70	3.88
No drug (year)	8.38			0.23	0.36	2.12
Number of PIM (quarter) †		0.30	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	4.14			0.11	0.70	3.80
No PIM	4.56			0.14	0.40	0.90
GP consultation †		0.30	< 0.001 ***			
No GP consultation	7.53			0.21	0.35	1.79
Prevention consultation		0.18	< 0.001 ***			
No prevention consultation	3.91			0.18	0.24	0.49
At least once	2.89			0.18	0.24	-0.36
Patient lift or medical bed †		0.15	< 0.001 ***			
Yes	5.43			0.15	0.45	1.90
Anti-bedsore cushion or mattress †		0.15	< 0.001 ***			
Yes	5.35			0.15	0.46	2.09
Unplanned hospitalization †		0.14	< 0.001 ***			
At least once	4.39			0.14	0.38	0.83
Cumulated hospitalization duration †		0.14	< 0.001 ***			
Six days and more	3.91			0.13	0.50	0.66
Rheumatology/dermatology/ENT consultation †		0.13	< 0.001 ***			
At least once	3.52			0.12	0.22	-0.60
Medical walker or wheelchair †		0.11	< 0.001 ***			
Yes	4.10			0.11	0.37	1.46
Supplementary variable						
Favorable future healthcare trajectory †		0.02	< 0.001 ***			
Yes				0.02	0.04	-0.26

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Dimension 3						
Active variables						
Antipsychotic †		0.30	< 0.001 ***			
At least once	11.84			0.30	0.42	-1.46
Number of PIM (quarter) †		0.22	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	4.78			0.11	0.70	3.74
6-10 PIM	3.50			0.09	0.19	-0.72
Anxiolytic		0.18	< 0.001 ***			
None	3.57			0.18	0.44	0.37
At least once	4.61			0.18	0.44	-0.48
Antidepressant †		0.17	< 0.001 ***			
At least once	4.69			0.17	0.38	-0.53
Thymoregulator †		0.15	< 0.001 ***			
At least once	6.50			0.15	0.21	-2.00
Psychiatry consultation †		0.13	< 0.001 ***			
At least once	5.56			0.13	0.25	-1.24
Number of drugs †		0.11	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	4.63			0.10	0.70	3.78
Surgery consultation †		0.11	< 0.001 ***			
At least once	3.82			0.11	0.26	0.61
Outpatient consultation †		0.10	< 0.001 ***			
Four times and more	3.43			0.09	0.25	0.72
Z-drug †		0.10	< 0.001 ***			
At least once	3.58			0.10	0.25	-0.63
Supplementary variable						
NH with an internal pharmacy †		0.10	< 0.001 ***			
Yes				0.10	0.67	3.82
Favorable future healthcare trajectory †			0.02 *			
Yes		0.001		0.001	0.04	0.06

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Dimension 4						
Active variables						
Number of PIM (quarter) †		0.53	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	23.82			0.48	0.70	7.97
Number of drugs †		0.50	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	24.04			0.49	0.70	8.24
Anti-bedsore cushion or mattress †		0.21	< 0.001 ***			
Yes	10.32			0.21	0.46	-2.54
Patient lift or medical bed †		0.20	< 0.001 ***			
Yes	9.41			0.20	0.45	-2.19
Medical walker or wheelchair †		0.15	< 0.001 ***			
Yes	6.85			0.15	0.37	-1.65
Hospitalization with neuropsychiatric disorder diagnosis †		0.07	< 0.001 ***			
At least once	3.27			0.07	0.23	1.34
Psychiatry consultation †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	2.89			0.06	0.25	0.85
GP consultation †		0.05	< 0.001 ***			
No GP consultation	1.74			0.04	0.35	0.75
Antipsychotic †		0.03	< 0.001 ***			
At least once	1.50			0.03	0.42	0.50
Thymoregulator †		0.03	< 0.001 ***			
At least once	1.61			0.03	0.21	0.95
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.47	< 0.001 ***			
Yes				0.47	0.67	7.61
LTC unit or NH with global budget payment system †		0.17	< 0.001 ***			
Yes				0.17	0.24	3.85

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Favorable future healthcare trajectory †		0.004	< 0.001 ***			
Yes				0.004	0.04	-0.10

PIM: Potentially Inappropriate Medication; NH: Nursing Home; LTC unit: Long Term Care Unit; GP: General Practitioner; ENT: Ear, Nose and Throat specialty
† only the most contributing variables' categories to each dimension are indicated

Supplementary table 3: Multiple Correspondence Analysis results of the healthcare use of the 75-84 years group (n=16,441)

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Dimension 1						
Active variables						
Number of drugs †		0.44	< 0.001 ***			
Between one and nine drugs (quarter)	2.58			0.26	0.52	-0.52
Excessive polypharmacy (quarter)	4.03			0.40	0.53	0.66
Cumulated hospitalization duration †		0.42	< 0.001 ***			
No hospitalization >24h	2.20			0.40	0.65	-0.40
Six days and more	5.68			0.37	0.61	1.20
Number of PIM (quarter) †		0.38	< 0.001 ***			
No PIM	3.19			0.19	0.56	-1.14
More than 20 PIM	2.66			0.15	0.19	1.31
Medical transportation		0.38	< 0.001 ***			
No Medical transportation	2.46			0.38	0.54	-0.43
At least once	4.92			0.38	0.54	0.87
GP consultation †		0.38	< 0.001 ***			
Once a month	3.34			0.25	0.34	0.73
Unplanned hospitalization †		0.27	< 0.001 ***			
At least once	4.48			0.27	0.61	1.19
Outpatient consultation †		0.25	< 0.001 ***			
Four times and more	2.00			0.12	0.22	0.97
Ambulatory nursing care †		0.24	< 0.001 ***			
Five times and more	2.81			0.23	0.25	0.63
Physiotherapy session †		0.24	< 0.001 ***			
11 sessions and more	2.90			0.19	0.29	0.81
Antalgic †		0.19	< 0.001 ***			
At least once	2.41			0.19	0.26	0.59

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Supplementary variables						
Number of comorbidities †		0.17	< 0.001 ***			
Four comorbidities and more				0.08	0.10	0.79
Favorable future healthcare trajectory †		0.004	< 0.001 ***			
Yes				0.004	0.03	-0.11
Dimension 2						
Active variables						
Number of drugs †		0.42	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	8.93			0.22	0.97	6.21
No drug (year)	7.57			0.19	0.71	2.41
Number of PIM (quarter) †		0.39	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	8.95			0.22	0.97	6.06
No PIM	4.55			0.13	0.56	0.94
GP consultation †		0.29	< 0.001 ***			
No GP consultation	7.16			0.18	0.53	2.04
Once	2.88			0.07	0.14	1.48
Unplanned hospitalization †		0.15	< 0.001 ***			
At least once	5.08			0.15	0.61	0.88
Cumulated hospitalization duration †		0.14	< 0.001 ***			
Six days and more	4.39			0.14	0.61	0.73
Prevention consultation †		0.14	< 0.001 ***			
No prevention consultation	3.13			0.14	0.28	0.43
Preventive care †		0.12	< 0.001 ***			
No	2.92			0.12	0.19	0.43
Patient lift or medical bed †		0.11	< 0.001 ***			
Yes	4.16			0.11	0.59	1.38
Anti-bedsore cushion or mattress †		0.11	< 0.001 ***			
Yes	4.12			0.11	0.56	1.66
Medical transportation †		0.10	< 0.001 ***			
At least once	2.79			0.10	0.54	0.46

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.18	< 0.001 ***			
Yes				0.18	0.66	4.62
LTC unit or NH with global budget payment system †		0.11	< 0.001 ***			
Yes				0.11	0.34	3.13
Favorable future healthcare trajectory †		0.02	< 0.001 ***			
Yes				0.02	0.03	-0.27
Dimension 3						
Active variables						
Number of PIM (quarter) †		0.47	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	22.69			0.46	0.97	8.73
Number of drugs †		0.47	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	22.66			0.46	0.97	8.96
Patient lift or medical bed †		0.14	< 0.001 ***			
Yes	6.63			0.14	0.59	-1.58
Anti-bedsore cushion or mattress †		0.12	< 0.001 ***			
Yes	5.78			0.12	0.56	-1.78
Ambulatory imaging act		0.07	< 0.001 ***			
No ambulatory imaging act	1.88			0.07	0.35	-0.28
At least once	1.78			0.07	0.35	0.26
Prevention consultation †		0.07	< 0.001 ***			
No prevention consultation	2.04			0.07	0.28	-0.31
Outpatient consultation †		0.06	< 0.001 ***			
Four times and more	1.74			0.04	0.22	0.59
Short hospitalization †		0.06	< 0.001 ***			
Once	1.65			0.04	0.12	0.62
Medical walker or wheelchair †		0.06	< 0.001 ***			
Yes	2.83			0.06	0.33	-1.00
Surgery consultation †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	2.26			0.06	0.27	0.46

