

Université Victor Segalen

Année 2011

Thèse n°1894

THESE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 décembre 2011

Par Clément PIMOUGUET

Né le 24 janvier 1981 à Sainte Foy la Grande

Titre de la Thèse :

Prise en charge des démences :

**Pertinence et conditions d'efficacité du Case Management et
de la prise en charge usuelle**

Membres du jury :

Pr Louis Rachid Salmi
Dr Annick Alperovitch
Dr Dominique Somme
Dr Catherine Helmer
Pr Florence Pasquier

Président
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Membre invité

RESUME

Les démences représentent un enjeu majeur de santé publique. Les carences organisationnelles de notre système de santé ne garantissent pas la qualité et la cohérence du parcours de soins des malades et de leurs familles. Le plan national Alzheimer 2008-2012 a introduit de nouveaux dispositifs ayant pour objectifs de mieux prendre en compte les besoins des malades et des familles et de mettre en place des offres adaptées. L'objectif général de cette thèse était d'étudier la prise en charge des démences en s'intéressant à la fois à une prise en charge pouvant être qualifiée d'optimale (le case management) et à la prise en charge effective en pratique courante. Dans une première partie, nous avons donc étudié l'efficacité du case management dans la démence et caractérisé les conditions d'optimisation de ce modèle de soins collaboratifs. Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux conditions d'efficacité dans un domaine où le niveau de preuve était élevé (le diabète) puis nous avons cherché à caractériser les points saillants pouvant conditionner l'efficacité du case management dans la démence. Quelques essais contrôlés randomisés de case management rapportent des résultats encourageants dans la démence sur des critères cliniques (troubles du comportement du malade, qualité de vie ou fardeau de l'aidant) ou sur l'institutionnalisation. L'efficacité est démontrée principalement auprès de patients inclus à des stades plutôt modérés. L'efficacité d'une intervention préventive dès le diagnostic est inconnue et mérite d'être testée. C'est pourquoi l'essai AIDALZ a été envisagé et est actuellement mené auprès de déments nouvellement diagnostiqués. Dans une deuxième partie, nous avons étudié la prise en charge telle qu'elle est actuellement réalisée en France. Nous avons d'abord décrit cette prise en charge et analysé les déterminants d'un recours aux soins dès le début de la maladie. Puis nous avons évalué les bénéfices de ce recours aux soins sur la survie des déments. Les différentes analyses de survie menées n'ont pas démontré de bénéfice d'un recours aux soins dès le début de la maladie chez des déments incidents des cohortes populationnelles des 3 Cités et de PAQUID. Ce travail témoigne de la difficulté de prendre en compte tous les facteurs pouvant influencer sur l'accès aux soins et/ou sur la survie dans des études observationnelles. De nouvelles recherches doivent être menées pour étudier les bénéfices d'un diagnostic dès le début de la maladie sur des indicateurs variés du pronostic. Des essais d'intervention seraient nécessaires pour évaluer plus précisément l'intérêt du diagnostic et de la prise en charge dans la démence.

Mots clefs : Démence, case management, diagnostic au stade débutant, survie

ABSTRACT

Dementia represents a major public health issue. The organisational carencies of our health system do not guarantee the quality of the care channels for patients and families. The national Alzheimer plan 2008-2012 has introduced new health facilities whose objectives are to better take into account patients and families needs and to implement tailored care. The main aim of this thesis was to evaluate care of demented patients, both optimal care (the case management) and usual care. In the first part we studied case management effectiveness and delineated conditions to optimize the effectiveness of this collaborative model of care. Firstly, we concentrated our attention on effectiveness conditions in diabetes and we studied case management in dementia. Some randomized controlled trials of case management reported promising impacts on clinical criteria (patient's behavioural troubles, caregiver burden or quality of life) or patient's institutionalization. Case management effectiveness is reported mainly for patients at moderate stages. The effectiveness of a preventive intervention early in the disease process is unknown, but it deserves further investigation; that is why, the AIDALZ trial has been planned and is currently under way. In a second part, we studied the real care of demented patients in France. We firstly described the care and analysed the determinants of an early recourse to care for incident dementia patients. Then, we evaluated the benefits of recourse to care at the onset of dementia on survival. The different survival analyses performed did not report any benefit of an early recourse to care on incident dementia patients from the PAQUID or the 3 City population-based cohorts. These findings underlie the difficulties to take into account factors interfering with recourse to care and/or survival in observational studies. Further studies should be planned to investigate the benefits of early dementia diagnosis on various prognostic indicators. Intervention trials would be necessary to conclude on the relevance of early diagnosis in dementia.

Key words : Dementia, case management, early diagnosis, survival

Production scientifique liée au sujet :

Pimouguet C, Lavaud T, Dartigues JF, Helmer C. Dementia case management effectiveness on health care costs and resource utilization: a systematic review of randomized controlled trials. *J Nutr Health Aging*. 2010 Oct;14(8):669-76.

Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, Dartigues JF, Helmer C. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011 Feb 8;183(2):E115-27. Epub 2010 Dec 13

Remerciements

A tous mes proches qui de près ou de loin m'ont supporté et entouré pendant ces dernières années

A tous mes collègues de PAQUID qui ont su avec patience et chaleur m'expliquer, me réexpliquer, m'orienter et éclaircir les nombreuses zones d'ombre qui ont pu survenir au cours de cette thèse

A tous mes autres collègues de passage à l'ISPED ou encore dans le bateau, je vous remercie très fort

A Catherine Helmer,

Je te remercie très très chaleureusement pour ta patience, ta rigueur, ta gentillesse, ton encadrement serein et bienveillant. J'ai beaucoup appris en trois ans mais il me reste encore beaucoup à apprendre, heureusement !

A Jean François Dartigues,

Je vous remercie très sincèrement. Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe, de la confiance que vous m'avez accordée, des bonnes idées et conseils qui m'ont guidé au cours de ces années

Je remercie les Docteurs Annick Alperovitch et Dominique Somme de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de faire le déplacement à Bordeaux à l'occasion de la soutenance. Qu'ils soient assurés de mon plus grand respect

Je remercie également la Professeure Florence Pasquier qui a accepté de venir assister à la soutenance en tant que membre invité

J'aimerais remercier le Professeur Louis Rachid Salmi d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, qu'il trouve ici le témoignage de ma grande reconnaissance.

Table des matières

<u>1 INTRODUCTION GENERALE</u>	8
1.1 LA MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTÉES, UN PROBLEME GRAVE MAIS SOUS-ESTIME	12
1.2 DEMENCES ET PRISE EN CHARGE	16
1.3 HISTORIQUE DE LA COORDINATION GERONTOLOGIQUE EN FRANCE.....	19
1.4 LES ESPOIRS DU DISEASE MANAGEMENT EN FRANCE	22
1.4.1 DES DEFINITIONS COMPLEXES.....	22
1.4.2 DISEASE MANAGEMENT ET CASE MANAGEMENT	24
1.4.3 VERS UNE APPLICATION PLUS LARGE DES MODELES DE SOINS COLLABORATIFS EN FRANCE ..	26
1.5 OBJECTIFS ET PLAN.....	28
<u>2 ETUDE DES COMPOSANTES ESSENTIELLES DANS LES PROGRAMMES DE DM : EXEMPLE DANS LE DIABETE (ARTICLE 1)⁸⁶</u>	30
2.1 INTRODUCTION	30
2.2 POINTS METHODOLOGIQUES	31
2.3 PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION.....	33
2.4 ARTICLE	35
2.5 L'EXPERIMENTATION SOPHIA DE DISEASE MANAGEMENT DANS LE DIABETE.....	49
2.6 CONCLUSION	50
<u>3 ANALYSE DE L'EFFICACITE DES PROGRAMMES DE CASE MANAGEMENT DANS LA DEMENCE</u>	51
3.1 INTRODUCTION	51
3.2 POINTS METHODOLOGIQUES	52
3.3 ETAT DES CONNAISSANCES DU CASE MANAGEMENT SUR LES CRITERES CLINIQUES.....	53
3.4 ETAT DES CONNAISSANCES DU CASE MANAGEMENT SUR LES CRITERES ECONOMIQUES (ARTICLE 2) ¹¹⁷	59
3.5 ACTUALISATION DES CONNAISSANCES SUR LE CASE MANAGEMENT DANS LA DEMENCE : LES NOUVEAUX ESSAIS PUBLIES DEPUIS 2009.....	68
3.6 DISCUSSION	69
3.7 CONCLUSION	74
<u>4 DETERMINANTS DU RECOURS AUX SOINS ET SURVIE CHEZ DES DEMENTS NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUES</u>	76
4.1 INTRODUCTION	76
4.2 ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES AU RECOURS AUX SOINS DANS L'ETUDE DES 3 CITES	79
4.2.1 METHODOLOGIE.....	79
4.2.1.1 Présentation de l'étude des 3 Cités.....	79

4.2.1.2	<i>Recueil des données</i>	80
4.2.1.3	<i>Diagnostic de démence</i>	80
4.2.1.4	<i>Création de la variable recours aux soins</i>	81
4.2.1.5	<i>Caractéristiques socio-démographiques et cliniques étudiées</i>	81
4.2.1.6	<i>La population étudiée</i>	83
4.2.1.7	<i>Les analyses statistiques</i>	84
4.2.2	RESULTATS.....	85
4.2.3	DISCUSSION.....	89
4.3	SURVIE DES SUJETS DEMENTS EN FONCTION DU RECOURS AUX SOINS DANS L'ETUDE DES 3 CITES.....	92
4.3.1	METHODES	92
4.3.1.1	<i>Constitution de l'échantillon</i>	92
4.3.1.2	<i>Recherche systématique du statut vital</i>	92
4.3.1.3	<i>Les covariables incluses dans les analyses de survie</i>	93
4.3.1.4	<i>Les analyses statistiques</i>	93
4.3.2	RESULTATS.....	95
4.4	SURVIE DES SUJETS DEMENTS EN FONCTION DU RECOURS AUX SOINS DANS LA COHORTE PAQUID	100
4.4.1	METHODES	100
4.4.1.1	<i>Présentation de la Cohorte PAQUID</i>	100
4.4.1.2	<i>Recueil des données</i>	100
4.4.1.3	<i>Recherche active des démences</i>	101
4.4.1.4	<i>Création de la variable recours aux soins</i>	101
4.4.1.5	<i>Variables socio-démographiques et cliniques étudiées</i>	102
4.4.1.6	<i>La population étudiée</i>	103
4.4.1.7	<i>Les analyses statistiques</i>	103
4.4.2	RESULTATS.....	105
4.5	DISCUSSION	109
4.6	CONCLUSION	112
5	<u>DISCUSSION GENERALE.....</u>	114
6	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	117

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3C : 3 Cités
ALD : Affection Longue Durée
ANOVA : Analysis Of Variance
APA : Allocation Personnalisée à l'Autonomie
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CM : *Case Management*
CCAS : Centre Communal d'Action Sociale
CCPPRB: Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale
CES-D : *Center for Epidemiologic Studies-Depression*
CLIC : Centre Local d'Information et de Coordination
CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les Travailleurs Salariés
CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés
CNSA : Caisse Nationale de Solidarité à l'Autonomie
COGICARE : Natural history of COGNitive decline and need of CARE in the elderly
DGS : Direction Générale de la Santé
DM : *Disease Management*
DMAA : *Disease Management Association of America*
DSM-III : *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder*
DSM-IV-TR : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Text Revised*
EHPAD : Etablissement Hébergeant des Personnes Agées Dépendantes
ENTRED : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
GRACE : *Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders*
HbA1c : Hémoglobine Glyquée
IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
IC : Intervalle de Confiance
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
ISPED : Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
IST : *Isaacs Set Test*
MAIA : Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer
MCI : *Mild Cognitive Impairment*
MMSE : *Mini Mental State Examination*
NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*
OPEPS : Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PAQUID : Personnes Agées, Quid?
PRISMA : Programme de Recherche Intégrée des Services de Maintien de l'Autonomie
REACH : *Resources for Enhancing Alzheimer Caregivers Health*
REACH VA : *Resources for Enhancing Alzheimer Caregivers Health in Veterans Affairs*
RR: Risque Relatif
SMR : Service Médical Rendu
SSIAD : Services de Soins Infirmiers à Domicile
SPASAD : Services Polyvalents d'Aide et de Soins A Domicile

1 INTRODUCTION GENERALE

Au cours des dernières décennies, les pays industrialisés ont observé un vieillissement majeur de leurs populations. En France, la baisse de la natalité post-baby-boom et la baisse de la mortalité aux grands âges ont conjointement contribué à la croissance de la part des personnes âgées dans la population totale : la proportion des personnes de 65 ans et plus, qui était de 16,5 % en 2004 devrait atteindre 28 % en 2040 ¹.

Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation des maladies chroniques souvent intriquées avec des événements aigus intercurrents qui entraînent une pression croissante en matière de soins et de dépenses de santé ²⁻³. Une étude américaine réalisée en population a montré que la moitié des personnes âgées de 65 ans ou plus présentait au moins une entité pathologique gériatrique (incontinence, troubles cognitifs, dénutrition, blessures résultant de chutes...) et que le niveau de dépendance augmentait proportionnellement au nombre de conditions gériatriques. Par ailleurs, les troubles cognitifs étaient la pathologie qui accompagnait le plus fréquemment un ou plusieurs autres de ces problèmes de santé ⁴.

L'impact du vieillissement de la population sur les finances publiques menace la pérennité de nos systèmes de protection sociale (retraite, assurance maladie) et impacte directement sur les dispositifs sanitaires et médico-sociaux ⁵. Au-delà des soins médicaux, les personnes âgées dépendantes nécessitent aussi et surtout un soutien, de l'aide et une surveillance apportés aujourd'hui principalement par les proches, le plus souvent les conjoints. Cependant, le ratio entre le nombre de personnes en âge d'être aidants et le nombre de personnes très âgées a diminué de manière substantielle et continue depuis 40 ans en France ; les projections à l'horizon 2050 sont inquiétantes et vont nécessiter l'augmentation de dispositifs et services sociaux pour faciliter le maintien au domicile des populations fragiles et dépendantes ⁶⁻⁷.

Face à l'évolution des besoins sociaux et médicaux, l'organisation de notre système de santé, structuré historiquement autour de l'hôpital et des soins aigus doit évoluer vers un modèle renforçant la prise en charge de première ligne, pour les pathologies lourdes. La segmentation entre l'offre médicale et les services sociaux associée aux ruptures de continuité dans la prise en charge des patients (conséquence d'un manque de coordination entre les acteurs) sont particulièrement délétères pour les individus présentant des besoins psycho-sociaux et

médicaux complexes⁸. De surcroît, la fragmentation de notre organisation sanitaire entraîne un manque de visibilité en termes d'offres de soins et de services à la fois pour les malades et les aidants mais aussi pour les professionnels⁹. Une étude récente menée aux Pays-Bas auprès d'aidants et d'individus déments diagnostiqués vivant à domicile a ainsi mis en relief qu'un des principaux besoins non couverts concernait un besoin primaire mais primordial pour les malades et les familles : de l'information sur la maladie, les soins et les traitements disponibles¹⁰.

De nouveaux modèles de soins se sont développés à partir des années 1990 pour améliorer et mieux coordonner la prise en charge des populations souffrant de pathologies chroniques. L'idée du « Case Management » (CM) et plus globalement du « Disease Management » (DM) n'est pas récente. Elle est née d'une réflexion générale sur l'inefficience des systèmes de santé nord-américains particulièrement en ce qui concerne la prise en charge des assurés présentant des maladies chroniques ou des personnes atteintes de maladies mentales¹¹. Dans les définitions les plus usuelles, le DM était destiné aux malades souffrant d'une des pathologies chroniques les plus courantes (diabète, insuffisance cardiaque...) mais les programmes de DM s'orientent désormais vers une approche populationnelle et non plus par pathologie. Le CM est lui orienté vers les sujets présentant des situations complexes (perte d'autonomie, maladie mentale, troubles cognitifs...). L'Inspection Générale des Affaires Sociales a publié en 2006 un rapport sur le Disease Management qui faisait une synthèse des expériences étrangères sur plusieurs pathologies chroniques. Globalement favorables au DM, les auteurs de ce rapport concluaient qu'en France « *il serait opportun de s'inspirer des expériences étrangères en matière de Disease Management* »¹². Le DM s'intègre dans un continuum de prise en charge et présente, de fait, un périmètre très large et plutôt flou qui englobe de nombreux modèles d'intervention. Certains de ces modèles proches du Case Management ont été expérimentés auprès de populations âgées fragiles ou en perte d'autonomie au Canada¹³, en Italie¹⁴, aux Etats-Unis¹⁵, au Royaume-Uni¹⁶ ou en Suède¹⁷ avec quelques résultats plutôt encourageants en particulier sur les hospitalisations (diminution de la fréquence et de la durée des séjours)¹⁸.

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés représentent l'archétype de la maladie chronique complexe liée au vieillissement. Ces troubles privent précocement le sujet d'un jugement normal et interfèrent sur son recours aux soins et aux aides, les troubles du comportement qui peuvent être associés sont souvent intolérables pour l'entourage. De plus,

ces affections sont les principaux vecteurs de la perte d'autonomie lourde chez la personne âgée ¹⁹. Les projections démographiques et les conséquences sociales et économiques des démences ont poussé les pouvoirs publics à mettre en place un plan national ambitieux ayant notamment comme objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge des personnes démentes à leur domicile ²⁰. Le plan Alzheimer 2008-2012 prévoit ainsi l'expérimentation de plusieurs dispositifs innovants et la généralisation sur l'ensemble du territoire des Maisons pour l'Intégration et l'Autonomie des malades d'Alzheimer (MAIA). A travers ces nouveaux dispositifs, le plan introduit la notion de Case Management ou « gestion de cas » (traduction française) pour les patients déments diagnostiqués présentant des situations complexes. Ce type de prise en charge doit notamment permettre de porter un diagnostic précis sur les besoins des individus (malades et proches), de proposer des réponses adaptées et surveiller l'évolution des situations. L'objectif est d'améliorer la prise en charge des malades à leur domicile et de soulager les aidants en travaillant avec tous les professionnels nécessaires. Dans ce cadre, le Plan Alzheimer représente une occasion unique pour expérimenter de nouvelles approches de prises en charge qui pourraient être utiles à d'autres maladies chroniques ou au handicap.

La généralisation en cours du dispositif MAIA sur le territoire national nous a amenés à nous interroger sur l'efficacité du case management auprès des malades déments et de leur famille mais aussi, de manière plus générale, sur la pertinence de ce nouveau modèle de prise en charge dans un contexte d'efficacité limitée des thérapies actuelles (pharmacologiques et non pharmacologiques), de méfiance des médecins généralistes quant au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer et, par voie de conséquence, de sous reconnaissance majeure de la pathologie démentielle parmi la population âgée. Par ailleurs, dans le cadre du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011, l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement a été missionné pour mener une étude sur la pertinence des modèles de type DM dans plusieurs pathologies chroniques (diabète, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque et maladies neurodégénératives). Les très nombreuses publications de DM dans le diabète ainsi qu'un niveau d'efficacité démontrée dans plusieurs revues et méta-analyses nous ont donné l'opportunité d'explorer les composantes et caractéristiques liées à une meilleure efficacité au travers d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont donc porté dans une première partie sur la compréhension de la nature du DM et des conditions de son efficacité dans le diabète. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à ses preuves d'efficacité dans la démence et également aux conditions de réussite de ce modèle de prise en charge. Faisant suite à cette revue de littérature, un essai d'intervention a été envisagé et est actuellement en cours, son protocole sera présenté dans une troisième partie. Enfin, la pertinence d'une intervention se mesurant également sur sa capacité à couvrir le plus grand nombre d'individus qui devraient en bénéficier, nous avons étudié dans une quatrième partie les déterminants socio-démographiques et cliniques d'accès aux soins ainsi que l'impact d'un recours précoce aux soins sur le pronostic vital des malades d'Alzheimer ou syndromes apparentés.

1.1 La maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, un problème grave mais sous-estimé

Le vieillissement de la population combiné aux avancées de la médecine a généré un nouveau challenge : la croissance du nombre d'individus présentant plusieurs pathologies chroniques (définies comme des conditions durant au moins un an et requérant une surveillance médicale continue et/ou limitant les activités de la vie quotidienne). L'augmentation des comorbidités potentialise les risques d'hospitalisations non programmées, les risques iatrogènes, les examens en doublon, la dépendance...²¹.

Des indicateurs valides permettant de guider les politiques publiques dans le domaine des démences sont donc essentiels. En France, le dispositif des Affections de Longue Durée (ALD), mis en place dès la création de la Sécurité Sociale en 1945, permet la prise en charge des patients ayant une maladie chronique comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Ainsi, un patient qui est atteint d'une maladie impliquant des traitements coûteux pendant une longue période verra les dépenses liées à cette pathologie prises en charge par la collectivité. Fin 2004, le nombre de malades en ALD parmi les bénéficiaires du régime général était de 6,6 millions de personnes. Au 31 décembre 2009, 8,6 millions de personnes du régime général bénéficiaient de l'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD, soit une personne sur sept²². Par ailleurs, si la progression du nombre de bénéficiaires d'une ALD est plus modérée entre 2006 et 2007 (+3,6 %) que sur la période 1994-2004 où le taux de croissance annuel moyen avait atteint 5,7 %, le nombre d'ALD progresse plus vite (+6,0 %) que le nombre de personnes en ALD en raison de l'augmentation du nombre moyen d'ALD par personne (le nombre moyen d'affections déclarées par patient en ALD est de 1,20)²³. En 2007, la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (ALD 15) ont contribué fortement (avec les affections cardiovasculaires, les tumeurs malignes et le diabète) à la progression de la population en ALD (+8 % de bénéficiaires en ALD 15 entre 2006 et 2007 ; +8,2 % sur la même période pour le diabète de type 1 ou 2). Néanmoins, si le nombre de cas de démence reconnus par le système de santé français progresse de manière régulière depuis l'instauration d'une affection longue durée spécifiquement dévolue à la prise en charge de ces troubles, l'ALD 15 ne représente pas un bon indicateur épidémiologique de la démence.

Lopponen et al.²⁴ ont montré qu'en 2003, en Finlande, moins de la moitié des déments étaient diagnostiqués par un médecin. La proportion de sujets déments connus était liée à la sévérité de la démence (évaluée à partir du score au MMSE) de 73 % pour les démences sévères (MMSE < 10) à 33 % pour les démences légères (MMSE > 20). Ceci signifie qu'au début de la démence, un malade sur trois seulement était diagnostiqué, et que même en fin de maladie, plus d'un malade sur quatre était ignoré. Bien d'autres études partout dans le monde ont montré une importante proportion de cas non diagnostiqués dans la population en Suède²⁵, en Angleterre²⁶, aux Etats-Unis²⁷... Ces données ont été corroborées par la « *Facing dementia survey* »²⁸, vaste enquête européenne d'opinion réalisée par interview et dirigée dans six pays européens (France, Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne et Pologne) auprès de 618 aidants familiaux, de 96 malades, de 605 médecins généralistes, de 1 200 personnes de la population générale et de 60 décideurs politiques. Selon les médecins interrogés, seuls quatre malades sur dix consultaient pour la première fois à un stade de démence légère, 54 % à un stade modéré et 7 % ne consultaient qu'à un stade sévère. La France présentait les mêmes résultats que la moyenne européenne²⁹.

Berr et al.³⁰ illustrent les différentes causes pouvant mener à une non reconnaissance de la maladie par le système de santé (Figure 1). Le diagnostic peut avoir été posé, explicité à la famille et au malade mais du fait de l'absence d'initiation d'un traitement pharmacologique spécifique et d'une non demande d'inscription en ALD 15, la maladie ne sera pas reconnue par le dispositif ALD. Il existe bien une distinction importante entre reconnaissance de la maladie par le professionnel de santé, le diagnostic posé et la reconnaissance de la maladie par le système de santé.

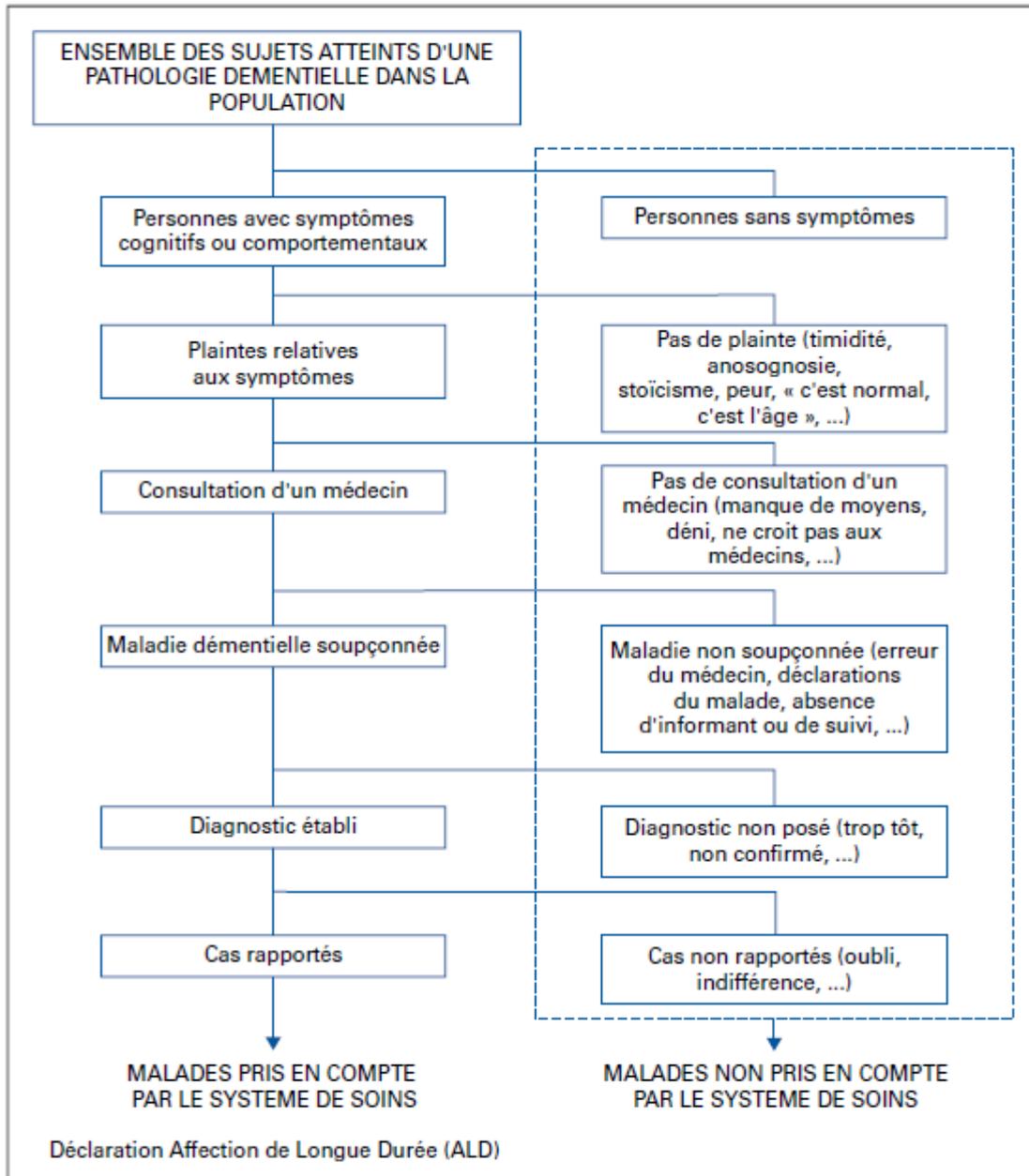


Figure 1 : Tiré de Berr et al. Psychol NeurPsychiatr Vieil. 2009 ; 7 (special) : 7-14

Cet écart est difficilement quantifiable et son estimation doit se baser sur des études en population avec recherche systématique des cas de démence. En France, les cohortes PAQUID et 3 Cités notamment ont un schéma d'étude permettant cette estimation. En 2007, l'assurance maladie, en se basant sur les bases administratives du régime général a estimé la population démente en France à 399 000 individus en ALD 15 et/ou traités par un médicament anti-déméntiel³¹ soit moins de la moitié des cas estimés en population grâce à la

cohorte PAQUID³². La sous reconnaissance majeure de la population démente par le système de santé (et très souvent par les professionnels de santé eux-mêmes) implique qu'une proportion conséquente de malades potentiellement à risque d'évènements indésirables (abus financiers, maltraitance, mauvaise compliance médicamenteuse...) ne bénéficierait pas au bon moment d'une prise en charge médicale adaptée, du moins d'une vigilance accrue de la part des professionnels de santé. De plus, les troubles du jugement et de l'expression qui peuvent être associés à la pathologie démentielle restreignent l'objectivation des problèmes de santé par le malade (et les proches) et, par voie de conséquence, le dépistage et le traitement d'autres pathologies par les médecins. Les constats démographiques et épidémiologiques font des pathologies démentielles un enjeu médical, éthique et économique majeur pour la collectivité.

1.2 Démences et prise en charge

Des experts récemment réunis au Congrès américain ont estimé à 604 milliards de dollars le coût de la maladie d'Alzheimer en 2010 dans le monde, soit 1% du Produit Intérieur Brut mondial.

L'institutionnalisation est le principal vecteur du coût formel de prise en charge de la démence³³ et constitue de fait un marqueur pertinent de son fardeau économique à tous les niveaux de la société en France : en termes de dépense de santé (l'assurance maladie finance le tarif soins des Etablissements Hébergeant les Personnes Agées Dépendantes - EHPAD), de dépense pour les collectivités territoriales (les Conseils Généraux financent une part importante du tarif dépendance des EHPAD ainsi que les aides au logement – Aide sociale à l'Hébergement) et de dépense des familles (qui supportent le plus souvent une part importante du tarif hébergement et une partie du tarif dépendance).

Une récente étude française menée auprès de 1047 personnes âgées de 75 ans ou plus, non institutionnalisées et ayant été hospitalisées suite à un passage aux urgences, montre que la présence d'un syndrome démentiel majorait le risque d'entrée en institution dans l'année suivant l'hospitalisation de 90 % indépendamment de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et des caractéristiques sociodémographiques du malade³⁴. De très nombreuses autres études étrangères vont dans le même sens³⁵⁻³⁹. Une autre conséquence importante des démences est probablement le recours plus ou moins anarchique et inadapté au système de soins et en particulier à l'hospitalisation d'urgence.

La médecine de premier recours paraît mal adaptée pour faire face aux nouveaux défis posés par les populations âgées fragiles et plus particulièrement les personnes âgées démentes.

De nombreuses études, principalement américaines, viennent étayer cette hypothèse. Ainsi, Min et al. ont montré que seulement un tiers des personnes âgées fragiles recevaient des conseils thérapeutiques appropriés ou bénéficiaient d'une anamnèse lors d'une consultation médicale⁴⁰. Les résultats de McGlynn et al. vont dans le même sens⁴¹. Le processus de la décision médicale, composante élémentaire de l'activité sanitaire semble également défaillant. Des enregistrements de plus de 1000 patients ayant consulté des médecins généralistes du Colorado ou de l'Oregon montraient que les patients n'étaient pas impliqués dans les prises de

décision les concernant dans 91% des cas ⁴². Une décision thérapeutique ainsi prise sans concertation risque de ne pas être comprise et donc partiellement appliquée en particulier chez les personnes âgées ⁴³⁻⁴⁴.

La médecine de premier recours devrait constituer le point d'entrée du patient dans un dispositif de soins, avoir la responsabilité principale du dépistage et de la prévention ainsi que du traitement des pathologies aiguës courantes et de certaines pathologies chroniques dont le poids relatif augmente. Si elle remplit de fait ces fonctions il semble que ce soit de manière imparfaite. Les raisons sont nombreuses et concernent à la fois les modes d'exercice et de rémunération, l'évolution de la démographie médicale... Le manque de temps à accorder aux malades chroniques par les médecins généralistes apparaît comme un obstacle majeur à la qualité de la prise en charge ⁴⁵. La réponse aux standards en matière d'éducation à la santé, de suivi de l'observance serait trop chronophage dans la pratique quotidienne pour les malades chroniques et plus particulièrement pour les personnes présentant des situations médicales et/ou psychologiques complexes. De part l'atteinte progressive de toutes les dimensions de la santé (vie sociale, bien-être psychologique et santé « physique ») au cours de son évolution, la maladie d'Alzheimer est l'archétype de la pathologie complexe pour l'ensemble du système de santé.

La loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie positionne clairement le médecin traitant (le plus souvent le médecin généraliste) comme pivot de la prise en charge médicale. Il est le professionnel de santé le mieux placé de part sa connaissance aiguë de la situation sanitaire, psychologique, du contexte familial, pour entreprendre les procédures diagnostiques en cas de suspicion de troubles de la mémoire, initier et coordonner les soins autour de la personne malade. Cependant, l'écart entre les dispositions légales et la « réalité » du terrain pose parfois problème. En effet, la maladie n'est souvent pas considérée comme une priorité en médecine générale ; elle est beaucoup plus subie que combattue et contrôlée, quand elle n'est pas tout simplement ignorée. Les médecins généralistes considèrent la maladie d'Alzheimer et les troubles apparentés comme des conditions particulièrement complexes à prendre en charge en comparaison avec d'autres pathologies chroniques ⁴⁶, ils ne s'estiment généralement pas suffisamment formés et informés sur la maladie d'Alzheimer ⁴⁷⁻⁵⁰, sur les dispositifs sociaux disponibles ^{9, 51-52} et n'accordent que peu d'intérêt aux bénéfices d'un diagnostic précoce ⁴⁸. Ils restent également sceptiques sur les traitements pharmacologiques actuels ⁵². Une étude de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) menée en 2009 auprès

de plus de 1000 médecins généralistes montre que si les généralistes déclarent collaborer avec les spécialistes (huit médecins sur dix déclarent orienter systématiquement vers un spécialiste), la coordination des soins et des aides, l'information sur les aides sociales ou la prise en charge des troubles du comportement leur posent plus fréquemment problème ⁵³.

Ces constats semblent partagés chez les médecins généralistes au niveau européen (Allemagne, Irlande, Royaume-Uni, Italie, Suède). De plus, la peur de l'effet néfaste de l'annonce du diagnostic retarde certainement l'enclenchement d'une procédure qui permettrait aux malades et aux proches de connaître plus précocement la nature des troubles et d'envisager et de mobiliser les aides nécessaires à temps ⁵⁴.

Enfin, la formation des médecins généralistes a été dans le passé très insuffisante sur la maladie d'Alzheimer en regard de la fréquence actuelle du problème, puisqu'elle se limitait à quelques heures de cours pendant toutes les études médicales. Depuis l'essor de la gériatrie en tant que discipline, la formation des médecins s'est étoffée même si les aspects psychologiques, sociologiques et de santé publique de la maladie ne sont que rarement abordés. Ceci explique en partie le manque d'intérêt que reconnaissent certains médecins pour la prise en charge de ces malades et le manque de valorisation ressentie quand ils s'occupent de leurs problèmes.

En même temps, les médecins peuvent avoir des difficultés à déléguer certaines tâches lors de la prise en charge initiale des patients ou lors du suivi parce qu'ils n'ont pas vraiment appris à le faire ou comme nous l'avons vu, à cause d'une connaissance imparfaite des dispositifs sociaux de leur territoire.

L'ensemble de ces carences observées en matière de continuité et de cohérence des soins supporte la nécessité d'optimiser la coordination et la collaboration interprofessionnelle autour des médecins. Le dispositif MAIA prévu dans le plan Alzheimer ambitionne d'y contribuer.

Dans le domaine de la gérontologie, l'historique en matière de coordination témoigne d'une ancienne préoccupation des pouvoirs publics.

1.3 Historique de la coordination gérontologique en France

En novembre 2005, la Cour des Comptes publiait un rapport consacré aux personnes âgées dépendantes. Après un vaste travail de contrôle et d'évaluation, mené avec treize chambres régionales des comptes, au niveau des administrations centrales, des départements, des maisons de retraite et des services d'aide à domicile, les juridictions financières dressaient un bilan soulignant les inadaptations et les insuffisances de l'offre de services et d'équipements, les lacunes des outils de pilotage et de contrôle de la qualité de la prise en charge et la complexité des circuits de décision et de financement en matière d'offres de services à destination des personnes âgées ⁵⁵. Le rapport recommandait également la promotion d'un système de correspondant ou interlocuteur unique de la personne pour les interventions à domicile. En 2010, un nouveau rapport de la Cour des Comptes a mis en évidence de nombreux attermolements avec notamment et toujours une insuffisance dans la coordination de la prise en charge ⁵⁶. Des points positifs sont néanmoins mentionnés en particulier sur les solutions de répit pour les aidants dont les capacités ont globalement progressé.

La coordination est un thème récurrent dans le secteur sanitaire et médico-social. Longtemps envisagée comme un moyen de maillage des territoires pour développer des liens de proximité avec les individus âgés et leur entourage, la coordination a rencontré des difficultés (financières, administratives, politiques) qui ont freiné l'implémentation de dispositifs au niveau national pouvant évaluer les besoins et attentes des populations et proposer des réponses adaptées. Les difficultés relevées par la Cour des Comptes sont symptomatiques des carences organisationnelles chroniques qui pèsent sur la qualité de la prise en charge des personnes âgées. La suite de ce chapitre essaie d'illustrer de manière non exhaustive quelques tentatives du législateur, au fil des dernières décennies, pour rendre plus cohérent le parcours des personnes âgées dans notre système de santé.

Dès 1936, la préconisation était faite par le ministre de la santé publique de l'époque de créer dans chaque département des commissions de coordination afin de mieux coordonner les différents soins et aides apportés aux personnes âgées ⁵⁷. En 1953, les actuels Centres Communaux d'Action Sociale sont créés avec une orientation essentiellement sociale (intervention dans les domaines de l'aide sociale légale et facultative, ainsi que dans les actions et activités sociales).

Le rapport de la commission d'étude des problèmes de vieillesse au Haut Comité de la population et de la famille en 1962 (rapport Laroque) a été un élément précurseur de la politique de coordination autour des personnes âgées. Ce rapport préconise la coordination et précise les modalités de ce que pourrait être son organisation : une coordination administrative au plan départemental et une coordination sociale au niveau local (le quartier, la commune ou le canton) dont l'objectif essentiel est l'orientation de l'utilisateur vers le service adéquat ⁵⁸. Depuis le rapport Laroque, de nombreuses initiatives dans les domaines de la coordination sociale (création à titre expérimentale par le secrétariat d'Etat aux personnes âgées en 1981 de postes de coordonnateurs gérontologiques ayant une double mission de coordination institutionnelle et de proximité) ou sanitaire (instauration des Services de Soins Infirmiers A Domicile en 1977) ont tenté de répondre à l'enjeu majeur de mise en cohérence, d'efficacité et de qualité de la prise en charge des personnes âgées dépendantes.

Les lois de décentralisation de 1982 à 1986 ont abouti au transfert de la majorité de l'action sociale aux collectivités territoriales et ont réaffirmé la séparation du sanitaire et du social. Plus récemment, l'apparition des équipes médico-sociales du conseil général (chargées de définir l'éligibilité des personnes âgées dépendantes à la Prestation Spécifique Dépendance devenue l'Allocation Personnalisée à l'Autonomie, permettant ainsi l'élaboration d'un plan d'aide), la création de réseaux de santé gérontologiques et Alzheimer ainsi que l'instauration des Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC) témoignent vers la fin des années 90 de la volonté d'une dynamique en faveur d'une politique publique territorialisée en faveur des personnes âgées.

Les cloisonnements demeurent cependant entre les missions et les champs d'expertise sociaux et sanitaires de ces dispositifs. Une lettre circulaire de 2004 tente même de clarifier, sans y parvenir, les champs d'intervention des CLIC et des réseaux de santé gérontologiques ⁵⁹. Ces dispositifs partagent en effet le même objectif qui est d'améliorer la qualité de la prise en charge des personnes âgées par une approche globale et personnalisée des besoins, associant prévention, accompagnement, social et soins. Néanmoins, la prise en charge médicale fait partie intégrante des missions du réseau de santé alors que les CLIC n'ont pas vocation à délivrer directement des soins ou des prestations à domicile. Le développement en parallèle de ces dispositifs, par des pilotes différents et avec des sources distinctes de financement ont ainsi pu reproduire le clivage médico-social alors même qu'ils ont pour but de le réduire. Pour fonctionner, ils doivent pouvoir s'appuyer sur une solide coopération, que ne garantissent pas

nécessairement les différentes formes, plus ou moins élaborées, de coopération et d'engagement réciproques entre les partenaires, formalisées le plus souvent par des conventions.

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) publiait en 2006 un rapport très critique⁶⁰ sur la pertinence des réseaux de santé en France à l'exception des réseaux de santé diabète (« qui permettent un suivi des recommandations plus conformes et un meilleur dépistage des complications ») et gérontologiques (« qui permettent d'améliorer la prise en charge des personnes âgées dépendantes sous réserve que les moyens mis en place répondent aux critères de prise en charge : bilan initial d'inclusion, plan personnalisé, outil de formation, formation »). Se basant sur les évaluations externe (réalisée par un cabinet de consultant) et interne (par la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole) des réseaux expérimentaux gérontologiques, les auteurs de ce rapport soulignaient que les réseaux entraînaient une baisse de la mortalité des personnes âgées dépendantes incluses ainsi qu'une rationalisation du recours à l'hospitalisation en comparaison avec des patients témoins.

Les modèles de coordination pour les personnes âgées fragiles suscitent de plus en plus d'intérêt en tant que stratégies sanitaires et sociales prometteuses pour améliorer la continuité, la qualité et l'efficacité des soins aux personnes âgées afin de répondre aux besoins complexes de cette population fragile. Le dispositif MAIA fait suite aux espoirs suscités par plusieurs programmes qui ont fait l'objet de recherche au niveau international et des rapports d'experts publiés depuis le milieu des années 2000.

1.4 Les espoirs du Disease Management en France

1.4.1 Des définitions complexes

De très nombreuses définitions des concepts de Disease Management (DM) et de Case Management (CM) ont été proposées dans la littérature ce qui n'est pas sans conséquence quand il s'agit de faire un état des lieux des connaissances sur le sujet.

Un essai de taxonomie sur la notion de DM publié en 2006 par l'American Heart Association évoquait cette variabilité extrême à travers quelques exemples de définition tirés de la littérature ⁶¹ :

« Le DM se réfère à l'utilisation d'une approche basée sur la population permettant d'identifier les personnes à risque, d'intervenir avec des programmes spécifiques de soins et de mesurer les résultats cliniques et économiques ⁶² » ;

« Le DM est généralement défini comme une approche globale et intégrée des soins et des remboursements basée sur l'évolution naturelle d'une pathologie. Le but du DM est de prendre en charge la maladie ou la situation avec le maximum d'efficacité et d'efficience, indépendamment du lieu des soins ou des cadres habituels de remboursement ⁶³ » ;

« Le DM se réfère typiquement aux efforts multidisciplinaires destinés à améliorer la qualité et le rapport coût-efficacité des soins de patients sélectionnés souffrant de pathologies chroniques. Ces programmes supposent la mise en œuvre d'interventions destinées à améliorer l'adhésion aux recommandations scientifiques et aux programmes thérapeutiques ⁶⁴ » ;

« Une approche étendue vers une coordination appropriée du processus de prise en charge globale des malades qui implique souvent d'évoluer des soins aigus et hospitaliers les plus coûteux vers la médecine préventive, le conseil et l'éducation des patients et les soins ambulatoires. Ce concept prend en compte les implications de ce changement sur les coûts totaux et les résultats cliniques pour une pathologie particulière ⁶⁵ ».

Tous les auteurs s'accordent sur le caractère intégré d'une démarche axée sur une population, mais ils mettent l'accent sur des aspects très différents : organisation des soins, qualité des prises en charge, résultats attendus, acteurs impliqués... Le point commun reste cependant un objectif de rationalisation des dépenses de santé, dans l'idéal les économies réalisées en évitant la multiplication des hospitalisations non programmées doivent compenser les coûts des programmes. Néanmoins, la rentabilité économique des programmes de DM et de CM n'est pour l'instant pas clairement démontrée.

La Disease Management Association of America (DMAA) définissait en 2003 le DM comme un système coordonné d'intervention et de communication en matière de soins, dirigé vers des populations pour lesquelles les efforts des patients eux-mêmes ont un impact significatif. L'association DMAA a, depuis fin 2007, été renommée « The Care Continuum Alliance », cette orientation lexicale témoigne d'un concept dépassé et d'une volonté de ne plus se focaliser sur la pathologie mais sur les patients pouvant présenter une ou plusieurs pathologies chroniques ⁶⁶. De la même façon, le principal journal spécialisé sur le sujet qui s'intitulait « Disease Management » (Liebert eds.) s'appelle désormais « Population Health Management ». Ce virage qui peut paraître étonnant est très significatif de l'évolution vers une vision globale de la situation des patients plutôt que vers des maladies particulières.

Les programmes de DM restent très souvent axés sur une ou plusieurs des cinq grandes pathologies (« five core chronics ») que sont le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance coronaire et l'asthme mais de manière très inégale.

Si 92 % des assureurs aux Etats-Unis proposent des programmes de DM dans le diabète, ils ne sont que 23 % à en proposer dans la bronchite chronique obstructive par exemple ⁶⁷. De plus en plus, les nouveaux programmes cherchent à dépasser cette orientation par pathologie en considérant qu'une part très significative des patients présente plusieurs pathologies simultanément (plus de 50 % dans le cas des diabétiques par exemple).

Selon l'association The Care Continuum Alliance, le « Disease Management » :

- soutient la relation entre le médecin et le patient dans le cadre d'un plan de soins ;
- se concentre sur la prévention des complications en utilisant des recommandations scientifiquement fondées et des stratégies visant à accroître les capacités des patients à se prendre en charge (empowerment) ;

- évalue ses résultats humains, cliniques et économiques de manière continue dans le but d'améliorer globalement la santé des patients.

Toujours selon The Care Continuum Alliance, un programme de Disease Management doit comporter six composantes :

- Un dispositif d'identification des populations ;
- Des recommandations scientifiquement fondées ;
- Un dispositif de coopération avec les médecins et les autres prestataires de services ;
- Un processus éducatif favorisant la prise en charge par les patients de leur santé (patient self-management) qui peut inclure la prévention primaire, des programmes de modification des comportements et des dispositifs de surveillance de l'observance ;
- Un dispositif d'évaluation et de gestion des processus et des résultats ;
- Un système de surveillance continue et de retour d'informations (routine reporting/feedback) qui est destiné à la communication avec les patients, les médecins, les assureurs, les prestataires annexes et à la caractérisation d'une patientèle.

1.4.2 Disease Management et Case Management

Le Disease Management se différencie du « Case Management » qui consiste plutôt à soutenir les patients dans les situations les plus complexes (personnes âgées fragiles, en perte d'autonomie, malades d'Alzheimer, patients présentant des troubles psychiatriques...). D'après la plupart des auteurs, le Case Management (ou gestion de cas selon la traduction française) comprend les composantes suivantes : identification des cas, évaluation multidimensionnelle standardisée, planification individualisée, mise en application du plan d'aide, surveillance et réévaluation du plan ^{14, 68-69}. Comme nous venons de le voir, les périmètres de définition du DM et CM se chevauchent quant à la nature des interventions et de leurs objectifs. Certains auteurs privilégient la terminologie de « care management » à celle de « disease management » pour éviter une focalisation sur une pathologie donnée ⁶⁶.

D'autres terminologies sont également utilisées (disease self-management ou chronic disease self-management, nurse management, nursing management, collaborative care...) et peuvent se rapporter au même type d'intervention.

Les écarts sémantiques aboutissent à des confusions dans la littérature scientifique. Il apparaît très délicat de faire une distinction claire et définitive entre toutes ces déterminations. De nombreux auteurs utilisent l'appellation « case management »⁷⁰⁻⁷⁴ ou « care management »⁷⁵⁻⁷⁷ dans le diabète ou l'insuffisance cardiaque⁷⁸⁻⁷⁹ et on retrouve l'utilisation de « disease management » dans la maladie d'Alzheimer⁸⁰⁻⁸¹. Boulton et al. ont récemment essayé de catégoriser ces interventions en ne se focalisant plus uniquement sur la pathologie mais sur l'organisation et les moyens supportant l'intervention⁸². Cette classification a le mérite de clarifier les définitions mais pour les Américains... Ainsi, les auteurs distinguent entre autre :

- les soins primaires interdisciplinaires (« une équipe composée d'un médecin généraliste et d'un ou plusieurs professionnels comme des infirmières, travailleurs sociaux, kinésithérapeutes qui communiquent fréquemment ensemble et fournissent des soins complets »).
- le care ou case management (« modèle collaboratif qui implique généralement une infirmière ou un travailleur social qui aide les patients atteints de maladies chroniques et leur famille en évaluant leurs problèmes, communiquant avec les professionnels de santé, et coordonne les soins et les services. Les care managers sont principalement employés par des assurances de santé ou par des prestataires de soins financés par capitation »).
- le disease management (« qui supplémente les soins primaires en fournissant de l'information aux patients sur leurs conditions - diabète ou insuffisance cardiaque - par courrier ou par téléphone. Les infirmières ou autres professionnels employés par des compagnies sous contrat avec les assureurs ou par des prestataires de soins financés par capitation fournissent de l'éducation à la santé, éduquent les patients à détecter les signaux d'alerte, facilitent les consultations médicales »).

Par soucis de simplification et d'homogénéité dans l'utilisation de termes dont les contours sont fluctuants, nous emploierons au cours de ce travail de thèse pour définir ces différents

modèles de soins collaboratifs, les dénominations génériques de Disease Management pour les interventions spécifiques se focalisant sur une ou plusieurs pathologies définies (diabète, insuffisance cardiaque...) et de Case Management pour les interventions globales ciblant des populations présentant des situations complexes (personnes âgées en perte d'autonomie, personnes âgées fragiles, malades d'Alzheimer...) ⁸³.

1.4.3 Vers une application plus large des modèles de soins collaboratifs en France

La mise en place de ces nouveaux modèles de prise en charge importés principalement d'Amérique du Nord et de Grande Bretagne a été encouragée par des rapports d'experts. Notamment, le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) ⁸⁴ recommandait en 2005 de privilégier une coordination en réseau pour les malades d'Alzheimer et leur famille et de renverser l'organisation en passant d'un grand nombre de conseillers à un interlocuteur unique qui pourrait être une infirmière coordinatrice. Comme mentionné précédemment, en 2006, le rapport de l'IGAS ¹² a contribué à lancer une réflexion générale sur l'opportunité et les conditions éventuelles en France du développement du DM.

A partir de la fin 2005 la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) ont financé l'expérimentation PRISMA France afin d'étudier les conditions d'implantation de ce modèle de coordination ayant rapporté des résultats encourageants au Québec auprès de personnes âgées en perte d'autonomie ⁶⁸.

En 2007, le Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques (2007-2011) intègre les concepts du DM et prévoit l'expérimentation de son application dans le diabète à travers le projet Sophia supporté par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ⁸⁵. Le Plan initie également une étude portée par la DGS et menée par l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) sur l'identification des expérimentations conduites en France sur les maladies respiratoires, les maladies cardio-vasculaires, les maladies neurodégénératives et le diabète et la pertinence du développement de programmes de Disease Management sur ces thématiques. C'est dans ce cadre que s'est inscrit mon travail de thèse plus particulièrement

sur les thématiques du diabète et de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, outre l'expérimentation Sophia sur le diabète et les mesures 4 et 5 du plan Alzheimer 2008-2012 relatives aux MAIA, l'actualité des nouveaux modèles de soins collaboratifs se situe également au travers de la mesure 18 du Plan national cancer 2009-2013 qui prévoit de personnaliser la prise en charge des malades au travers de la création de postes d'infirmiers chargés de coordonner l'articulation entre la ville et l'hôpital (non abordé dans le cadre de cette thèse).

1.5 Objectifs et plan

Ce travail de thèse a été initié par le projet de la Direction Générale de la Santé visant à étudier le Disease Management dans les maladies chroniques. Nous avons d'abord étudié l'efficacité de ce type d'approche dans le diabète puis dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés qui représentent l'archétype de la maladie chronique complexe. Dans ce cadre, nous avons été amenés à aborder plus globalement la prise en charge de la démence à tous ses stades. Nous nous sommes ainsi intéressés à la prise en charge précoce en étudiant ses déterminants et ses bénéfices sur la survie, ce travail est en cours de développement et n'a pas encore abouti à une publication.

Le premier travail a consisté à identifier les composantes de ces programmes de soins collaboratifs qui étaient liées à une meilleure efficacité dans d'autres pathologies où l'antériorité des expérimentations et le nombre d'essais convaincants permettent d'avoir une vision globale pertinente. Le choix s'est porté sur le diabète, qui fait partie d'une des cinq grandes pathologies retrouvées dans les programmes de DM et qui était inclus dans l'étude financée par la DGS et menée par l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED). Nous avons donc réalisé une méta-analyse des essais contrôlés randomisés en incluant des essais répondant à une définition pragmatique du DM qui pourrait être applicable en France (Article 1).

Le second objectif de ce travail était d'étudier l'efficacité du Case Management dans la démence en effectuant une revue de littérature exhaustive des essais contrôlés randomisés et en nous intéressant à son impact. L'efficacité des programmes sera d'abord rapportée sur des critères cliniques. Une revue de littérature a également été publiée discutant l'efficacité du CM sur des critères économiques : dépenses de santé, institutionnalisation et hospitalisation (Article 2). Afin de répondre à certaines interrogations soulevées par notre recherche bibliographique, un large essai contrôlé randomisé a été envisagé et est actuellement mené sur plusieurs sites français, il s'agit de l'essai AIDALZ basé sur une intervention préventive inspirée des modèles de Case Management et mené chez des déments nouvellement diagnostiqués. Le protocole sera présenté ainsi qu'un état des lieux de l'avancement des inclusions.

Le troisième objectif de ce travail ne s'inscrit pas directement dans le cadre de l'étude de la Direction Générale de la Santé puisqu'il était relatif à l'intérêt de la prise en charge précoce dans la démence : tout d'abord nous avons exploré les déterminants socio-démographiques et cliniques pouvant entraîner une consultation médicale chez des sujets déments incidents identifiés en population. Deuxièmement, nous avons cherché à mesurer l'impact du recours aux soins précoce sur le pronostic vital de ces malades en prenant en compte à la fois les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des malades. Les résultats présentés dans cette partie n'ont pas encore donné lieu à une publication.

2 Etude des composantes essentielles dans les programmes de DM : exemple dans le diabète (article 1) ⁸⁶

2.1 Introduction

Les résultats de l'étude ENTRED 2007-2010 rapportent une estimation de la population diabétique traitée en France métropolitaine de 2,4 millions d'individus qui est toujours en augmentation ⁸⁷. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (92 %, soit 2,2 millions de personnes en métropole). La durée médiane depuis le début du diabète est de 9 ans, durée relativement longue qui expose à un risque élevé de complications. Fin 2006, l'affection longue durée (ALD 8) pour le diabète était la deuxième la plus fréquente derrière l'ALD pour tumeur maligne (ALD 30), le diabète étant l'une des pathologies chroniques contribuant le plus à l'augmentation de la population totale en ALD ⁸⁸. Malgré des recommandations de bonnes pratiques bien établies, le contrôle de la glycémie des patients diabétiques est loin d'être optimal même s'il progresse dans le bon sens depuis quelques années (chute de la proportion de personnes ayant un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au dessus de 8 % (des valeurs supérieures à 8 % signent un mauvais contrôle), et baisse de la valeur médiane d'HbA1c de 0,3 % depuis 2001). Près de la moitié des diabétiques (41 %) présente tout de même un taux d'HbA1c supérieur à 7 % (et 15 % au dessus de 8 %).

Le diabète est la maladie chronique ayant fait l'objet du plus grand nombre de publications relatives à des programmes de DM. Plusieurs revues de littérature ou méta-analyses ont déjà abordé la question de l'efficacité clinique ⁸⁹⁻⁹⁵ ou économique ⁹⁶⁻⁹⁷.

Au final, les éléments de preuve disponibles sur l'efficacité des programmes de DM dans le diabète sont nombreux et démontrent une efficacité significative mais qui reste cliniquement modeste en particulier sur le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) indicateur le plus couramment mesuré dans les essais contrôlés randomisés : diminution en moyenne de -0,4 % à -0,8 % à la fin des interventions en comparaison avec un groupe de patients témoins ⁹³⁻⁹⁵. Un effet positif était également constaté sur la glycémie à jeun correspondant à une baisse de 0,95 mmol/L ⁹³.

Dans le diabète, le DM revêt des formes très diverses, ce qui peut gêner la compréhension globale des composantes efficaces. L'hétérogénéité des indicateurs d'efficacité mesurés (HbA1c, cholestérol, poids...) nuit également à l'interprétation des résultats des synthèses publiées. Les évaluations d'impact ne portent que sur des critères à court terme. Enfin, la majorité des auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve qu'un programme de DM soit plus coût-efficace, à court terme, qu'une prise en charge usuelle et plaident pour un renforcement des évaluations notamment afin de connaître l'impact spécifique de chacune des composantes (intervention à domicile, par téléphone, centrée sur l'éducation, la surveillance...) et des caractéristiques (intensité du programme, ciblage de la population, intégration du dispositif, profil professionnel du disease manager...) des programmes ⁹³⁻⁹⁴. On retrouve également ces interrogations pour les programmes ciblant des individus souffrant d'une ou plusieurs autres pathologies chroniques ^{66, 98}. Ces questions n'avaient jamais fait l'objet d'une étude spécifique. Or, dans un contexte de ressources financières limitées, les déterminants de l'optimisation de ce type de programmes doivent être étudiés afin de mettre en place des interventions réellement efficaces et ciblant la population susceptible d'en bénéficier le plus.

Une récente étude américaine témoigne du fardeau considérable que représente un diabète mal contrôlé sur les systèmes et les dépenses de santé ⁹⁹. Plus de 120 000 patients ont été identifiés, via des bases de remboursement, comme diabétiques et qui avaient été hospitalisés au moins une fois (hospitalisation index). Plus d'un quart de ces patients ont été réhospitalisés dans les trois mois suivant l'hospitalisation index et dans 87 % des cas, ces réhospitalisations n'étaient pas programmées. Un meilleur suivi à domicile de ces patients avec une surveillance clinique renforcée à la sortie de l'hôpital aurait sûrement été nécessaire pour détecter précocement l'apparition de complications et éviter les hospitalisations d'urgence. Déterminer le périmètre clinique d'une intervention de type DM représente donc un enjeu important d'efficacité.

2.2 Points méthodologiques

Pour répondre à cette interrogation et dans la perspective de mieux caractériser les conditions d'efficacité du DM, nous avons entrepris une méta-analyse incluant les essais contrôlés randomisés sans limitation chronologique. Le processus de sélection décrit dans l'article nécessite des éclaircissements. En effet, comme mentionné précédemment, l'application de la

définition de l'association « Care Continuum Alliance » couramment utilisée pour définir le DM (le DM doit « prévenir les complications en utilisant des recommandations scientifiquement fondées et des stratégies visant à accroître les capacités des patients à se prendre en charge ») aurait impliqué l'inclusion de programmes très différents les uns des autres (par exemple : des programmes de télémonitoring par des dispositifs informatiques ou téléphoniques sans intervention proactive de professionnels). Nous avons donc décidé d'adopter une définition pragmatique du DM qui puisse avoir une résonance dans le contexte français et pour d'autres pathologies. Par ailleurs, il nous a semblé important de nous focaliser sur un indicateur clinique pertinent et suffisamment fréquent dans les publications afin d'avoir une représentation la plus exhaustive possible des essais publiés dans le domaine, nous avons donc sélectionné uniquement les essais présentant un dosage d'hémoglobine glyquée à l'issue de l'intervention.

Concernant les caractéristiques étudiées, nous nous sommes intéressés : aux caractéristiques liées aux populations prises en charge (âge, sexe, et niveau d'HbA1c moyen par groupe) ainsi qu'aux composantes des programmes :

- La capacité du disease manager à initier ou modifier un traitement pharmacologique avec ou sans l'accord préalable d'un médecin. Shojania et al. avait évalué l'impact de la capacité des « case managers » à modifier les traitements sans attendre l'aval d'un médecin ⁹⁵. Cette délégation de tâche n'étant pas d'actualité en France, nous avons décidé d'inclure la possibilité d'intervenir avec et sans accord préalable d'un médecin (quel que soit le médecin : médecin de l'équipe ou médecin généraliste).
- Le type d'éducation. L'éducation à la santé étant le cœur de l'intervention du DM dans le diabète, différents modes d'éducation peuvent être décrits dans les études. Nous avons décidé de différencier l'éducation individuelle avec un strict suivi personnalisé et l'éducation individuelle et collective combinée (le cœur de l'activité d'éducation est assuré en petits groupes de patients), un suivi individualisé étant également organisé.
- Le mode d'intervention. Le DM dans le diabète s'effectuant le plus souvent par téléphone, par visite au domicile ou à la clinique ou à la fois en vis-à-vis et par téléphone, nous avons étudié ces trois modalités.
- La durée de l'intervention. Dans le diabète comme dans d'autres pathologies, « l'empowerment » ou la volonté de responsabiliser et « d'autonomiser » les

patients dans leur prise en charge devrait avoir des conséquences sur le long terme. En effet, la mesure de l'impact d'une meilleure application des conseils hygiéno-diététiques, d'une meilleure observance médicamenteuse semble plus pertinente à moyen et long terme dans le diabète. Nous avons donc étudié l'effet de la durée de l'intervention en différenciant les essais de moins d'un an et les essais d'un an et plus.

- L'intensité de l'intervention en termes de fréquence de contact entre le disease manager et le patient. Même si cet indicateur ne reflète pas le contenu de l'intervention, nous l'avons considéré comme le témoin de l'intensité effective du programme. Trois classes d'intensité ont été étudiées : plus d'un contact par mois (fréquence élevée), environ un contact mensuel (fréquence moyenne) et moins d'un contact mensuel (basse fréquence). La fréquence des contacts était relevée dans les résultats lorsqu'elle y était rapportée ou dans le protocole de l'intervention.
- La dernière composante étudiée était la présence ou l'absence d'une information faite au médecin généraliste des résultats de l'évaluation clinique initiale.

Des analyses en sous groupes et méta-régressions ont été effectuées pour évaluer l'efficacité relative à chacune des caractéristiques et composantes des programmes.

2.3 Principaux résultats et Discussion

Malgré les critères restrictifs de notre recherche bibliographique, 41 essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés. L'impact du DM était significativement positif en terme de réduction du taux d'HbA1c et dans des proportions similaires aux taux rapportés dans les revues et méta-analyses déjà publiées (-0,51%).

Ce travail a permis d'apporter des éléments de réponse face aux interrogations relatives aux conditions d'efficacité du DM dans le diabète.

Plusieurs essais sélectionnés dans notre méta-analyse ne présentaient pas de critères d'inclusion relatifs à la gravité clinique de la maladie (17/41). La présence d'un diabète diagnostiqué et l'âge étaient souvent les seuls critères d'inclusion. Les résultats des méta-

régressions démontrent que les programmes pour lesquels les patients inclus présentaient, en moyenne, une glycémie mal contrôlée ($HbA1c \geq 8\%$ en moyenne à l'inclusion) rapportaient une meilleure efficacité (différence moyenne standardisée de $-0,45$ vs $-0,14$; $p=0,003$). Le résultat n'est pas surprenant en soit, il est plus facile sur une courte période de démontrer l'impact d'une intervention chez les patients les plus gravement atteints. Néanmoins, l'absence d'efficacité du DM dans les 11 essais ayant inclus des patients présentant en moyenne une hémoglobine glyquée inférieure à 8% (différence moyenne standardisée : $-0,14$ 95% CI : $-0,25$ + $0,05$) alors même que la majorité des interventions étaient moyennement à très intensives (7/11 essais prévoient au moins un contact mensuel entre le disease manager et le patient), ne plaide pas en faveur d'une efficacité clinique du DM dans une population diabétique « tout venant », du moins lorsque l'évaluation est menée à court terme (un an en moyenne).

Parmi les composantes efficaces, les programmes dans lesquels le disease manager avait la capacité d'initier ou de modifier un traitement rapportaient une diminution du taux d'HbA1c significativement plus importante que les autres essais (différence standardisée moyenne de $-0,60$ versus $-0,28$; $p<0,001$). L'intensité de l'intervention semblait également jouer un rôle majeur. Les huit programmes les moins intensifs ne présentaient en moyenne aucune efficacité sur l'HbA1c. Les programmes avec une fréquence moyenne ou une haute fréquence étaient eux efficaces. Cependant, seuls les programmes à haute intensité étaient plus efficaces que les programmes peu intensifs (différence standardisée moyenne de $-0,56$ versus $-0,30$; $p=0,03$). Aucune autre composante des programmes n'était liée à une meilleure efficacité.

Dans le cadre de notre étude, l'analyse d'autres caractéristiques aurait également été très pertinente, en particulier le nombre de patients suivis par disease manager, l'instauration de réunions de concertation multidisciplinaires, le degré d'implication des médecins généralistes dans les programmes (fréquence des concertations avec le disease manager par exemple...). Cependant, du fait de la description très parcellaire de la grande majorité des interventions, nous n'avons pas pu les étudier.

Enfin, une limite importante de notre méta-analyse réside dans le nombre de sortis d'étude (« dropouts ») très importants dans certains essais. Même si les analyses de sensibilité effectuées en excluant ou en gardant les essais qui présentaient des taux élevés de sorties d'étude (plus de 20%), ou des différences de taux de sorties d'étude entre groupes importants

(plus de 7%) n'ont pas montré de différence sur le résultat principal à savoir l'impact global moyen des programmes sur le taux d'HbA1c, le fait que cinq essais présentaient un taux de près de 30% de perdus de vue à la fin de l'étude peut avoir biaisé les résultats de la méta-régression¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. En effet, le phénomène « d'usure » naturelle (attrition) conduit les patients présentant les complications les plus graves ou les plus insatisfaits à quitter prématurément le programme¹⁰⁵ et donc souvent à surestimer l'efficacité d'une intervention.

Les résultats de notre méta-analyse sont en faveur d'une réorientation des interventions vers les populations diabétiques les plus à risque avec une réponse intensive par le biais d'une surveillance fréquente. L'intensité de l'intervention pourrait être déterminée en fonction de l'évolution de constantes métaboliques et sur la demande du médecin généraliste ou du patient. Ce n'est cependant pas l'orientation prise par l'assurance maladie à travers le programme Sophia (exposé au chapitre 2.5).

2.4 Article

Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis

Clément Pimouguet MSc, Mélanie Le Goff MSc, Rodolphe Thiébaud MD PhD, Jean François Dartigues MD PhD, Catherine Helmer MD PhD

ABSTRACT

Background: We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials to assess the effectiveness of disease-management programs for improving glycemic control in adults with diabetes mellitus and to study which components of programs are associated with their effectiveness.

Methods: We searched several databases for studies published up to December 2009. We included randomized controlled trials involving adults with type 1 or 2 diabetes that evaluated the effect of disease-management programs on glycated hemoglobin (hemoglobin A_{1c}) concentrations. We performed a meta-regression analysis to determine the effective components of the programs.

Results: We included 41 randomized controlled trials in our review. Across these trials, disease-management programs resulted in a significant reduction in hemoglobin A_{1c} levels (pooled standardized mean difference between intervention and control groups -0.38 [95% confidence interval -0.47 to -0.29], which corresponds to an absolute mean difference of

0.51%). The finding was robust in the sensitivity analyses based on quality assessment. Programs in which the disease manager was able to start or modify treatment with or without prior approval from the primary care physician resulted in a greater improvement in hemoglobin A_{1c} levels (standardized mean difference -0.60 v. -0.28 in trials with no approval to do so; $p < 0.001$). Programs with a moderate or high frequency of contact reported a significant reduction in hemoglobin A_{1c} levels compared with usual care; nevertheless, only programs with a high frequency of contact led to a significantly greater reduction compared with low-frequency contact programs (standardized mean difference -0.56 v. -0.30, $p = 0.03$).

Interpretation: Disease-management programs had a clinically moderate but significant impact on hemoglobin A_{1c} levels among adults with diabetes. Effective components of programs were a high frequency of patient contact and the ability for disease managers to adjust treatment with or without prior physician approval.

Competing interests: See end of article for competing interests.

This article has been peer reviewed.

Correspondence to: Clément Pimouguet, clement.pimouguet@ispe.u-bordeaux2.fr

CMAJ 2011, DOI:10.1503/cmaj.091786

Despite well-established recommendations for diabetes care,¹⁻³ quality of care still needs to be improved. Although many nonpharmacologic strategies (patient education, psychological intervention, dietary education, self-monitoring and telemedicine) have been developed, their effectiveness is still unclear.⁴⁻⁶ "Disease management" is a structured, multifaceted intervention that includes several of the above-mentioned components. In two recent meta-analyses, disease management was associated with an improvement in glycemic control, as assessed by a mean reduction in hemoglobin A_{1c} concentration of 0.52% and 0.81%.^{7,8} Disease management seems to be more effective than single strategies such as clinician education, patient education or promotion of self-management.⁷

Because disease-management programs are heterogeneous, the effective components need to be identified to improve program implementation.

Previous studies have evaluated the efficacy of some program components.^{7,8} Independent medication changes by the disease manager appear to be particularly effective.⁷ However, other important factors such as the intensity of the intervention have not been previously evaluated.

We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) involving adults with type 1 or 2 diabetes mellitus that evaluated the effect of disease-management programs on hemoglobin A_{1c} levels. We determined the effective components of the programs, considering both the type of component and the intensity of the intervention.

Methods

Definition of disease management

There is no consensual definition of disease management. According to the Care Continuum

Alliance (formerly the Disease Management Association of America), disease management “supports the physician or practitioner/patient relationship and plan of care; emphasizes prevention of exacerbations and complications utilizing evidence-based practice guidelines and patient empowerment strategies; and evaluates clinical, humanistic, and economic outcomes on an on-going basis with the goal of improving overall health” (www.carecontinuum.org/dm_definition.asp). To identify relevant studies for our meta-analysis, we adopted an operational definition based on the above definition, literature review and expert opinion.

We defined disease management as ongoing and proactive follow-up of patients that includes at least two of the following five components: patient education (dietary and exercise counselling, self-monitoring, and knowledge of disease and medication); coaching (the disease manager encourages the patient to overcome psychological or social barriers that impede autonomy or improvement in medication compliance); treatment adjustment (the disease manager is able to start or modify treatment with or without prior approval from the primary care physician); monitoring (the disease manager gets medical data from the patient); and care coordination (the disease manager reminds the patient about upcoming appointments or important aspects of self-care and informs the primary care physician about complications, treatment adjustment or therapeutic recommendations).

Literature search

We searched the following computerized databases: MEDLINE (1966 to December 2009), Scopus (1960 to December 2009), Web of Science (1975 to December 2009) and the Cochrane Library (1993 to 2009 [issue 4]). The complete MEDLINE search strategy is presented in Appendix 1 (available at www.cmaj.ca/cgi/content/full/cmaj.091786/DC1). In an attempt to minimize the omission of potentially relevant trials, we also searched the reference lists of included studies. We used the terms “patient care team,” “disease management,” “case management,” “managed care programs,” “home-based intervention” and “patient care management” to cover the inconsistency in the definition of disease management; we also used the terms “diabetes mellitus,” “HbA_{1c}” and “glycated hemoglobin.”

Two of us (C.P. and C.H.) first reviewed the titles and abstracts of identified articles and then examined the full-text version of selected articles further to assess relevance to the research topic. Only RCTs were included, because this study design supports maximum validity and causal

inference.⁹ The search was limited to English-language publications. We restricted inclusion to studies that reported hemoglobin A_{1c} levels, which is an index of the mean blood glucose concentration of the preceding 8–12 weeks.¹⁰ In addition to our operational definition of disease management, we defined the following inclusion criteria: the study had to involve adults with type 1 or 2 diabetes; it had to report both pre- and postintervention hemoglobin A_{1c} levels; and postintervention hemoglobin A_{1c} levels had to be assessed after at least 12 weeks of follow-up.

We excluded trials in which the intervention did not involve direct contact between the disease manager and the patient or was unclear, unspecified or exclusively based on contact by Internet or mail.

Data extraction

Two of us (C.P. and C.H.) evaluated each study separately and extracted data. To assess outcome, hemoglobin A_{1c} levels before and after the intervention were extracted. In the event of several postintervention values, only the first one was considered. Other data extracted were as follows: characteristics of the participants (percentage of women, mean age), sample size, number of dropouts, intervention mode (one-to-one session, phone contact or both), type of program components (patient education, psychological coaching, monitoring, feedback of initial evaluation to primary care physician, treatment adjustment), length of intervention, frequency of contact, interval between pre- and postintervention hemoglobin A_{1c} assessments, and adverse events (hypoglycemic episodes, hospital admission and death).

Frequency of contact was estimated on the basis of the reported intervention protocol and, when available, the results. We classified the frequency into three levels: low (less than one contact monthly per patient), moderate (one contact monthly per patient) and high (several contacts monthly per patient). In the event of discrepancies in the classification of contact frequency, data were reviewed by another one of us (M.L.G.), and a consensus was reached.

When data were missing, the original authors of the article were contacted by email.

Statistical analysis

To account for differences in baseline hemoglobin A_{1c} levels between the studies, we calculated the mean difference between pre- and postintervention hemoglobin A_{1c} levels for the intervention and control groups, and the standard deviation (SD) of each difference. Thus, our outcome corresponds to the improvement in glycemic control in the intervention group between base-

line and postintervention hemoglobin A_{1c} levels compared with the control group. We used the imputation method according to baseline values for missing SDs (we imputed missing SDs according to the pre-intervention values). Owing to significant heterogeneity, we used a random-effects model to calculate the pooled standardized mean difference in hemoglobin A_{1c} levels between the intervention and control groups, along with the 95% confidence interval (CI).¹¹ Heterogeneity was quantified by using *I*² and τ^2 (study variance) values.^{12,13}

We used meta-regression analysis to determine what part of between-study variance was explained by patient characteristics (mean hemoglobin A_{1c} level, age, sex) and components of the disease-management programs (length of intervention, treatment adjustment, mode of patient education, frequency of contact, feedback of initial evaluation to primary care physician, and mode of intervention). Results are expressed as standardized mean changes in the hemoglobin A_{1c} level. Explained heterogeneity was expressed as a percentage change of τ^2 (between-study variance).

Because quality assessment in meta-analysis is controversial,¹⁴ we performed three sensitivity analyses based on key components of internal validity to test the robustness of our results.¹⁵ In the first sensitivity analysis, we excluded trials that had a dropout rate of 20% or more and trials without dropout information. In the second analysis, we excluded trials in which the difference in dropout rates between study groups was 7% or more (highest quintile) and trials without dropout information. In the third analysis, we excluded trials with unclear information about allocation concealment.¹⁶

For all analyses, a *p* value of 0.05 or less was considered to be statistically significant.

Results

Study characteristics

The selection of studies for our review is summarized in Figure 1.¹⁷ The initial search strategy identified 2148 citations, and 135 full-text articles were reviewed. Forty-four studies met our inclusion criteria. Three studies were excluded because of missing data on hemoglobin A_{1c} levels at baseline, even after contacting the authors.^{18–20} Thus, we included 41 RCTs published between 1990 and 2009 that enrolled a total of 7013 adults with type 1 or 2 diabetes.^{21–61}

The main features of the 41 RCTs are shown in Table 1 (at the end of the article). Twenty-six trials were conducted in the United States, five in Canada, three in Europe and seven in Asia. Sam-

ple sizes ranged from 31 to 1665. The length of the intervention ranged from 1.5 to 48 months. In most trials, the length of intervention and the length of follow-up were similar, with only five trials reporting a few months' difference between the end of the intervention and hemoglobin A_{1c} assessment.^{21,23,29,39,49} Most of the studies (29 trials) focused solely on type 2 diabetes, 9 included patients with either type 1 or 2 diabetes, and 3 trials focused on type 1 diabetes. The mean age of the participants was 57.6 years (SD 7.3); 46.0% were men. The mean hemoglobin A_{1c} concentration at baseline was 8.5% (SD 1.4%).

Effect of intervention on glycemic control

The impact of the disease-management programs on changes in hemoglobin A_{1c} concentrations in the intervention and control groups is presented in Figure 2. In the random-effects model, the pooled standardized mean difference in levels between the intervention and control groups was -0.38 (95% CI -0.47 to -0.29 ; *p* < 0.001), favouring disease

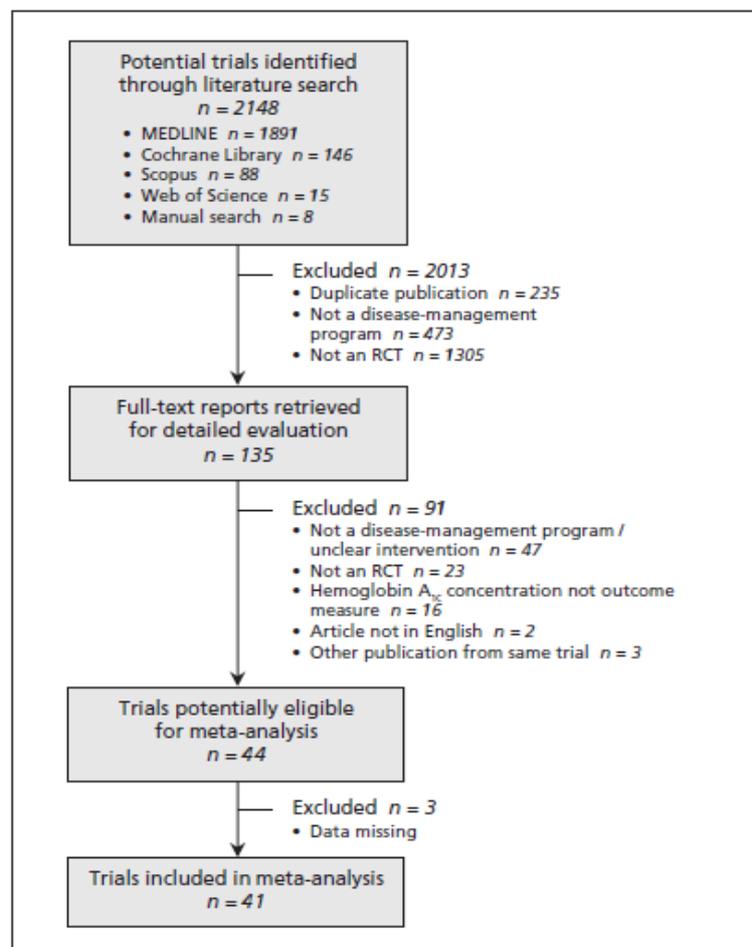


Figure 1: Selection of randomized controlled trials (RCTs) for the meta-analysis.

management over usual care. This standardized mean difference corresponds to an absolute mean difference in hemoglobin A_{1c} levels of 0.51% between the intervention and control groups. None of the studies reported a significant change in hemoglobin A_{1c} in favour of usual care. There was significant heterogeneity among the trials regarding changes in hemoglobin A_{1c} ($I^2 = 66\%$).⁶²

Meta-regression and subgroup analyses
Results of univariable meta-regression analyses, stratified by patient characteristics and components of the disease-management programs, are shown in Table 2. Of the patient characteristics analyzed, age and sex were not associated with between-group differences in hemoglobin A_{1c} outcomes. The reduction in hemoglobin A_{1c} lev-

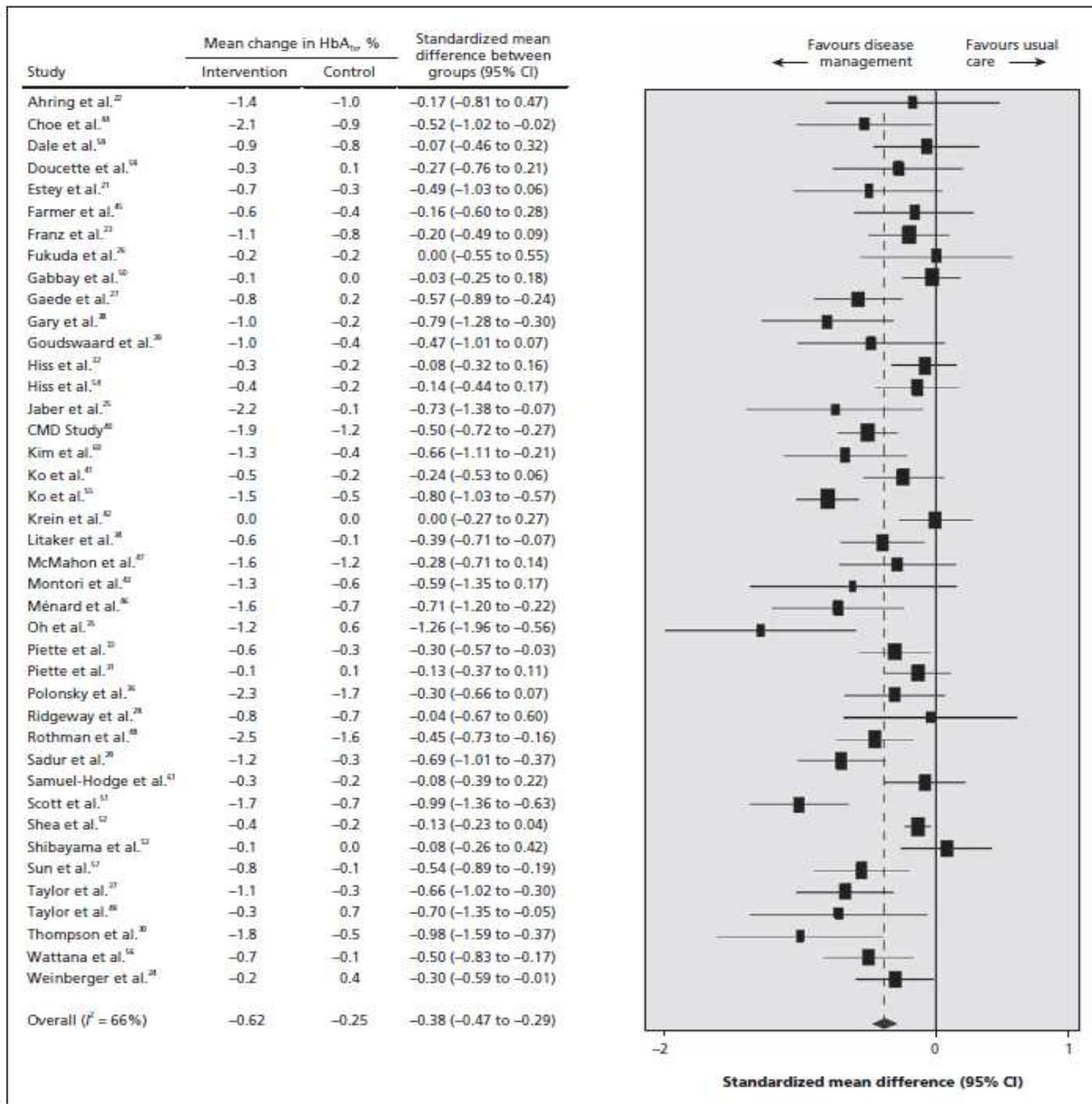


Figure 2: Estimated differences in hemoglobin A_{1c} level before and after intervention of disease management for improved glycemic control in adults with type 1 or 2 diabetes mellitus. Standardized mean differences between intervention and control groups of less than zero indicate an effect in favour of disease-management programs. CI = confidence interval, CMD study = California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study.

els was significantly greater among patients with a baseline hemoglobin A_{1c} level of 8.0% or higher (standardized mean difference -0.45) than among those with a baseline level of less than 8.0% (standardized mean difference -0.14) ($p = 0.003$). About 33% of the variance between trials could be explained by mean hemoglobin A_{1c} values at baseline.

Two components of the disease-management programs led to greater improvements in glycaemic control (Table 2). First, programs in which the disease manager was able to start or modify

treatment with or without prior approval from the primary care physician resulted in a significantly greater reduction in hemoglobin A_{1c} levels (standardized mean difference -0.60 v. -0.28 in trials with no approval to do so; $p < 0.001$). Second, among the 36 trials that reported sufficient information to allow classification of the frequency of patient contact (Table 1), programs with a moderate or high frequency of contact (28 trials) reported a significant reduction in hemoglobin A_{1c} levels compared with usual care (standardized mean difference -0.56 for high frequency and

Table 2: Effect of patient characteristics and components of disease-management programs on changes in hemoglobin A_{1c} concentration

Variable	No. of studies	Standardized mean difference in change of hemoglobin A _{1c} between intervention and control groups (95% CI)	<i>p</i> value for difference in effect*	Heterogeneity,† <i>I</i> ² (95% CI), %	Variance between studies explained by variable, %
Patient characteristic					
Mean HbA _{1c} level at baseline	40‡				32.7
< 8.0%	11	-0.14 (-0.25 to -0.05)		25 (0 to 63)	
≥ 8.0%	29	-0.45 (-0.56 to -0.34)	0.003	59 (38 to 73)	
Age	36‡	0.01 (-0.01 to 0.02)	0.23		22.2
Sex	39‡	0.00 (-0.01 to 0.01)	0.30		4.6
Component of disease-management program					
Treatment adjustment	41				39.2
No (ref)	28	-0.28 (-0.37 to -0.18)		60 (39 to 73)	
Yes	13	-0.60 (-0.73 to -0.47)	< 0.001	28 (0 to 63)	
Patient education	39‡				31.9
Individual (ref)	31	-0.32 (-0.41 to -0.23)		54 (31 to 69)	
Group + individual	8	-0.48 (-0.68 to -0.28)	0.11	65 (25 to 84)	
Intervention mode	41				10.7
Phone (ref)	10	-0.27 (-0.42 to -0.12)		53 (5 to 77)	
Face to face + phone	18	-0.47 (-0.63 to -0.32)	0.12	71 (54 to 82)	
Face to face	13	-0.30 (-0.43 to -0.16)	0.90	39 (0 to 68)	
Length of intervention, mo	41				7.5
< 12 (ref)	19	-0.48 (-0.63 to -0.33)		53 (21 to 72)	
≥ 12	22	-0.31 (-0.42 to -0.20)	0.08	69 (52 to 80)	
Frequency of contact	36‡				6.1
Low (ref)	8	-0.30 (-0.54 to 0.06)		80 (62 to 90)	
Moderate	12	-0.24 (-0.37 to -0.12)	0.73	33 (0 to 66)	
High	16	-0.56 (-0.72 to -0.40)	0.033	52 (14 to 73)	
Feedback of initial evaluation to primary care physician	41				3.4
Yes (ref)	21	-0.33 (-0.44 to -0.22)		67 (49 to 79)	
No	20	-0.44 (-0.59 to -0.29)	0.26	58 (31 to 74)	

Note: CI = confidence interval, ref = reference group.
 **p* values refer to meta-regression analysis. For each variable, the *p* value compares the effect of each category compared with the reference category.
 †Values of < 50% represent a low level of heterogeneity, ≥ 50% to < 75% a moderate level of heterogeneity and ≥ 75% a high level of heterogeneity.
 ‡Number of trials does not total 41 because trials with missing data for the variable specified were excluded.

Table 3: Components of quality assessment that were considered for the sensitivity analyses

Study	Dropout rate, %	Difference in dropout rates between study groups, %	Allocation concealment
Estey et al. ²¹	11.7	NA	B
Ahring et al. ²²	9.5	2.1	B
Franz et al. ²³	27.5	NA	B
Weinberger et al. ²⁴	8.7	3.4	B
Jaber et al. ²⁵	13.3	26.1	B
Fukuda et al. ²⁶	3.8	3.0	B
Gaede et al. ²⁷	6.9	3.7	A
Ridgeway et al. ²⁸	32.1	7.1	B
Sadur et al. ²⁹	15.7	4.4	B
Thompson et al. ³⁰	0	0	A
Piette et al. ³¹	11.4	3.8	A
Hiss et al. ³²	27.4	3.7	B
Piette et al. ³³	6.2	5.5	A
Litaker et al. ³⁴	NA	NA	B
Oh et al. ³⁵	24.0	8.0	B
Polonsky et al. ³⁶	39.8	13.5	B
Taylor et al. ³⁷	24.8	5.0	B
Gary et al. ³⁸	23.9	1.0	A
Goudswaard et al. ³⁹	13.8	1.0	A
CMD Study ⁴⁰	12.4	7.0	A
Ko et al. ⁴¹	1.1	2.2	B
Krein et al. ⁴²	15.0	2.3	B
Montori et al. ⁴³	9.7	7.1	A
Choe et al. ⁴⁴	18.7	13.4	B
Farmer et al. ⁴⁵	12.9	8.9	A
Ménard et al. ⁴⁶	4.2	2.8	A
McMahon et al. ⁴⁷	19.2	7.7	A
Rothman et al. ⁴⁸	10.6	2.1	A
Taylor et al. ⁴⁹	2.5	0.05	B
Gabbay et al. ⁵⁰	NA	NA	B
Scott et al. ⁵¹	12.1	12.8	B
Shea et al. ⁵²	14.9	4.4	B
Shibayama et al. ⁵³	10.4	3.0	B
Hiss et al. ⁵⁴	16.7	3.9	B
Ko et al. ⁵⁵	29.5	5.2	A
Wattana et al. ⁵⁶	6.4	2.6	B
Sun et al. ⁵⁷	2.7	0.0	B
Dale et al. ⁵⁸	12.8	4.6	A
Doucette et al. ⁵⁹	15.4	2.8	B
Kim et al. ⁶⁰	4.8	2.3	B
Samuel-Hodge et al. ⁶¹	15.4	4.2	A

Note: A = adequate, B = unclear, CMD Study = California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study, NA = not available.

−0.24 for moderate frequency). Nevertheless, only programs with a high frequency of contact led to a significantly greater reduction in hemoglobin A_{1c} levels compared with programs with a low frequency of contact (standardized mean difference −0.56 v. −0.30, $p = 0.03$).

In the random-effects subgroup analyses, none of the other program components modified the effectiveness of the intervention on hemoglobin A_{1c} levels. Two components explained a large part of the variance between trials: 31.9% was explained by mode of education and 39.2% by treatment adjustment. Trials in which the disease manager was able to start or modify treatment with or without prior approval of the physician, trials with face-to-face sessions and trials with a moderate frequency of patient contact each showed a low level of heterogeneity ($I^2 < 50\%$).

Sensitivity analyses

Our primary findings did not change after we excluded trials with dropout rates of 20% or more and trials without dropout information (Table 3). The same was true after we excluded trials with a between-group difference in dropout rates of 7% or more and trials without dropout information, and after we excluded trials with unclear allocation concealment (Table 3).

Adverse events

Hypoglycemic episodes were not systematically assessed. Only 9 of the 41 studies reported this information separately for intervention and control groups, but with varied definitions of hypoglycemic episodes.^{22,25,27,31,40,43,45–47} No difference in hypoglycemic episodes between study groups was reported in six of the nine trials. In two of the three trials that reported a difference, the adverse event occurred more frequently in the control groups than in the intervention groups.^{31,45} Twenty studies reported deaths over the follow-up period; no overall difference in mortality between groups was found ($p = 0.18$). Hospital admissions were not clearly or systematically reported.

Interpretation

Our meta-analysis suggests that disease-management programs have a favourable effect on improving glycaemic control, with a pooled standardized mean reduction of 0.38 (corresponding to a pooled absolute mean reduction of 0.51%) in hemoglobin A_{1c} levels compared with usual care. This finding was robust in sensitivity analyses based on quality assessment. The United Kingdom Prospective Diabetes Study showed that each 1% reduction in hemoglobin A_{1c} level was associated with a 37% decrease in the risk of

microvascular complications and a 21% decrease in the risk of death related to diabetes, with no evidence of a threshold.⁶³ Therefore, the absolute reduction of 0.51% in hemoglobin A_{1c} level in our study appears to be clinically significant. Moreover, this finding is probably largely underestimated, because the usual care provided in control groups in RCTs is often better than that provided in clinical practice. Indeed, there was a significant standardized mean reduction in hemoglobin A_{1c} levels of -0.25 in the control groups, which corresponds to an absolute mean reduction of 0.40%. Some studies included in our meta-analysis permitted patients in the control group to contact the medical team or be contacted by them during follow-up in addition to usual care.^{23,41,55} Also, patients received structured individual education before randomization in some trials.^{21,28}

Our findings suggest that disease-management programs are more effective for patients who have poor glycemic control (mean hemoglobin A_{1c} \geq 8.0% at baseline) than for those with better glycemic control. This is concordant with results among patients starting insulin therapy.⁶⁴ Thus, disease management could be particularly effective if targeted at patients with nonstabilized diabetes. Moreover, such patients have a higher risk of complications and so would probably derive greater long-term benefit from disease management.

We found that the ability of disease managers to start or modify medical treatment was an effective feature of disease-management programs. This confirms the findings of Shojania and colleagues, who evaluated the ability to adjust treatment without prior physician agreement.⁷ However, we found that the ability to adjust treatment was an effective feature both with and without prior physician agreement, which is more relevant for physicians, nurses and pharmacists in clinical practice. This has important implications, because nonadherence to medical treatment is a significant predictor of all-cause mortality and hospital admission among patients with diabetes.⁶⁵

Despite its relevance for clinicians and policy-makers, the intensity of disease-management programs has not been investigated in previous reviews. Program intensity depends on the frequency of patient contacts, their duration and the length of the program. Because the duration of contact was not reported in most of the studies included in our review, we were not able to explore it. However, we explored frequency of contact and length of intervention. We did not find any significant difference associated with length of intervention, despite a nonsignificant improvement observed with shorter interventions. Frequency of contact proved to be a key feature of

the effectiveness of disease-management programs. There was substantial discrepancy in frequency across trials, ranging from "counseling by telephone every week if necessary"⁷² to "at least five visits by the nurse within a study period of one year."⁷⁴ For our analysis, frequency of contact was estimated on the basis of the intervention protocol reported and, when available, the results. Although the reported intervention protocol probably overestimated the real frequency of contact, frequency was evaluated on the basis of results in 12 studies and was consequently found to be an effective measure. Our findings are consistent with those from a recent large controlled trial, although it showed a nonsignificant trend toward better glycemic control with more intensive intervention.²⁰ The greater effectiveness associated with a high frequency of patient contact suggests that only disease-management programs with intensive interventions should be implemented, perhaps by targeting patients at high risk of diabetes complications.

Patient education is the cornerstone of diabetes care. An overall beneficial effect of education among patients with diabetes has already been shown in several studies.^{66,67} We did not find any difference in effectiveness between individual education and a combination of individual and group education. This finding suggests that a combination of group and individual education could be a solution to cope with the lack of medical providers and the time-consuming aspect of individual education. Surprisingly, neither the mode of contact nor feedback of the initial evaluation to the primary care physician were discriminatory components. However, we cannot rule out the possibility of incorrect classification of feedback as a program component, because it was taken for granted that such feedback would be provided systematically, so this step was not stipulated formally in the protocol.

Strengths and limitations

The strengths of the study include a comprehensive systematic review of the literature, with a large number of studies included. We used a broad search strategy to capture all relevant information. Our work confirms the findings of previous reviews, with a mean difference in hemoglobin A_{1c} level similar to that observed in previous studies.^{7,8,68,69} However, we included only RCTs and several more recent studies, with thus a larger sample size. Therefore, our estimate is probably more precise than that in previous studies.

Our study has limitations. Our analyses were based on results from randomized controlled trials, and adjustment was not done at an individual patient level. By including only studies published

in English, we may have missed other relevant studies. The weak description of the intervention strategy in most studies precluded the analysis of some potentially relevant components. Notably, we were unable to study the effect of the degree of the primary care physician's involvement in these programs, which is an essential aspect for implementation. For some components, such as frequency of patient contact, we contacted the authors for more details. However, because some trials were performed several years ago, no supplementary information was available. Another limitation was the short follow-up in many of the trials, even though we excluded trials with less than 12 weeks of follow-up. Because only five trials continued for more than 12 months, we were unable to capture the long-term effects of disease-management programs. However, outcomes such as long-term diabetes complications, especially vascular complications, have not yet been examined in studies of disease management for improved diabetes care. In some trials, the length of the intervention was very short (less than six months in six trials) and thus may have been too short to produce any clinical benefits.

We noted heterogeneity in the overall effect estimate and performed a meta-regression analysis to determine potential sources. The two components of disease-management programs that led to significantly greater improvements in glycemic control accounted for 6.1% (frequency of contact) and 39.2% (treatment adjustment) of the variance between studies. We did not identify all sources of variance among trials, but a meta-analysis of summary data from reported studies has little capacity to do so.

Although a recurrent problem in meta-analyses is publication bias, application of asymmetry tests seemed inappropriate owing to the presence of heterogeneity.²⁰ A previous meta-analysis reported a larger effect estimate for small studies.⁷ Because a higher intensity of intervention appears to be an important feature underpinning the efficacy of disease-management programs, this "size trial effect" could be due to a higher intensity of intervention in small studies. Indeed, of the 16 studies with a high frequency of patient contact in our analysis, 11 (69%) were relatively small, with samples smaller than the median for the studies included (117 patients). This more intensive intervention in small studies, rather than publication bias, could explain the greater improvement in glycemic control.

Conclusion

Disease-management programs had a clinically moderate but significant impact on hemoglobin A_{1c} levels among adults with diabetes. Effective

components of the programs were a high frequency of patient contact and the ability for disease managers to adjust treatment with or without prior physician approval. Our findings have important implications for both the current policy on the delivery of diabetes care and the direction of future research. Our work delineates a general framework with core features for effective programs for disease management. