

# Le Registre suisse pour la santé du cerveau

## Une infrastructure nationale pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer

MATHILDE BOILLAT<sup>a</sup>, Pr JEAN-MARIE ANNONI<sup>b</sup>, Pr JEAN-FRANÇOIS DÉMONET<sup>c</sup>, Pr GILLES ALLALI<sup>c</sup>,  
Dr ANSGAR FELBECKER<sup>d</sup>, Dr ANTON GIETL<sup>e</sup>, Pr STEFAN KLÖPPEL<sup>f</sup>, Pr ANDREAS MONSCH<sup>g</sup>, Dr LEONARDO SACCO<sup>h</sup>,  
Dr MARC SOLLBERGER<sup>g</sup> et Pr GIOVANNI B. FRISONI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 2202-5

Les centres de la mémoire de plusieurs hôpitaux suisses ont créé un Registre national suisse en ligne pour la recherche sur Alzheimer, intitulé [www.bhr-suisse.org](http://www.bhr-suisse.org). Ce type de registre existe déjà aux États-Unis ([www.brainhealthregistry.org/](http://www.brainhealthregistry.org/)) et aux Pays-Bas ([herseonderzoek.nl/](https://herseonderzoek.nl/)). Il contribue, au même titre que ces sites initiateurs, à constituer une base de données globale de partenaires de recherche<sup>a</sup> qui souhaitent apporter leur contribution en participant à des études sur les maladies neurodégénératives et, plus particulièrement, sur la maladie d'Alzheimer. En s'inscrivant, ces derniers apportent un certain nombre d'informations et deviennent de potentiels partenaires de recherche. Les chercheurs peuvent ensuite sélectionner un panel suivant les critères de sélection et d'exclusion de leurs études, contacter les volontaires et les intégrer dans ces études.

### The Swiss Brain Health Registry: a national infrastructure for Alzheimer's research

*The Memory Centres of several Swiss hospitals have set up a national online registry for Alzheimer's research, called [www.BHR-suisse.org](http://www.BHR-suisse.org). This type of registry already exists in the United States ([www.brainhealthregistry.org/](http://www.brainhealthregistry.org/)) and the Netherlands (<https://herseonderzoek.nl/>). It contributes, as do these initiating sites, to the creation of a global database of research partners<sup>b</sup> who wish to contribute by participating in studies on neurodegenerative diseases and more particularly on Alzheimer's disease. By registering, they provide a certain amount of information and become potential research partners. Researchers can then select a panel of volunteers according to the selection and exclusion criteria of their studies, contact them and include them in their studies.*

<sup>a</sup>Centre de la mémoire, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Unité de neurologie, Hôpital de Fribourg, 1752 Villars-sur-Glâne, <sup>c</sup>Centre Leenaards, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Neurology Department, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, <sup>e</sup>Institute for Regenerative Medicine, University of Zurich, Wagistrasse 12, 8952 Schlieren, <sup>f</sup>University Hospital of Old Age, Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Murtenstrasse 21, 3008 Bern, <sup>g</sup>Universitäre Altersmedizin, Burgfelderstrasse 101, 4055 Basel, <sup>h</sup>Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, 6900 Lugano  
mathilde.boillat@hcuge.ch | jean-marie.annoni@h-fr.ch  
jean-francois.demonet@chuv.ch | gilles.allali@chuv.ch  
ansgar.felbecker@kssg.ch | anton.gietl@irem.uzh.ch | stefan.kloepfel@upd.ch  
andreas.monsch@felixplatter.ch | leonardo.sacco@eoc.ch  
marc.sollberger@felixplatter.ch | giovanni.frisoni@hcuge.ch

<sup>a</sup>Participants à une étude.

<sup>b</sup>Research participants.

### LA MALADIE D'ALZHEIMER SOUS L'AXE DE LA PRÉVENTION

Registre national suisse pour la santé du cerveau: pour quoi faire?

Trouver un traitement curatif constitue un défi majeur pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA) et les autres types de troubles neurocognitifs majeurs. Le nombre de personnes atteintes par cette maladie dans le monde a été évalué à plus de 50 millions en 2020. On estime que la prévalence va presque doubler au cours des quinze prochaines années, entraînant d'énormes coûts sociaux et de bien-être.<sup>1</sup> En Suisse, les personnes atteintes de démence étaient 128 200 en 2019, ce qui représente une charge économique considérable s'élevant à plus de 11 milliards de francs suisses par an.<sup>2-5</sup>

De nombreuses interventions pharmacologiques avec différents mécanismes d'action ont échoué dans la recherche d'un traitement permettant de guérir ou de ralentir la progression de la MA ou des processus neurodégénératifs chez les personnes symptomatiques.<sup>6,7</sup> Ainsi, un nombre croissant de nouvelles études s'inscrit dans une démarche de prévention en se concentrant sur la phase présymptomatique.<sup>8</sup> En effet, des recherches récentes ont montré que la pathologie Alzheimer (dépôt d'amyloïde et de protéine tau sous forme de plaques et de noyaux neurofibrillaires) qui conduit à la perte progressive et inévitable de neurones commencerait environ 15 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de la maladie (par exemple, les troubles de la mémoire).<sup>9</sup> Des interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques préventives agissant sur des facteurs de risque et/ou de protection modifiables pourraient ainsi conduire à une réduction du développement des troubles de la mémoire et de la démence.<sup>10</sup>

Il est donc nécessaire d'entrer en contact et de sensibiliser un autre type de population que celle traditionnelle, plus jeune, sans troubles décelés pour comprendre quelles sont les personnes à risque et potentiellement sujettes à développer ce type de maladie.

Or, l'un des obstacles aux études est le recrutement et l'enrôlement de participants, autrement dit de partenaires de recherche.<sup>11</sup> En effet, il est souvent difficile d'atteindre l'objectif de recrutement à temps. La plupart des études

échouent dans cette mission, ce qui ralentit considérablement le processus de recherche et peut également avoir un impact sur la validation interne ainsi que sur la généralisation des résultats.<sup>12</sup>

Ces longues phases de sélection et d'enrôlement des partenaires de recherche génèrent également des coûts élevés. Il est donc nécessaire de développer des stratégies pour améliorer le recrutement aux études sur la prévention de la démence afin d'intégrer le bon partenaire pour le bon essai au bon moment.

## DÉPISTAGE EN LIGNE

Une méthode permet de faciliter l'accès aux essais cliniques et aux études pour un grand nombre de personnes intéressées et de réduire les coûts ainsi que le temps d'inscription: les registres en ligne de partenaires de recherche potentiels.<sup>13,14</sup> Ces derniers fournissent certaines informations (par exemple, démographiques, cliniques) pour identifier les profils qui pourraient correspondre aux études disponibles en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion.

Plusieurs pays, dont les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Écosse, ont déjà mis en place ce type de registre. L'Université de San Francisco aux États-Unis a été la première à le faire en 2014.<sup>15</sup> La même année, l'Institut national de la recherche en santé (NIHR), en partenariat avec Alzheimer Scotland, Alzheimer's Research UK et l'Institut national de la santé publique, créait également un registre en ligne. Alzheimer's Society a développé le site web conjoint de recherche sur la démence ([www.joindementiaresearch.nihr.ac.uk/](http://www.joindementiaresearch.nihr.ac.uk/)) qui compte plus de 47 000 membres inscrits, dont 37 796 participants qui ont rejoint au moins une étude. Puis, en 2017, une version néerlandaise a été mise en ligne (<https://hersenonderzoek.nl>) avec plus de 21 500 partenaires de recherche.

Suivant ces exemples, le Centre de la mémoire des HUG, en partenariat avec les Centres de la mémoire de Bâle, Berne, Fribourg, Lausanne, Lugano, Saint-Gall et Zurich, vient de créer un Registre de la santé du cerveau national suisse afin de disposer d'une large base de données de partenaires de recherche potentiels pour les essais cliniques et les études sur la prévention de la MA et des troubles de la mémoire ([www.bhr-suisse.org](http://www.bhr-suisse.org)). Le registre facilitera également le développement d'une synergie entre les cliniques suisses de la mémoire et un registre de partenaires de recherche disponible pour tous. Ainsi, le processus de recrutement sera amélioré, permettant de gagner du temps et de minimiser les coûts.

## À QUI S'ADRESSE LE BRAIN HEALTH REGISTRY SUISSE?

Toute personne majeure peut manifester son intérêt à participer à la recherche sur la MA en suivant le processus d'inscription en ligne. Il n'y a pas de critères d'exclusion. La population cible est cependant constituée de volontaires âgés de 50 ans et plus, avec ou sans problèmes de mémoire, qui expriment leur intérêt à participer à des études sur le thème de la mémoire et de la prévention de la MA.

Le partenaire intéressé s'inscrit sur le site web [www.bhr-suisse.org](http://www.bhr-suisse.org), [www.bhr-schweiz.org](http://www.bhr-schweiz.org) ou [www.bhr-svizzera.org](http://www.bhr-svizzera.org) suivant la langue de son choix. Une quatrième langue, l'anglais, est également disponible sur le site. Chaque région linguistique, et au sein de celles-ci plusieurs centres de la mémoire, est représentée. Le partenaire de recherche peut ainsi déterminer par quel(s) centre(s) il souhaite être contacté par la suite.

## Étapes d'inscription pour le partenaire de recherche

Lorsqu'il s'inscrit, le partenaire de recherche est dirigé vers une fiche d'information et une page de consentement éclairé qui lui demande d'accepter de participer ou de refuser les conditions figurant sur la fiche d'information. Les partenaires de recherche qui acceptent de participer au registre sont invités à remplir un questionnaire. Ce dernier vise à recueillir des informations cliniques, sociodémographiques ou encore liées à leur mode de vie qui constitue les critères d'inclusion et d'exclusion les plus fréquents dans les protocoles des études cliniques et observationnelles. Il faut 10 à 20 minutes pour le compléter. Les données sont gérées et sécurisées à l'aide de l'outil de capture électronique de données RedCap (Research Electronic Data Capture; <http://project-redcap.org>), indépendant du site [www.bhr-suisse.org](http://www.bhr-suisse.org), hébergé sur le serveur des HUG, et sont donc totalement protégées. Aucune information d'aucun ordre n'est stockée sur le site [www.bhr-suisse.org](http://www.bhr-suisse.org) (voir plus loin section «Collecte et gestion des données»).

Le questionnaire est divisé en deux parties: les données d'identité et les informations cliniques. Les chercheurs n'ont accès qu'aux données cliniques pour déterminer qui est éligible pour leur étude. Seul un nombre limité de personnes a accès aux deux formulaires, grâce à des «rôles» déterminés au départ.

Chaque partenaire de recherche peut mettre à jour ou supprimer les informations précédemment saisies dans le questionnaire via un lien qu'il reçoit lorsqu'il s'inscrit.

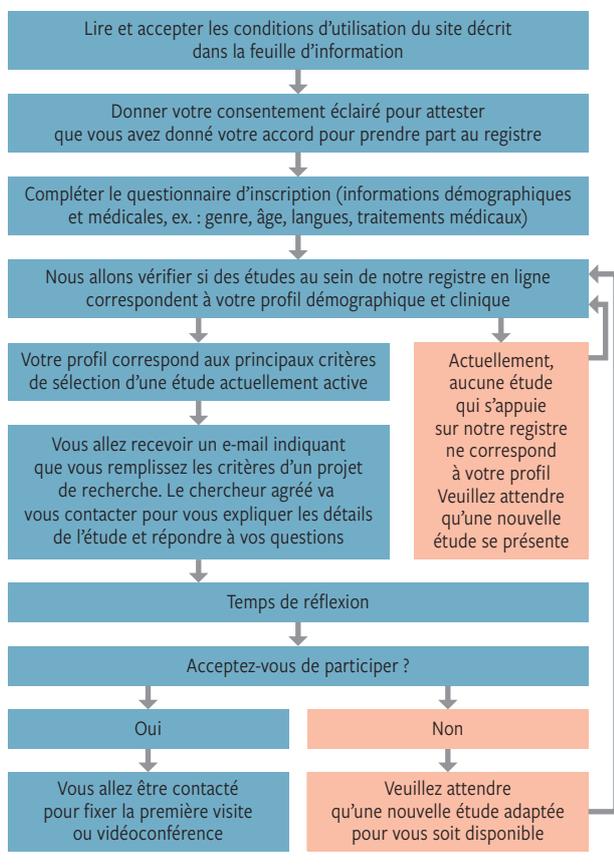
Le partenaire patiente jusqu'à ce qu'il y ait une étude dont les critères de sélection correspondent à son profil. Cette phase d'attente peut durer plus ou moins longtemps; elle dépend des études disponibles sur les sites choisis par le volontaire. Lorsqu'un partenaire répond aux critères de sélection d'une étude, il reçoit une alerte par courrier électronique. Il est également informé qu'un chercheur le contactera dans les jours qui suivent.

Lors du contact, le chercheur lui explique l'étude en détail et discute avec lui des avantages et des inconvénients de sa participation. Le partenaire décide ensuite s'il veut ou non participer à l'étude. S'il accepte, une première visite est programmée. S'il refuse, mais reste intéressé à participer à une étude, il attend qu'une nouvelle recherche, pour laquelle il répond aux critères de sélection, soit disponible. Refuser de participer à une étude n'a aucune incidence sur son inscription dans le registre suisse.

Dans le cas où le partenaire de recherche souhaite quitter le registre, ses données sont supprimées (figure 1).

**FIG 1** Étapes d'inscription au Registre suisse pour la santé du cerveau

#### Étapes d'inscription pour le partenaire de recherche



#### Quelles plus-values pour les partenaires de recherche?

En s'inscrivant au registre, les partenaires de recherche augmentent leur possibilité de participer à une étude sur la mémoire ou la prévention de la MA. De ce fait, ils peuvent avoir accès à des traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques dans le but de retarder l'apparition ou de réduire le risque de développer des symptômes cognitifs liés à la MA ou à d'autres formes de démence. En outre, selon l'étude, ils pourraient bénéficier d'examen médicaux innovants et non disponibles ou non remboursés dans la pratique clinique.

#### REGARD DES COMMISSIONS D'ÉTHIQUE SUR LES REGISTRES DE VOLONTAIRES

Selon la réglementation genevoise, aucune approbation éthique n'est requise pour le site web. Cependant, la Commission cantonale d'éthique de la recherche de Genève (CCER) a été consultée à ce propos en vue d'apporter son conseil. Après examen de la demande et des documents soumis, la CCER constate que ce projet (Réf. AO\_2021-00007) répond bien aux normes réglementaires et éthiques applicables à la recherche impliquant des êtres humains. Toutes les commissions d'éthiques suisses ont été informées et ont accepté les

documents soumis en différentes langues. Cette approbation n'exempte toutefois pas les chercheurs qui entendent exploiter les données provenant du registre de soumettre les projets pour autorisation à la commission d'éthique compétente.

Le registre respecte tous les principes de la déclaration de Taipei, en concordance avec la déclaration d'Helsinki, sur les considérations éthiques concernant les bases de données sur la santé.<sup>16</sup>

Si le registre devait être supprimé, toutes les données collectées et stockées dans la base de données seraient définitivement détruites.

#### COLLECTE ET GESTION DES DONNÉES

Les données personnelles et médicales saisies dans le questionnaire sont collectées et gérées à l'aide de l'outil de capture électronique de données REDCap hébergé aux HUG sur un serveur sécurisé.<sup>17,18</sup> REDCap est une plateforme logicielle sécurisée, basée sur le Web, conçue pour soutenir la saisie de données dans le cadre d'études de recherche, fournissant a) une interface intuitive pour la saisie de données validées; b) des pistes d'audit pour le suivi des procédures de manipulation et d'exportation des données; c) des procédures d'exportation automatisées pour le téléchargement transparent des données vers des logiciels statistiques courants et d) des procédures d'intégration et d'interopérabilité des données avec des sources externes.

#### Sécurité, accès et sauvegarde des données

Seuls les chercheurs autorisés peuvent accéder à la base de données sur REDCap et exclusivement pour accomplir les tâches nécessaires à l'avancement du projet comme pour déterminer si un profil correspond aux critères de sélection d'une étude ouverte basée sur le registre. Les données personnelles et médicales sont enregistrées et conservées séparément. Les accès aux deux types de données sont réglementés et restreints afin de préserver la confidentialité des participants. Chaque chercheur est identifiable par un login et accède dans un premier temps uniquement aux données médicales afin de définir quelles sont les personnes qui correspondent aux critères déterminés pour son étude.

La production, la transmission et le stockage des données dans le cadre de ce projet respectent strictement les exigences légales suisses actuelles en matière de protection des données et sont effectués conformément à l'ordonnance ORH art. 5.<sup>19,20</sup>

#### CONCLUSION

Le Brain Health Registry permettra à la recherche sur la MA, en Suisse, de toucher une large population, relativement jeune sans troubles cognitifs, qui normalement n'aurait pas l'opportunité d'entrer en contact avec une clinique de la mémoire. De plus, en développant cette nouvelle infrastructure de recherche, le réseau des cliniques de la mémoire de Suisse actives dans ce projet se rendra plus attractif auprès des labo-

ratoires pharmaceutiques et permettra aux citoyens suisses d'accéder aux médicaments les plus innovants.

**Conflit d'intérêts :** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements :** Les auteurs remercient Mmes Maura Parapini, Blanche Pirotte et Jennyfer Stutzmann, Centre de la mémoire, HUG, Genève, pour leurs contributions et leur aide au présent article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Faciliter la participation des citoyens suisses aux essais cliniques et aux études de recherche sur la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer et des troubles de la mémoire
- Augmenter l'attractivité de la Suisse et de son réseau de cliniques de la mémoire dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer

- 1 Prince MJ, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. Alzheimer's Disease International. 2015. Disponible sur : [www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/](http://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/)
- 2 Alzheimer Suisse. Coûts des démences en Suisse, 2019. 11,8 milliards de francs par année. 2019. Disponible sur : [www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer\\_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/07.03F\\_2019\\_Cout-des-demencesCH.pdf](http://www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/07.03F_2019_Cout-des-demencesCH.pdf)
- 3 Alzheimer Suisse. Les démences en Suisse 2020. Faits et chiffres. 2020. Disponible sur : [www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer\\_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/07.01F\\_2020\\_faits-demence-suisse-neu-web.pdf](http://www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/07.01F_2020_faits-demence-suisse-neu-web.pdf)
- 4 Kraft E, Marti M, Werner S, Sommer H. Cost of Dementia in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13093.
- 5 \*\*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;15:455-532.
- 6 Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-21.
- 7 Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-33.
- 8 \*Choi D, Choi S, Park SM. Effect of Smoking Cessation on the Risk of Dementia: A Longitudinal Study. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1192-9.
- 9 Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers of the Alzheimer's Pathological Cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28.
- 10 \*\*Frisoni GB, Molinuevo JL, Altomare D, et al. Precision Prevention of Alzheimer's and Other Dementias: Anticipating Future Needs in the Control of Risk Factors and Implementation of Disease-Modifying Therapies. *Alzheimers Dement* 2020;16:1457-68.
- 11 \*\*Grill JD, Karlawish J. Addressing the Challenges to Successful Recruitment and Retention in Alzheimer's Disease Clinical Trials. *Alzheimers Res Ther* 2010;2:34.
- 12 \*\*Grill JD, Galvin JE. Facilitating Alzheimer's Disease Research Recruitment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:1-8.
- 13 \*\*Harris PA, Scott KW, Lebo L, et al. ResearchMatch: A National Registry to Recruit Volunteers for Clinical Research. *Acad Med* 2012;87:66-73.
- 14 Watson JL, Ryan L, Silverberg N, Cahan V, Bernard MA. Obstacles and Opportunities in Alzheimer's Clinical Trial Recruitment. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:574-9.
- 15 \*\*Weiner MW, Nosheny R, Camacho M, et al. The Brain Health Registry: An Internet-Based Platform for Recruitment, Assessment, and Longitudinal Monitoring of Participants for Neuroscience Studies. *Alzheimers Dement* 2018;14:1063-76.
- 16 World Medical Association. WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks. Disponible sur : [www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/](http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/)
- 17 \*\*Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research Electronic Data Capture (REDCap)—a Metadata-Driven Methodology and Workflow Process for Providing Translational Research Informatics Support. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81.
- 18 \*Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
- 19 Fedlex. Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain, ORH). Disponible sur : [www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/fr](http://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/fr)
- 20 World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponible sur : [www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects](http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects)

\* à lire

\*\* à lire absolument