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.32	< 0.001 ***			
Yes				0.32	0.66	6.19
LTC unit or NH with global budet payment system †		0.15	< 0.001 ***			
Yes				0.15	0.34	3.58
Favorable future healthcare trajectory †		0.001	< 0.001 ***			
Yes				0.001	0.03	0.06
Dimension 4						
Active variables						
Number of PIM (quarter) †		0.41	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	11.52			0.21	0.97	5.94
No PIM	6.97			0.15	0.56	-1.01
6-10 PIM	2.99			0.06	0.20	0.65
Number of drugs †		0.31	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	11.57			0.21	0.97	6.11
No drug (year)	3.69			0.07	0.71	-1.45
Anxiolytic		0.17	< 0.001 ***			
No	3.74			0.17	0.42	-0.34
At least once	5.32			0.17	0.42	0.49
Antidepressant		0.15	< 0.001 ***			
No	2.72			0.15	0.35	-0.28
At least once	5.13			0.15	0.35	0.52
Antipsychotic †		0.11	< 0.001 ***			
At least once	5.66			0.11	0.26	1.19
Z-drug †		0.09	< 0.001 ***			
At least once	3.78			0.09	0.24	0.60
Surgery consultation †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	2.76			0.06	0.27	-0.49
Thymoregulator †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	3.19			0.06	0.15	2.11

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Outpatient consultation †		0.06	< 0.001 ***			
Four times and more	2.16			0.04	0.22	-0.60
Cardiology consultation †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	2.01			0.06	0.26	-0.34
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.16	< 0.001 ***			
Yes				0.16	0.66	4.37
LTC unit or NH with global budget payment system †		0.07	< 0.001 ***			
Yes				0.07	0.34	2.56
Favorable future healthcare trajectory †			0.02 *			
Yes		0.001		0.001	0.03	-0.03

PIM: Potentially Inappropriate Medication; NH: Nursing Home; LTC unit: Long Term Care Unit; GP: General Practitioner
† only the most contributing variables' categories to each dimension are indicated

Supplementary table 4: Multiple Correspondence Analysis results of the healthcare use of the 85 and older group (n=15,785)

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Dimension 1						
Active variables						
Cumulated hospitalization duration †		0.44	< 0.001 ***			
No hospitalization >24h	2.43			0.43	0.59	-0.40
Six days and more	6.13			0.38	0.54	1.19
Medical transportation		0.41	< 0.001 ***			
No medical transportation	3.08			0.41	0.54	-0.48
At least once	5.43			0.41	0.54	0.85
Number of drugs †		0.42	< 0.001 ***			
No drug (year)	1.73			0.09	0.46	-1.53
Between one and nine drugs (quarter)	2.37			0.23	0.27	-0.48
Excessive polypharmacy (quarter)	4.27			0.38	0.42	0.68
Number of PIM (quarter) †		0.34	< 0.001 ***			
No PIM	2.99			0.17	0.53	-1.07
More than 20 PIM	2.87			0.15	0.16	1.36
GP consultation †		0.34	< 0.001 ***			
Once a month	3.15			0.24	0.27	0.66
Unplanned hospitalization †		0.33	< 0.001 ***			
At least once	5.42			0.33	0.50	1.17
Physiotherapy session †		0.26	< 0.001 ***			
No physiotherapy session	1.68			0.25	0.26	-0.35
11 sessions and more	3.19			0.21	0.23	0.78
Outpatient consultation †		0.24	< 0.001 ***			
No outpatient consultation	1.53			0.22	0.34	-0.33
Ambulatory imaging act		0.22	< 0.001 ***			
No ambulatory imaging act	1.73			0.22	0.33	-0.37
At least once	2.73			0.22	0.33	0.59

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Ambulatory nursing care †		0.19	< 0.001 ***			
Five times and more	2.23			0.18	0.20	0.51
Supplementary variables						
Number of comorbidities †		0.14	< 0.001 ***			
Four comorbidities and more				0.06	0.07	0.73
Favorable future healthcare trajectory †		0.003	< 0.001 ***			
Yes				0.003	0.03	0.09
Dimension 2						
Active variables						
Number of drugs †		0.58	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	15.07			0.37	0.93	6.03
No drug (year)	7.64			0.20	0.46	2.32
Number of PIM (quarter) †		0.54	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	15.22			0.38	0.93	5.73
No PIM	4.79			0.13	0.53	0.96
1-5 PIM	1.65			0.09	0.11	-0.27
GP consultation †		0.35	< 0.001 ***			
No GP consultation	9.05			0.23	0.31	2.18
Once	3.41			0.09	0.12	1.53
Preventive care		0.13	< 0.001 ***			
No preventive care	3.55			0.13	0.20	0.50
At least once	1.93			0.13	0.20	-0.27
Cumulated hospitalization duration †		0.12	< 0.001 ***			
Six days and more	3.81			0.12	0.54	0.67
Medical transportation		0.12	< 0.001 ***			
No medical transportation	1.73			0.12	0.54	-0.26
At least once	3.05			0.12	0.54	0.45
Unplanned hospitalization †		0.11	< 0.001 ***			
At least once	3.79			0.11	0.50	0.69

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Ambulatory nursing care †		0.09	<0.001 ***			
No ambulatory nursing care	1.96			0.07	0.19	0.37
Between one and four times	1.64			0.05	0.08	-0.41
Anxiolytic †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	1.52			0.06	0.27	-0.31
Potentially avoidable hospitalization †		0.06	< 0.001 ***			
At least once	2.15			0.06	0.19	1.07
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.29	< 0.001 ***			
Yes				0.29	0.68	4.30
LTC unit or NH with global budget payment system †		0.16	< 0.001 ***			
Yes				0.16	0.26	2.55
Number of comorbidities †		0.01	< 0.001 ***			
Four comorbidities and more				0.01	0.07	0.15
Favorable future healthcare trajectory †		0.01	< 0.001 ***			
Yes				0.01	0.03	-0.18
Dimension 3						
Active variables						
Patient lift or medical bed †		0.27	< 0.001 ***			
Yes	12.02			0.26	0.38	-1.75
Anti-bedsore cushion or mattress †		0.22	< 0.001 ***			
Yes	10.62			0.22	0.34	-2.06
Prevention consultation		0.16	< 0.001 ***			
No prevention consultation	3.91			0.16	0.24	-0.39
At least once	4.21			0.16	0.24	0.42
Number of PIM (quarter) †		0.12	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	5.09			0.10	0.93	3.00
Medical walker or wheelchair †		0.12	< 0.001 ***			
Yes	5.49			0.12	0.24	-1.11

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Short hospitalization †		0.12	< 0.001 ***			
Once	3.48			0.07	0.12	1.18
Number of drugs †		0.11	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	5.05			0.10	0.93	3.15
Outpatient consultation †		0.11	< 0.001 ***			
Four times and more	3.17			0.07	0.16	1.01
Rheumatology/dermatology/ENT consultation †		0.10	< 0.001 ***			
At least once	3.94			0.10	0.18	0.58
Ambulatory imaging act †		0.10	< 0.001 ***			
At least once	3.12			0.10	0.33	0.40
Supplementary variable						
NH with an internal pharmacy †		0.07	< 0.001 ***			
Yes				0.07	0.68	2.08
Favorable future healthcare trajectory †		0.02	< 0.001 ***			
Yes				0.02	0.03	0.21
Dimension 4						
Active variables						
Number of PIM (quarter) †		0.65	< 0.001 ***			
No PIM because NH with an internal pharmacy	23.92			0.44	0.93	-6.17
No PIM	10.69			0.22	0.53	1.23
6-10 PIM	0.92			0.02	0.07	-0.39
Number of drugs †		0.61	< 0.001 ***			
No drug because NH with an internal pharmacy	24.28			0.44	0.93	-6.58
No drug (year)	8.44			0.16	0.46	2.06
Anxiolytic		0.07	< 0.001 ***			
No	1.49			0.07	0.27	0.21
At least once	2.25			0.07	0.27	-0.32

	Contribution	R^2	p-value	Cos^2 in the dimension	Cos^2 in the 4 dimensions	Coordinates
Cumulated hospitalization duration		0.06	< 0.001 ***			
No hospitalization >24h	0.85			0.06	0.59	-0.15
1-5 days	0.95			0.02	0.07	0.51
Six days and more	1.33			0.03	0.54	0.34
Unplanned hospitalization †		0.05	< 0.001 ***			
At least once	2.08			0.05	0.50	0.44
Antidepressant		0.04	< 0.001 ***			
No	0.75			0.04	0.20	0.14
At least once	1.64			0.04	0.20	-0.31
GP consultation †		0.04	< 0.001 ***			
Once a month	0.74			0.02	0.27	-0.19
Functional surgery †		0.03	< 0.001 ***			
At least once	1.56			0.03	0.15	0.96
Outpatient consultation †		0.03	< 0.001 ***			
Four times and more	0.82			0.02	0.16	0.49
Surgery consultation †		0.03	< 0.001 ***			
At least once	1.34			0.03	0.24	0.41
Supplementary variables						
NH with an internal pharmacy †		0.31	< 0.001 ***			
Yes				0.31	0.68	-4.45
LTC unit or NH with global budget payment system †		0.08	< 0.001 ***			
Yes				0.08	0.26	-1.87
Favorable future healthcare trajectory †		0.001	< 0.01 **			
Yes				0.001	0.03	0.04

PIM: Potentially Inappropriate Medication; NH: Nursing Home; LTC unit: Long Term Care Unit; GP: General Practitioner; ENT: Ear, nose and throat specialty
† only the most contributing variables' categories to each dimension are indicated

Annexe 12 : Tableaux supplémentaires du manuscrit du travail 4 de la thèse (analyses multiniveaux)

Additional file 1: Methods of the 5-year Healthcare Use Trajectories study

This study focused on Healthcare Use Trajectories (HUT) of subjects identified with Alzheimer's Disease and Related Diseases (ADRD) in 2012 in the FRADEM cohort. The methodology and results have been published elsewhere [1]. First, in each age group (65-74, 75-84, 85 and older), subjects were clustered using partitioning around medoids applied to Levenshtein distances according to their 5-year healthcare use following ADRD identification in various healthcare services. Eleven dimensions of healthcare use were considered to build these HUT:

- Dimension 1: ambulatory medical care
- Dimension 2: ambulatory nursing care
- Dimension 3: ambulatory allied health professional care
- Dimension 4: ADRD drugs
- Dimension 5: antipsychotic drugs
- Dimension 6: hospitalization for ADRD follow-up
- Dimension 7: hospitalization for ADRD or BPSD (Behavioral or Psychiatric Symptoms of Dementia)
- Dimension 8: medical specialists
- Dimension 9: hospitalizations (other than dimensions 6, 7 and 10)
- Dimension 10: emergency
- Dimension 11: institutionalization

Monthly patients' use was measured for each dimension during 5 years following ADRD identification. In each age group, 15 HUT clusters were retrieved and then, qualified as favorable or not by a group of experts in the field (general practitioners, nurses, neurologists, geriatricians). The qualification of each HUT cluster was realized in three steps:

1) Description of the HUT cluster according to each dimension
2) Ranking of the HUT clusters, from worst to best and according to national and international recommendations
3) Assessment of the favorability of the HUT cluster (yes or no)

During step (1), experts were asked to qualify, dimension by dimension, baseline rates of healthcare use, longitudinal use (enhancement and/or continuity of care), and the characteristics suggested by the cluster (e.g. BPSD, late diagnosis…). The feedback we wanted to receive from the experts was the following:

- Interpretation of healthcare utilization in each dimension, with particular attention given to 2 criteria: (1) initial rates of use (as compared to the whole age class in the same period) and (2) trends in use over time : dimension by dimension, the experts were collectively asked to describe if there was a low/ mean/ high level of use of such services at baseline, and then how use evolved over time (for example : 'baseline high use of neuroleptics with sustained or decreased use over time…', 'low use of dimension x which did not increase over time', 'rapid use of nursing homes').

- Whether the cluster suggested a particular etiology (e.g. frontotemporal, BPSD, late diagnosis)?

If there were no a priori criteria set by the experts suggesting favorable, neutral or unfavorable trajectories in each dimension set by the experts before the sessions, rules emerged consensually during data interpretation, considering the patients' perspective (see table provided below).

During step (2) of clusters' ranking, based on a multidimensional assessment of descriptions made in step 1 and the criteria presented, experts ordered clusters from worst to best, on a scale of 0 to 10. Assessments were also based, regardless of survival, on i) a histogram of the mean half-yearly use of each category and ii) cluster summary statistics including the distribution of gender, age, comorbidities, deprivation index and first ADRS identification criterion. There was no predefined cut-off (such as 5/10) considered as defining an unfavorable HUT, experts secondarily defined which scores were considered to reflect favorable HUT. The panel collectively debated on the cluster's description, scoring and final classification (favorable or not). Disagreements were resolved during the session, through discussion, including several rounds of discussion when necessary, although this was generally not the case. Thereafter, conclusions for the 45 clusters were summarized by the researchers and checked for any inconsistencies across age groups and experts were asked for ultimate validation.

Thus, the favorability referred to a multidimensional assessment, relying on the interpretation of 11-dimension healthcare utilization with particular attention given to 2 criteria: (1) initial rates (as compared to the whole age class in the same semester) and (2) their trend over time. The experts' interpretation also took into account the mean age, sex ratio, comorbidity profile, criteria for ADRD identification (to gauge the reliability of ADRD overdiagnosis), and setting of clusters.

	In favor of a favorable HUT	**Neutral**	**In favor of an unfavorable HUT**
Dimension 1 Ambulatory medical care	Sustained high rates of use and/or increasing use over time, in particular ADRD specialists or long and complex visit	Sustained low use over time	Decreasing use over time
Dimension 2 Ambulatory nursing care	Sustained high rates of use and/or increasing use over time, especially in assistance in activities of daily living or both care	Sustained low use over time	Decreasing use over time §A
Dimension 3 Other ambulatory allied health professional care (physical therapy and speech therapy)	Sustained high rates of use and/or increasing use over time, especially for speech therapy which may be more specific than physiotherapy	Sustained low use over time Slight increased use to physiotherapy over time (which may reflect many other indications than ADRD)	Decreasing use over time §A Decreasing use of speech therapy over time
Dimension 4 ADRD drugs (Cholinesterase inhibitors, memantine) £	Particularly among younger subjects (because of fewer comorbidities and contra indications than the over 85 yo) : increasing use (whether continued or not) of cholinesterase inhibitors or memantine, or both in the first semesters	Particularly among the oldest age classes: flat trajectory	Particularly in younger subjects: no increasing use of cholinesterase inhibitors or memantine, or both in the first semesters §B

Dimension 5 Antipsychotic drugs	Sustained low rates of use over time and /or decreasing use of antipsychotics over time : decreasing use of antipsychotic bitherapy, decreasing use of other antipsychotics in monotherapy and, to a lesser extent, decreasing use of risperidone were considered [§B] (particularly in the first years of follow-up)	Sustained limited rates of use of risperidone over time Short and limited increasing use of risperidone over time In clusters with concomitant high rates of psychosis comorbidity : sustained high use over time of antipsychotics other than risperidone	In clusters without concomitant high rates of psychosis comorbidity: sustained high rates of use and/or increasing use of antipsychotic bitherapy, or of antipsychotics other than risperidone
Dimension 6 Hospitalization for ADRD follow-up	Increasing rates of hospitalization for ADRD follow-up over time, whatever the length and type of hospital stay	Stable use over time	No use or decreasing use over time
Dimension 7 Hospitalization for ADRD complication or BPSD	Sustained low rates of hospitalization, particularly in the first years of follow-up	Slight progressive increasing use occurring in the last years of follow-up	High rate of use, and/or increasing use over time, particularly stays via the emergency rooms and during the first semesters of follow-up [#]
Dimension 8 Medical specialists [$]	Sustained use and/or increasing use of hospital specialist consultations (outpatient visit) [µ] To a lesser extent, sustained or increasing use of private specialists other than ADRD specialists	High rates of use when the cluster presented a high comorbidity profile	Decreasing use over time

Dimension 9 Hospitalizations for causes other than ADRD (other than dimensions 6, 7 and 10) *$	Sustained rates of use and/or increasing rates of use $*, particularly for short-stay hospitalization suggesting planned outpatient stays for regular care such as cataract surgery	Increasing rates of long-stay hospitalizations in cluster presenting a high comorbidity profile Increasing rates of short or long-stay hospitalizations in the semester before death	Decreased use over time , particularly for regular sessions due to comorbidities or decreasing use of short stay hospitalization suggesting planned outpatient stays for regular care such as cataract surgery $
Dimension 10 Emergency	Limited baseline use, and no increasing use, in particular for emergency room without hospitalization over time	Slight increasing use of hospitalization in medicine or psychiatry after a stay in the emergency room, particularly in clusters presenting high levels of concomitant comorbidities	Increasing use over time of emergency room without hospitalization High rate of use and/or huge increasing use particularly for clusters with low levels of concomitant comorbidities !
Dimension 11 Institutionalization in a nursing home (NH) &	-	Progressive increasing rate of NH institutionalization over time, taking into account different expected rates across age class (with higher expected rates among the ≥85 yo) Rapid increasing rate of institutionalization in clusters with high level of comorbidities	Rapid and huge increased rate of early NH institutionalization in the first semesters, regardless of age class: institutionalization in this period appeared unfavourable, especially in the youngest (suggesting a potential late diagnosis and/or a rupture in the care pathway)

		involving dependency	
Death	Lower death rate and/or later death than in the whole age class	Death, whatever the time to death, among the ≥ 85 yo age class Higher death rates than in the whole age class, whatever the time to death, among clusters with high life-threatening comorbidity profiles (e.g active cancer)	In the youngest age class (65-74), and at a lesser extent, in the 75-84 yo, in cluster without higher rates of concomitant life-threatening comorbidity : higher death rates occurring in the first semesters, suggesting potential late diagnosis and a previous erratic trajectory, particularly in the youngest age group

Abbreviations: ADRD: Alzheimer's disease and related syndromes, NH : nursing home; yo : years old

[§A] except during concomitant increasing high rates of institutionalization to a nursing home in the cluster (because during institutionalization in NH, all nursing care and some physiotherapist care delivered to NH residents are not captured in SNDS, due to the financing system of some of these structures)

[§B] except during concomitant increasing high rates of institutionalization to a nursing home in the cluster: during institutionalization in NH with internal pharmacy, drugs reimbursements are not captured in SNDS data

[£] In 2012, these drugs were still recommended

[#] High rate of use, and/or Increasing use over time, particularly via the emergency rooms (category 7.2) during the first semesters of follow-up suggested a poor ambulatory healthcare, a possible insufficient follow-up for ADRD

[$] Despite ADRD should not prevent healthcare use for various other conditions, literature showed that ADRD could involve an underuse of other specialists' care, with less regular checkups for other comorbidities. Then, this was considered unfavourable, whereas a sustained use to another specialist was considered favourable.

[µ] The hospital consultation specialty are not provided in the SDNS, therefore the category 8.1 covers all specialties. However, in France, most geriatricians work in hospitals, not in private settings: they were expected to contribute to part of the potential increase in the category 8.1

** With increasing age, there is a mathematical increase in various hospitalizations causes, but ADRD may prevent this use for planned (non urgent) hospitalizations such as cataract surgery for example*

[!] High rate of use and/or huge increasing use of hospitalization in medicine or psychiatry after a stay in the emergency room may suggest previous underuse or low continuity of care for various diseases, particularly for clusters with low levels of concomitant comorbidities

[&] Institutionalization in NH rates interpretation always took into account different expected rates across age class (with higher expected rates of NH institutionalization among the ≥85 yo than in the 75-84 yo, and than in the 65-74 yo)

[1] Gallini A, Renoux A, Siep S, Roustan A, Voisin T, Escudier G, et al. Clustering 5-Year Multidimensional Health Care Trajectory Patterns in Alzheimer's Disease and Related Syndromes. J Am Med Dir Assoc 2021;22:1525-1534.e3. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.01.085.

Additional file 2: Details on the construction and categorization of the healthcare use variables ([-18;-6] months)

Variable	Construction of the variable	Categorization
Ambulatory setting		
General Practitioner's (GP) consultations		None or once Between two and four consultations Between five and seven consultations More than seven consultations
Ambulatory nursing care		None Between once and four times Five times and more
Physiotherapy sessions		None Between one and ten sessions Eleven sessions and more
Ambulatory cardiology consultation		None At least once
Ambulatory surgery consultation		None At least once
Ambulatory neurology consultation		None At least once
Ambulatory psychiatry consultation		None At least once
Ambulatory medical imaging		None At least once
Ambulatory rheumatology/dermatology/ENT consultation	This variable gathered ambulatory dermatology, rheumatology and otorhinolaryngology (ear nose and throat (ENT)) consultations	None At least once (for at least one of the three components)
Ambulatory other medical specialty consultation	This variable gathered ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine and pulmonology consultations	None At least once (for at least one of the four components)
Ambulatory visit to specialist with a frequent preventive approach (prevention consultation)	This variable gathered ambulatory dentist, gynecology and ophthalmology consultations	None At least once (for at least one of the three components)
Preventive acts	This variable gathered flu vaccine and hearing test	None At least once (for at least one of the two components)
Ambulatory allied health professional consultation	This variable gathered speech therapy,	None At least once (for at least one of the three components)

	orthoptics and podiatry consultations	
Outpatient consultation in hospital care		None At least once
Medical transportation	This variable gathered ambulance and cab use	None At least once (for one of the two components)
Ambulatory drug exposure		
Antipsychotic	Number of packages ATC code beginning with N05A	None At least one
Antidepressant	Number of packages ATC code beginning with N06A	None At least one
Anxiolytic	Number of packages ATC code beginning with N05BA or N05CD; or ATC code being N03AE01, M03BX07, N05BB01, N05BC01, N05BE01	None At least one
Z-drug	Number of packages ATC code beginning with N05CF	None At least one
Thymoregulator	Number of packages ATC code being N05AN01, N03AG01, N03AG02	None At least one
Antalgic	Number of packages ATC code beginning with N02 (excluding N02BE01) and ATC code being N03AX16	None At least one
Number of drugs	Number of packages The number of drugs was accounted as the number of different substances (ATC code) during a quarter, excluding studied ATC classes (antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, z-drug, thymoregulator, antalgic). Excessive polypharmacy was defined as using more than 10 different substances during a quarter. We used the highest value obtained during a quarter. [20]	No drug during the whole year Between one and ten drugs during a quarter Excessive polypharmacy

Number of potentially inappropriate medications (PIM)	EU(7)-PIM list [19]	No PIM Between one and five PIM Between six and ten PIM Between eleven and 20 PIM More than 20 PIM
Medical devices		
Cane		None At least once
Medical walker or wheelchair		None At least once
Anti-bedsore cushion or mattress		None At least once
Patient lift or medical bed		None At least once
Nutritional supplement		None At least once
Hospitalization		
Short hospitalization	Hospitalization with the same entry and exit date, in any service (psychiatry, surgery, rehabilitation care)	None Once Twice and more
Cumulated duration of hospitalization stay(s) (>24h)	In this variable, the hospitalizations accounted were those with an exit date different from the entry date, in any service (psychiatry, surgery, rehabilitation care)	None Between one and five days Six days and more
Functional surgery	This variable gathered cataract, total hip replacement, total knee replacement.	None At least once (for at least one of the three components)
Unplanned hospitalization	Hospitalization via the emergency room	None At least once
Emergency room visit without hospitalization		None At least once
Potentially Avoidable Hospitalization	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Prevention Quality Indicators [17,18]	None At least once
Hospitalization with neuropsychiatric disorder	ICD-10 codes of main or related diagnosis: F05; F06.2; F22; F23.3; F32-F39; F41.1-9; F51.2; F51.8; G47.0-2; G47.8-9; R40.0; R44; R45.0-5; R45.8; R46	None At least once
Institutionalization		
Institutionalization	Drug exposure not measurable for	No institutionalization

	institutionalized subjects in nursing home with an internal pharmacy [14]	Nursing Home with an internal pharmacy Nursing Home without an internal pharmacy

Additional file 3: Description of sociodemographics characteristics and healthcare use before ADRD identification ([-18;-6] months) by age group and according to the favorable (or not) future healthcare use trajectory (HUT)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Sex									
Male	1743 (49.0%)	477 (39.6%)	2220 (46.6%)	4639 (36.7%)	1187 (31.3%)	5826 (35.4%)	2648 (23.4%)	1035 (23.3%)	3683 (23.3%)
Female	1817 (51.0%)	727 (60.4%)	2544 (53.4%)	8008 (63.3%)	2607 (68.7%)	10615 (64.6%)	8691 (76.6%)	3411 (76.7%)	12102 (76.7%)
Age (continuous), mean (sd)	70.4 (2.9)	70.8 (2.8)	70.5 (2.9)	80.3 (2.7)	79.9 (2.8)	80.2 (2.8)	89.3 (3.5)	88.0 (2.7)	89.0 (3.3)
Number of comorbidities, mean (sd)	1.9 (1.5)	1.2 (1.3)	1.7 (1.5)	1.9 (1.5)	1.2 (1.2)	1.7 (1.4)	1.7 (1.4)	1.6 (1.4)	1.7 (1.4)
Type of location of residence									
Urban location	2917 (81.9%)	969 (80.5%)	3886 (81.6%)	10539 (83.3%)	3160 (83.3%)	13699 (83.3%)	9640 (85.0%)	3795 (85.4%)	13435 (85.1%)
Rural location	643 (18.1%)	235 (19.5%)	878 (18.4%)	2108 (16.7%)	634 (16.7%)	2742 (16.7%)	1699 (15.0%)	651 (14.6%)	2350 (14.9%)
Deprivation index									
1	619 (17.4%)	195 (16.2%)	814 (17.1%)	2179 (17.2%)	671 (17.7%)	2850 (17.3%)	2218 (19.6%)	963 (21.7%)	3181 (20.2%)
2	618 (17.4%)	243 (20.2%)	861 (18.1%)	2231 (17.6%)	752 (19.8%)	2983 (18.1%)	2107 (18.6%)	881 (19.8%)	2988 (18.9%)
3	694 (19.5%)	256 (21.3%)	950 (19.9%)	2529 (20.0%)	798 (21.0%)	3327 (20.2%)	2261 (19.9%)	888 (20.0%)	3149 (19.9%)
4	736 (20.6%)	236 (19.6%)	972 (20.4%)	2685 (21.3%)	766 (20.2%)	3451 (21.00%)	2282 (20.1%)	837 (18.8%)	3119 (19.8%)
5 (the most deprived)	893 (25.1%)	274 (22.7%)	1167 (24.5%)	3023 (23.9%)	807 (21.3%)	3830 (23.3%)	2471 (21.8%)	877 (19.7%)	3348 (21.2%)
Institutionalization									
No institutionalization	3406 (95.7%)	1200 (99.7%)	4606 (96.7%)	12041 (95.2%)	3783 (99.7%)	15824 (96.3%)	9854 (86.9%)	4280 (96.2%)	14134 (89.5%)
Nursing home with internal pharmacy	38 (1.1%)	0 (0.00%)	38 (0.8%)	136 (1.1%)	0 (0.00%)	136 (0.8%)	230 (2.0%)	16 (0.4%)	246 (1.5%)
Nursing home without internal pharmacy	116 (3.2%)	4 (0.3%)	120 (2.5%)	470 (3.7%)	11 (0.3%)	481 (2.9%)	1255 (11.1%)	150 (3.4%)	1405 (8.9%)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Number of General Practitioner consultations									
No or one GP consultation	427 (12.0%)	91 (7.6%)	518 (10.9%)	1020 (8.1%)	212 (5.6%)	1232 (7.5%)	1047 (9.2%)	249 (5.6%)	1296 (8.2%)
Between two and four GP consultations	600 (16.9%)	252 (20.9%)	852 (17.9%)	1754 (13.9%)	618 (16.3%)	2372 (14.4%)	1590 (14.1%)	558 (12.5%)	2148 (13.6%)
Between five and seven GP consultations	824 (23.1%)	312 (25.9%)	1136 (23.8%)	2920 (23.1%)	963 (25.4%)	3883 (23.6%)	2431 (21.4%)	1034 (23.3%)	3465 (22.0%)
More than seven GP consultations	1709 (48.0%)	549 (45.6%)	2258 (47.4%)	6953 (54.9%)	2001 (52.7%)	8954 (54.5%)	6271 (55.3%)	2605 (58.6%)	8876 (56.2%)
Ambulatory nursing care									
None	1628 (45.7%)	553 (45.9%)	2181 (45.8%)	4551 (36.0%)	1364 (36.0%)	5915 (36.0%)	4129 (36.4%)	1352 (30.4%)	5481 (34.7%)
Between once and four times	879 (24.7%)	362 (30.1%)	1241 (26.1%)	3391 (26.8%)	1188 (31.3%)	4579 (27.8%)	2595 (22.9%)	1188 (26.7%)	3783 (24.0%)
Five times and more	1053 (29.6%)	289 (24.0%)	1342 (28.1%)	4705 (37.2%)	1242 (32.7%)	5947 (36.2%)	4615 (40.7%)	1906 (42.9%)	6521 (41.3%)
Physiotherapy sessions									
None	2558 (71.8%)	847 (70.35%)	3405 (71.5%)	8726 (69.0%)	2647 (69.8%)	11373 (69.2%)	7723 (68.1%)	2954 (66.4%)	10677 (67.7%)
Between one and ten sessions	252 (7.1%)	114 (9.47%)	366 (7.7%)	976 (7.7%)	348 (9.2%)	1324 (8.0%)	764 (6.7%)	360 (8.1%)	1124 (7.1%)
11 sessions and more	750 (21.1%)	243 (20.18%)	993 (20.8%)	2945 (23.3%)	799 (21.0%)	3744 (22.8%)	2852 (25.2%)	1132 (25.5%)	3984 (25.2%)
Ambulatory cardiology consultation									
None	2507 (70.4%)	835 (69.4%)	3342 (70.2%)	8537 (67.5%)	2534 (66.8%)	11071 (67.3%)	8532 (75.2%)	2926 (65.8%)	11458 (72.6%)
At least once	1053 (29.6%)	369 (30.6%)	1422 (29.8%)	4110 (32.5%)	1260 (33.2%)	5370 (32.7%)	2807 (24.8%)	1520 (34.2%)	4327 (27.4%)
Ambulatory surgery consultation									
None	2756 (77.4%)	926 (76.9%)	3682 (77.3%)	9968 (78.8%)	2994 (78.9%)	12962 (78.8%)	9845 (86.8%)	3655 (82.2%)	13500 (85.5%)
At least once	804 (22.6%)	278 (23.1%)	1082 (22.7%)	2679 (21.2%)	800 (21.1%)	3479 (21.2%)	1494 (13.2%)	791 (17.8%)	2285 (14.5%)
Ambulatory psychiatry consultation									
None	3260 (91.6%)	1121 (93.1%)	4381 (92.0%)	12224 (96.7%)	3670 (96.7%)	15894 (96.7%)	11201 (98.8%)	4364 (98.2%)	15565 (98.6%)
At least once	300 (8.4%)	83 (6.9%)	383 (8.0%)	423 (3.3%)	124 (3.3%)	547 (3.3%)	138 (1.2%)	82 (1.8%)	220 (1.4%)
Ambulatory neurology consultation									
None	3447 (96.8%)	1170 (97.2%)	4617 (96.9%)	12434 (98.3%)	3720 (98.1%)	16154 (98.3%)	11288 (99.5%)	4405 (99.1%)	15693 (99.4%)
At least once	113 (3.2%)	34 (2.8%)	147 (3.1%)	213 (1.7%)	74 (1.9%)	287 (1.7%)	51 (0.5%)	41 (0.9%)	92 (0.6%)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Ambulatory dermatology/rheumatology/ otorhinolaryngology consultation									
None	2693 (75.6%)	843 (70.0%)	3536 (74.2%)	9319 (73.7%)	2618 (69.0%)	11937 (72.6%)	8990 (79.3%)	3113 (70.0%)	12103 (76.7%)
At least once	867 (24.4%)	361 (30.0%)	1228 (25.8%)	3328 (26.3%)	1176 (31.0%)	4504 (27.4%)	2349 (20.7%)	1333 (30.0%)	3682 (23.3%)
Ambulatory other medical specialty consultation *									
None	2626 (73.8%)	924 (76.7%)	3550 (74.5%)	10840 (85.7%)	3262 (86.0%)	14102 (85.8%)	10461 (92.3%)	3917 (88.1%)	14378 (91.1%)
At least once	934 (26.2%)	280 (23.3%)	1214 (25.5%)	1807 (14.3%)	532 (14.0%)	2339 (14.2%)	878 (7.7%)	529 (11.9%)	1407 (8.9%)
Ambulatory allied health professional consultation †									
None	3195 (89.7%)	1064 (88.37%)	4259 (89.40%)	11592 (91.66%)	3457 (91.12%)	15049 (91.53%)	10747 (94.78%)	4112 (92.49%)	14859 (94.13%)
At least once	365 (10.3%)	140 (11.63%)	505 (10.60%)	1055 (8.34%)	337 (8.88%)	1392 (8.47%)	592 (5.22%)	334 (7.51%)	926 (5.87%)
Outpatient consultation in hospital care									
None	1815 (51.0%)	690 (57.3%)	2505 (52.6%)	7306 (57.8%)	2316 (61.0%)	9622 (58.5%)	7538 (66.5%)	2836 (63.8%)	10374 (65.7%)
At least once	1745 (49.0%)	514 (42.7%)	2259 (47.4%)	5341 (42.2%)	1478 (39.0%)	6819 (41.5%)	3801 (33.5%)	1610 (36.2%)	5411 (34.3%)
Ambulatory prevention consultation ‡									
None	1576 (44.3%)	447 (37.1%)	2023 (42.5%)	5677 (44.9%)	1352 (35.6%)	7029 (42.7%)	6301 (55.6%)	1885 (42.4%)	8186 (51.9%)
At least once	1984 (55.7%)	757 (62.9%)	2741 (57.5%)	6970 (55.1%)	2442 (64.4%)	9412 (57.3%)	5038 (44.4%)	2561 (57.6%)	7599 (48.1%)
Preventive act §									
None	1903 (53.5%)	582 (48.3%)	2485 (52.2%)	5041 (39.9%)	1342 (35.4%)	6383 (38.8%)	4138 (36.49%)	1413 (31.78%)	5551 (35.17%)
At least once	1657 (46.5%)	622 (51.7%)	2279 (47.8%)	7606 (60.1%)	2452 (64.6%)	10058 (61.2%)	7201 (63.51%)	3033 (68.22%)	10234 (64.83%)
Ambulatory medical imaging									
None	1551 (43.6%)	461 (38.3%)	2012 (42.2%)	6324 (50.0%)	1675 (44.2%)	7999 (48.7%)	7277 (64.2%)	2395 (53.9%)	9672 (61.3%)
At least once	2009 (56.4%)	743 (61.7%)	2752 (57.8%)	6323 (50.0%)	2119 (55.8%)	8442 (51.3%)	4062 (35.8%)	2051 (46.1%)	6113 (38.7%)
Cumulated duration of hospitalization stay(s)									
None	2572 (72.3%)	991 (82.3%)	3563 (74.8%)	9611 (76.0%)	3150 (83.0%)	12761 (77.6%)	9168 (80.8%)	3579 (80.5%)	12747 (80.8%)
Between one and five days	278 (7.8%)	79 (6.6%)	357 (7.5%)	917 (7.3%)	261 (6.9%)	1178 (7.2%)	460 (4.1%)	225 (5.1%)	685 (4.3%)
Six days and more	710 (19.9%)	134 (11.1%)	844 (17.7%)	2119 (16.7%)	383 (10.1%)	2502 (15.2%)	1711 (15.1%)	642 (14.4%)	2353 (14.9%)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Short hospitalization (same entry and exit date)									
None	2960 (83.1%)	999 (83.0%)	3959 (83.1%)	10976 (86.8%)	3244 (85.5%)	14220 (86.5%)	10625 (93.7%)	4015 (90.3%)	14640 (92.8%)
Once	377 (10.6%)	146 (12.1%)	523 (11.0%)	1070 (8.5%)	373 (9.8%)	1443 (8.8%)	488 (4.3%)	308 (6.9%)	796 (5.0%)
At least twice	223 (6.3%)	59 (4.9%)	282 (5.9%)	601 (4.7%)	177 (4.7%)	778 (4.7%)	226 (2.00%)	123 (2.8%)	349 (2.2%)
Emergency room visit without hospitalization									
None	2995 (84.1%)	1081 (89.8%)	4076 (85.6%)	10830 (85.6%)	3413 (90.0%)	14243 (86.6%)	9700 (85.5%)	3861 (86.8%)	13561 (85.9%)
At least once	565 (15.9%)	123 (10.2%)	688 (14.4%)	1817 (14.4%)	381 (10.0%)	2198 (13.4%)	1639 (14.5%)	585 (13.2%)	2224 (14.1%)
Unplanned hospitalization (via the emergency room)									
None	2835 (79.6%)	1059 (88.0%)	3894 (81.7%)	10106 (79.9%)	3374 (88.9%)	13480 (82.0%)	8848 (78.0%)	3598 (80.9%)	12446 (78.9%)
At least once	725 (20.4%)	145 (12.0%)	870 (18.3%)	2541 (20.1%)	420 (11.1%)	2961 (18.0%)	2491 (22.0%)	848 (19.1%)	3339 (21.1%)
Potentially Avoidable Hospitalization									
None	3427 (96.3%)	1184 (98.3%)	4611 (96.8%)	12138 (96.0%)	3729 (98.3%)	15867 (96.5%)	10793 (95.2%)	4268 (96.0%)	15061 (95.4%)
At least once	133 (3.7%)	20 (1.7%)	153 (3.2%)	509 (4.0%)	65 (1.7%)	574 (3.5%)	546 (4.8%)	178 (4.0%)	724 (4.6%)
Hospitalization with neuropsychiatric disorder									
None	3407 (95.7%)	1181 (98.1%)	4588 (96.3%)	12339 (97.6%)	3747 (98.8%)	16086 (97.8%)	11151 (98.3%)	4389 (98.7%)	15540 (98.4%)
At least once	153 (4.3%)	23 (1.9%)	176 (3.7%)	308 (2.4%)	47 (1.2%)	355 (2.2%)	188 (1.7%)	57 (1.3%)	245 (1.6%)
Functional surgery ¶									
None	3440 (96.6%)	1157 (96.1%)	4597 (96.5%)	12029 (95.1%)	3601 (94.9%)	15630 (95.1%)	11033 (97.3%)	4267 (96.0%)	15300 (96.9%)
At least once	120 (3.4%)	47 (3.9%)	167 (3.5%)	618 (4.9%)	193 (5.1%)	811 (4.9%)	306 (2.7%)	179 (4.0%)	485 (3.1%)
Number of drugs #									
No drug (year)	267 (7.5%)	52 (4.3%)	319 (6.7%)	624 (4.9%)	100 (2.6%)	724 (4.4%)	689 (6.1%)	122 (2.7%)	811 (5.1%)
Between one and nine drugs (quarter)	2179 (61.2%)	868 (72.1%)	3047 (64.0%)	7788 (61.6%)	2585 (68.1%)	10373 (63.1%)	7547 (66.6%)	2806 (63.1%)	10353 (65.6%)
Excessive polypharmacy (quarter)	1114 (31.3%)	284 (23.6%)	1398 (29.3%)	4235 (33.5%)	1109 (29.3%)	5344 (32.5%)	3103 (27.3%)	1518 (34.2%)	4621 (29.3%)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Number of PIM #									
No PIM	547 (15.4%)	194 (16.1%)	741 (15.6%)	1730 (13.7%)	451 (11.9%)	2181 (13.3%)	1712 (15.1%)	476 (10.7%)	2188 (13.9%)
Between one and five PIM	1789 (50.3%)	674 (56.0%)	2463 (51.7%)	6773 (53.5%)	2265 (59.7%)	9038 (54.9%)	6255 (55.2%)	2483 (55.8%)	8738 (55.4%)
Between six and ten PIM	553 (15.5%)	162 (13.5%)	715 (15.0%)	1632 (12.9%)	486 (12.8%)	2118 (12.9%)	1149 (10.1%)	572 (12.9%)	1721 (10.9%)
Between 11 and 20 PIM	400 (11.2%)	116 (9.6%)	516 (10.8%)	1438 (11.4%)	354 (9.3%)	1792 (10.9%)	1411 (12.4%)	541 (12.2%)	1952 (12.4%)
More than 20 PIM	271 (7.6%)	58 (4.8%)	329 (6.9%)	1074 (8.5%)	238 (6.3%)	1312 (8.0%)	812 (7.2%)	374 (8.4%)	1186 (7.4%)
Antipsychotic									
None	3048 (85.6%)	1129 (93.8%)	4177 (87.7%)	11616 (91.9%)	3614 (95.3%)	15230 (92.6%)	10505 (92.6%)	4202 (94.5%)	14707 (93.2%)
At least once	512 (14.4%)	75 (6.2%)	587 (12.3%)	1031 (8.1%)	180 (4.7%)	1211 (7.4%)	834 (7.4%)	244 (5.5%)	1078 (6.8%)
Antidepressant									
None	2240 (62.9%)	746 (62.0%)	2986 (62.7%)	8337 (65.9%)	2406 (63.4%)	10743 (65.3%)	7836 (69.1%)	2985 (67.1%)	10821 (68.5%)
At least once	1320 (37.1%)	458 (38.0%)	1778 (37.3%)	4310 (34.1%)	1388 (36.6%)	5698 (34.7%)	3503 (30.9%)	1461 (32.9%)	4964 (31.5%)
Z-drug									
None	2835 (79.6%)	994 (82.6%)	3829 (80.4%)	10192 (80.6%)	3101 (81.7%)	13293 (80.8%)	9294 (82.0%)	3533 (79.5%)	12827 (81.3%)
At least once	725 (20.4%)	210 (17.4%)	935 (19.6%)	2455 (19.4%)	693 (18.3%)	3148 (19.2%)	2045 (18.0%)	913 (20.5%)	2958 (18.7%)
Anxiolytic									
None	1951 (54.8%)	735 (61.0%)	2686 (56.4%)	7380 (58.3%)	2270 (59.8%)	9650 (58.7%)	6912 (61.0%)	2592 (58.3%)	9504 (60.2%)
At least once	1609 (45.2%)	469 (39.0%)	2078 (43.6%)	5267 (41.7%)	1524 (40.2%)	6791 (41.3%)	4427 (39.0%)	1854 (41.7%)	6281 (39.8%)
Thymoregulator									
None	3425 (96.2%)	1168 (97.0%)	4593 (96.4%)	12457 (98.5%)	3766 (99.3%)	16223 (98.7%)	11292 (99.6%)	4424 (99.5%)	15716 (99.6%)
At least once	135 (3.8%)	36 (3.0%)	171 (3.6%)	190 (1.5%)	28 (0.7%)	218 (1.3%)	47 (0.4%)	22 (0.5%)	69 (0.4%)
Antalgic									
None	2326 (65.3%)	818 (67.9%)	3144 (66.0%)	8118 (64.2%)	2499 (65.9%)	10617 (64.6%)	7848 (69.2%)	2813 (63.3%)	10661 (67.5%)
At least once	1234 (34.7%)	386 (32.1%)	1620 (34.0%)	4529 (35.8%)	1295 (34.1%)	5824 (35.4%)	3491 (30.8%)	1633 (36.7%)	5124 (32.5%)
Medical transportation (ambulance or cab)									
None	2289 (64.3%)	951 (79.0%)	3240 (68.0%)	8035 (63.5%)	2929 (77.2%)	10964 (66.7%)	7094 (62.6%)	2978 (67.0%)	10072 (63.8%)
At least once	1271 (35.7%)	253 (21.0%)	1524 (32.0%)	4612 (36.5%)	865 (22.8%)	5477 (33.3%)	4245 (37.4%)	1468 (33.0%)	5713 (36.2%)

	65-74 years group (n=4764)			75-84 years group (n=16441)			85 and older group (n=15785)		
	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total	Unfavorable future HUT	Favorable future HUT	Total
Cane									
No	3424 (96.2%)	1164 (96.7%)	4588 (96.3%)	12115 (95.8%)	3671 (96.8%)	15786 (96.0%)	10959 (96.7%)	4248 (95.5%)	15207 (96.3%)
Yes	136 (3.8%)	40 (3.3%)	176 (3.7%)	532 (4.2%)	123 (3.2%)	655 (4.0%)	380 (3.3%)	198 (4.5%)	578 (3.7%)
Medical walker or wheelchair									
No	3364 (94.5%)	1159 (96.3%)	4523 (94.9%)	11822 (93.5%)	3679 (97.0%)	15501 (94.3%)	10276 (90.6%)	4098 (92.2%)	14374 (91.1%)
Yes	196 (5.5%)	45 (3.7%)	241 (5.1%)	825 (6.5%)	115 (3.0%)	940 (5.7%)	1063 (9.4%)	348 (7.8%)	1411 (8.9%)
Anti-bedsore cushion or mattress									
No	3433 (96.4%)	1178 (97.8%)	4611 (96.8%)	12129 (95.9%)	3708 (97.7%)	15837 (96.3%)	10734 (94.7%)	4258 (95.8%)	14992 (95.0%)
Yes	127 (3.6%)	26 (2.2%)	153 (3.2%)	518 (4.1%)	86 (2.3%)	604 (3.7%)	605 (5.3%)	188 (4.2%)	793 (5.0%)
Patient lift or medical bed									
No	3414 (95.9%)	1162 (96.5%)	4576 (96.0%)	11878 (93.9%)	3678 (96.9%)	15556 (94.6%)	10366 (91.4%)	4174 (93.9%)	14540 (92.1%)
Yes	146 (4.1%)	42 (3.5%)	188 (4.0%)	769 (6.1%)	116 (3.1%)	885 (5.4%)	973 (8.6%)	272 (6.1%)	1245 (7.9%)
Nutritional supplement									
None	3347 (94.0%)	1159 (96.3%)	4506 (94.6%)	11653 (92.1%)	3589 (94.6%)	15242 (92.7%)	9832 (86.7%)	3974 (89.4%)	13806 (87.5%)
At least once	213 (6.0%)	45 (3.7%)	258 (5.4%)	994 (7.9%)	205 (5.4%)	1199 (7.3%)	1507 (13.3%)	472 (10.6%)	1979 (12.5%)

HUT: Healthcare Use Trajectory; sd: standard deviation; GP: General Practitioner; PIM: Potentially Inappropriate Medication
**ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine, pulmonology consultations*
† *speech therapy, orthoptics, podiatry consultations*
‡ *ambulatory dentist, gynecology, ophthalmology consultations*
§ *flu vaccine, hearing test*
¶ *cataract, total hip replacement, total knee replacement*
 # excluding antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, z-drug, thymoregulator, antalgic

Additional file 4: Results of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a favorable future healthcare use trajectory of the 65-74 years group (n=4,764)

	65-74 years group (n=4,764)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p-value	aOR	95%CI	p-value
Sociodemographic caracteristics						
Sex						
Female	1.48	[1.29-1.69]	< .001 ***	1.34	[1.16-1.54]	< .001 ***
Age (continuous)	1.05	[1.02-1.07]	< .001 ***	1.03	[1.00-1.05]	0.03 *
Number of comorbidities (continuous)	0.66	[0.62-0.70]	< .001 ***	0.70	[0.66-0.75]	< .001 ***
Type of location of residence						
Rural location	1.072	[0.901-1.275]	0.431 NS			
Deprivation index						
2	1.074	[0.844-1.366]	0.194 NS			
3	0.993	[0.778-1.263]				
4	0.878	[0.689-1.120]				
5 (the most deprived)	0.850	[0.670-1.078]				
Healthcare use before ADRD identification						
Institutionalization						
Nursing home with internal pharmacy	9.80E-08	[6.95E-09 - 1.38E-06]	< .001 ***	1.98E-07	[1.22E-08 - 3.21E-06]	< .001 ***
Nursing home without internal pharmacy	0.09	[0.03-0.25]		0.152	[0.06-0.42]	
General Practicioner						
No or one GP consultation	0.52	[0.39-0.68]	< .001 ***			
Between five and seven GP consultations	0.88	[0.72-1.08]				
More than seven consultations	0.73	[0.61-0.87]				
Ambulatory nursing care						
Between once and four times	1.19	[1.02-1.40]	< .001 ***			
Five times and more	0.78	[0.66-0.92]				

	65-74 years group (n=4,764)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p-value	aOR	95%CI	p-value
Physiotherapy sessions						
Between one and ten sessions	1.37	[1.08-1.73]	0.03 *			
More than ten sessions	0.96	[0.81-1.14]				
Ambulatory cardiology consultation (at least once)	1.04	[0.90-1.20]	0.62	1.25	[1.07-1.47]	< .01 **
Ambulatory surgery consultation (at least once)	1.04	[0.89-1.22]	0.64			
Ambulatory psychiatry consultation (at least once)	0.82	[0.64-1.06]	0.13			
Ambulatory neurology consultation (at least once)	0.87	[0.59-1.29]	0.48			
Ambulatory dermatology/rheumatology/otorhinolaryngology consultation (at least once)	1.34	[1.16-1.56]	< .001 ***			
Ambulatory other medical specialty consultation (at least once) *	0.87	[0.74-1.01]	0.08			
Ambulatory allied health professional consultation (at least once) †	1.16	[0.94-1.43]	0.17			
Outpatient consultation in hospital care (at least once)	0.80	[0.70-0.91]	< .01 **			
Prevention consultation (at least once) ‡	1.35	[1.18-1.54]	< .001 ***			
Preventive act (at least once) §	1.21	[1.06-1.38]	< .01 **	1.23	[1.06-1.42]	< .01 **
Ambulatory medical imaging (at least once)	1.25	[1.09-1.43]	< .01 **	1.18	[1.02-1.37]	0.03 *
Cumulated duration of planned hospitalization stay(s)						
Between one and five days	0.74	[0.57-0.96]	< .001 ***			
More than five days	0.50	[0.41-0.61]				
Planned short hospitalization (same entry and exit date)						
Once	1.16	[0.94-1.43]	0.10			
At least twice	0.80	[0.59-1.07]				
Emergency room visit without hospitalization (at least once)	0.62	[0.50-0.76]	< .001 ***			
Unplanned hospitalization (via the emergency room) (at least once)	0.54	[0.44-0.65]	< .001 ***			
Potentially avoidable hospitalization (at least once)	0.44	[0.27-0.71]	< .01 **			
Hospitalization with neuropsychiatric disorder (at least once)	0.44	[0.28-0.68]	< .001 ***			
Functional surgery (at least once) ¶	1.15	[0.81-1.62]	0.44			

	65-74 years group (n=4,764)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p-value	aOR	95%CI	p-value
Antipsychotic (at least once)	0.39	[0.30-0.50]	< .001 ***	0.57	[0.43-0.74]	< .001 ***
Antidepressant (at least once)	1.04	[0.91-1.20]	0.55	1.30	[1.11-1.53]	< .01 **
Anxiolytic (at least once)	0.77	[0.67-0.88]	< .001 ***	0.85	[0.72-0.99]	0.04 *
Z-drug (at least once)	0.83	[0.70-0.98]	0.03 *			
Antalgic (at least once)	0.90	[0.78-1.03]	0.13			
Thymoregulator (at least once)	0.77	[0.53-1.12]	0.16			
Number of drugs #						
No drug (year)	0.49	[0.36-0.67]	< .001 ***	0.60	[0.43-0.84]	< .01 **
Excessive polypharmacy (quarter)	0.63	[0.54-0.74]		0.86	[0.72-1.02]	
Number of PIM #						
Between one and five PIM	1.00	[0.85-1.18]	0.03 *			
Between six and ten PIM	0.94	[0.71-1.25]				
Between 11 and 20 PIM	0.84	[0.64-1.09]				
More than 20 PIM	0.56	[0.38-0.84]				
Medical transportation (at least once)	0.47	[0.41-0.55]	< .001 ***	0.73	[0.61-0.87]	< .01 **
Cane	0.88	[0.61-1.27]	0.50			
Medical walker of wheelchair	0.67	[0.48-0.93]	0.02 *			
Anti-bedsore cushion or mattress	0.59	[0.38-0.90]	0.02 *			
Patient lift or medical bed	0.83	[0.59-1.19]	0.32			
Nutritional supplement	0.62	[0.44-0.86]	< .01 **			
Interdepartmental variance	0.08	[0.04-0.16]	< .001 ***	0.07	[0.03-0.15]	< .001 ***

PIM: Potentially Inappropriate Medication

**ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine, pulmonology consultations*

† *speech therapy, orthoptics, podiatry consultations*

‡ *ambulatory dentist, gynecology, ophthalmology consultations*

§ *flu vaccine, hearing test*

	65-74 years group (n=4,764)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p-value	aOR	95%CI	p-value

¶ *cataract, total hip replacement, total knee replacement*
 # excluding antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, z-drug, thymoregulator, antalgic

Additional file 5: Results of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a favorable future healthcare use trajectory of the 75-84 years group (n=16,441)

	75-84 years group (n=16,441)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Sociodemographic caracteristics						
Sex						
Female	1.28	[1.18-1.38]	< .001***	1.15	[1.06-1.25]	< .01 **
Age (continuous)	0.95	[0.94-0.96]	< .001 ***	0.95	[0.94-0.96]	< .001 ***
Number of comorbidities (continuous)	0.69	[0.66-0.71]	< .001 ***	0.71	[0.68-0.73]	< .001 ***
Type of location of residence						
Rural location	1.05	[0.94-1.16]	0.39			
Deprivation index						
2	0.93	[0.81-1.06]	< .001 ***			
3	0.85	[0.75-0.98]				
4	0.78	[0.68-0.89]				
5 (the most deprived)	0.76	[0.67-0.88]				
Healthcare use before ADRD identification						
Institutionalization						
Nursing home with internal pharmacy	1.85E-07	[4.66E-08 - 7.31E-07]	< .001 ***	3.72E-07	[9.15E-08 - 1.51E-06]	< .001 ***
Nursing home without internal pharmacy	0.07	[0.04-0.13]		0.11	[0.06-0.19]	
General Practicioner						
No or one GP consultation	0.58	[0.48-0.69]	< .001 ***			
Between five and seven GP consultations	0.92	[0.82-1.04]				
More than seven consultations	0.78	[0.70-0.86]				
Ambulatory nursing care						
Between once and four times	1.20	[1.10-1.32]	< .001 ***			
Five times and more	0.85	[0.78-0.93]				

	75-84 years group (n=16,441)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Physiotherapy sessions						
Between one and ten sessions	1.18	[1.03-1.34]	< .001 ***	1.23	[1.07-1.41]	0.01 *
More than ten sessions	0.85	[0.77-0.93]		1.07	[0.96-1.18]	
Ambulatory cardiology consultation (at least once)	1.01	[0.93-1.09]	0.83	1.13	[1.03-1.23]	< .01 **
Ambulatory surgery consultation (at least once)	0.99	[0.90-1.08]	0.74			
Ambulatory psychiatry consultation (at least once)	0.98	[0.79-1.20]	0.82			
Ambulatory neurology consultation (at least once)	1.15	[0.87-1.50]	0.33			
Ambulatory dermatology/rheumatology/otorhinolaryngology consultation (at least once)	1.25	[1.15-1.35]	< .001 ***			
Ambulatory other medical specialty consultation (at least once) *	0.97	[0.87-1.07]	0.52			
Ambulatory allied health professional consultation (at least once) †	1.04	[0.91-1.19]	0.55			
Outpatient consultation in hospital care (at least once)	0.91	[0.85-0.98]	0.02 *	1.14	[1.04-1.25]	< .01 **
Prevention consultation (at least once) ‡	1.47	[1.36-1.59]	< .001 ***	1.26	[1.16-1.37]	< .001 ***
Preventive act (at least once) §	1.22	[1.13-1.31]	< .001 ***	1.18	[1.08-1.28]	< .001 ***
Ambulatory medical imaging (at least once)	1.25	[1.16-1.35]	< .001 ***	1.19	[1.10-1.30]	< .001 ***
Cumulated duration of planned hospitalization stay(s)						
Between one and five days	0.87	[0.75-1.00]	< .001 ***			
More than five days	0.54	[0.48-0.61]				
Planned short hospitalization (same entry and exit date)						
Once	1.16	[1.02-1.31]	0.07			
At least twice	1.00	[0.84-1.19]				
Emergency room visit without hospitalization (at least once)	0.69	[0.61-0.77]	< .001 ***	0.77	[0.67-0.88]	< .001 ***
Unplanned hospitalization (via the emergency room) (at least once)	0.49	[0.44-0.55]	< .001 ***	0.81	[0.71-0.92]	< .01 **
Potentially avoidable hospitalization (at least once)	0.42	[0.32-0.54]	< .001 ***			
Hospitalization with neuropsychiatric disorder (at least once)	0.51	[0.38-0.70]	< .001 ***			
Functional surgery (at least once) ¶	1.03	[0.87-1.22]	0.70			

	75-84 years group (n=16,441)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Antipsychotic (at least once)	0.55	[0.47-0.65]	< .001 ***	0.75	[0.63-0.89]	< .01 **
Antidepressant (at least once)	1.11	[1.03-1.20]	< .01 **	1.22	[1.12-1.32]	< .001 ***
Anxiolytic (at least once)	0.93	[0.86-1.00]	0.06			
Z-drug (at least once)	0.92	[0.84-1.01]	0.09			
Antalgic (at least once)	0.94	[0.87-1.01]	0.10			
Thymoregulator (at least once)	0.49	[0.33-0.73]	< .001 ***			
Number of drugs #						
No drug (year)	0.48	[0.38-0.59]	< .001 ***	0.66	[0.52-0.83]	< .01 **
Excessive polypharmacy (quarter)	0.77	[0.71-0.84]		1.04	[0.95-1.14]	
Number of PIM #						
Between one and five PIM	1.23	[1.12-1.36]	< .001 ***			
Between six and ten PIM	1.07	[0.91-1.26]				
Between 11 and 20 PIM	0.91	[0.78-1.05]				
More than 20 PIM	0.81	[0.67-0.97]				
Medical transportation (at least once)	0.51	[0.46-0.55]	< .001 ***	0.73	[0.66-0.81]	< .001 ***
Cane	0.75	[0.62-0.92]	< .01 **			
Medical walker of wheelchair	0.44	[0.36-0.54]	< .001 ***	0.67	[0.54-0.83]	< .001 ***
Anti-bedsore cushion or mattress	0.52	[0.41-0.65]	< .001 ***			
Patient lift or medical bed	0.47	[0.39-0.58]	< .001 ***			
Nutritional supplement	0.67	[0.57-0.78]	< .001 ***	0.80	[0.68-0.95]	< .01 **
Interdepartmental variance	0.09	[0.06-0.14]	< .001 ***	0.10	[0.06-0.15]	< .001 ***

PIM: Potentially Inappropriate Medication

**ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine, pulmonology consultations*

† *speech therapy, orthoptics, podiatry consultations*

‡ *ambulatory dentist, gynecology, ophthalmology consultations*

§ *flu vaccine, hearing test*

	75-84 years group (n=16,441)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value

¶ *cataract, total hip replacement, total knee replacement*
 # excluding antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, z-drug, thymoregulator, antalgic

Additional file 6: Results of the multilevel multivariate analysis of factors associated with a favorable future healthcare use trajectory of the 85 and older group (n=15,785)

	85 and older group (n=15,785)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Sociodemographic caracteristics						
Sex						
Female	0.99	[0.92-1.09]	0.98	1.17	[1.07-1.27]	< .01 **
Age (continuous)	0.87	[0.86-0.88]	< .001 ***	0.89	[0.88-0.90]	< .001 ***
Number of comorbidities (continuous)	0.93	[0.91-0.96]	< .001 ***	0.89	[0.87-0.92]	< .001 ***
Type of location of residence						
Rural location	1.04	[0.93-1.14]	0.51 NS			
Deprivation index						
2	0.98	[0.87-1.10]	0.03 *			
3	0.91	[0.81-1.03]				
4	0.87	[0.77-0.99]				
5 (the most deprived)	0.84	[0.74-0.95]				
Healthcare use before ADRD identification						
Institutionalization						
Nursing home with internal pharmacy	0.17	[0.10-0.28]	< .001 ***	0.25	[0.14-0.41]	< .001 ***
Nursing home without internal pharmacy	0.28	[0.23-0.33]		0.34	[0.27-0.39]	
General Practicioner						
No or one GP consultation	0.67	[0.57-0.80]	< .001 ***			
Between five and seven GP consultations	1.23	[1.09-1.38]				
More than seven consultations	1.18	[1.06-1.31]				
Ambulatory nursing care						
Between once and four times	1.45	[1.32-1.59]	< .001 ***	1.01	[0.91-1.12]	< .01 **
Five times and more	1.27	[1.17-1.38]		0.83	[0.75-0.92]	

	85 and older group (n=15,785)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Physiotherapy sessions						
Between one and ten sessions	1.22	[1.07-1.40]	0.01 *			
More than ten sessions	1.00	[0.92-1.09]				
Ambulatory cardiology consultation (at least once)	1.56	[1.45-1.69]	< .001 ***	1.28	[1.18-1.39]	< .001 ***
Ambulatory surgery consultation (at least once)	1.43	[1.30-1.57]	< .001 ***	1.13	[1.01-1.26]	0.03 *
Ambulatory psychiatry consultation (at least once)	1.46	[1.11-1.93]	< .01 **			
Ambulatory neurology consultation (at least once)	2.00	[1.32-3.02]	< .01 **	1.57	[1.01-2.44]	0.04 *
Ambulatory dermatology/rheumatology/otorhinolaryngology consultation (at least once)	1.63	[1.50-1.76]	< .001 ***	1.23	[1.13-1.34]	< .001 ***
Ambulatory other medical specialty consultation (at least once) *	1.58	[1.41-1.77]	< .001 ***	1.26	[1.11-1.42]	< .001 ***
Ambulatory allied health professional consultation (at least once) †	1.44	[1.25-1.66]	< .001 ***			
Outpatient consultation in hospital care (at least once)	1.15	[1.07-1.23]	< .001 ***			
Prevention consultation (at least once) ‡	1.70	[1.59-1.83]	< .001 ***	1.29	[1.19-1.39]	< .001 ***
Preventive act (at least once) §	1.24	[1.15-1.33]	< .001 ***	1.11	[1.03-1.20]	0.01 *
Ambulatory medical imaging (at least once)	1.52	[1.42-1.63]	< .001 ***	1.20	[1.10-1.30]	< .001 ***
Cumulated duration of planned hospitalization stay(s)						
Between one and five days	1.26	[1.07-1.48]	0.01 *			
More than five days	0.96	[0.87-1.06]				
Planned short hospitalization (same entry and exit date)						
Once	1.67	[1.44-1.94]	< .001 ***	1.33	[1.14-1.56]	< .01 **
At least twice	1.43	[1.15-1.79]		1.04	[0.82-1.31]	
Emergency room visit without hospitalization (at least once)	0.91	[0.82-1.01]	0.06			
Unplanned hospitalization (via the emergency room) (at least once)	0.84	[0.77-0.92]	< .001 ***			
Potentially avoidable hospitalization (at least once)	0.83	[0.70-0.98]	0.031 *			
Hospitalization with neuropsychiatric disorder (at least once)	0.78	[0.58-1.05]	0.10			
Functional surgery (at least once) ¶	1.53	[1.27-1.85]	< .001 ***			
Antipsychotic (at least once)	0.73	[0.63-0.85]	< .001 ***			

	85 and older group (n=15,785)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value
Antidepressant (at least once)	1.09	[1.02-1.18]	0.02 *			
Anxiolytic (at least once)	1.12	[1.04-1.20]	< .01 **			
Z-drug (at least once)	1.17	[1.07-1.27]	< .01 **	1.16	[1.05-1.27]	< .01 **
Antalgic (at least once)	1.30	[1.21-1.40]	< .001 ***	1.19	[1.10-1.29]	< .001 ***
Thymoregulator (at least once)	1.18	[0.71-1.97]	0.52			
Number of drugs #						
No drug (year)	0.48	[0.39-0.58]	< 0.001 ***	0.75	[0.61-0.93]	< .001 ***
Excessive polypharmacy (quarter)	1.30	[1.21-1.40]		1.19	[1.09-1.30]	
Number of PIM #						
Between one and five PIM	1.27	[1.16-1.40]	< .001 ***			
Between six and ten PIM	1.44	[1.24-1.68]				
Between 11 and 20 PIM	1.21	[1.06-1.38]				
More than 20 PIM	1.58	[1.34-1.87]				
Medical transportation (at least once)	0.82	[0.76-0.89]	< .001 ***	0.846	[0.775-0.923]	< .001 ***
Cane	1.34	[1.12-1.60]	< .01 **			
Medical walker of wheelchair	0.81	[0.71-0.92]	< .01 **			
Anti-bedsore cushion or mattress	0.76	[0.65-0.91]	< .01 **			
Patient lift or medical bed	0.68	[0.59-0.79]	< .001 ***	0.780	[0.671-0.905]	< .01 **
Nutritional supplement	0.76	[0.68-0.8475	< .001 ***	0.761	[0.677-0.856]	< .001 ***
Interdepartmental variance	0.04	[0.02-0.06]	< .001 ***	0.032	[0.017-0.058]	< .001 ***

PIM: Potentially Inappropriate Medication

**ambulatory oncology, endocrinology, internal medicine, pulmonology consultations*

† *speech therapy, orthoptics, podiatry consultations*

‡ *ambulatory dentist, gynecology, ophthalmology consultations*

§ *flu vaccine, hearing test*

	85 and older group (n=15,785)					
	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	IC95%	p-value	aOR	IC95%	p-value

¶ *cataract, total hip replacement, total knee replacement*
 # excluding antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, z-drug, thymoregulator, antalgic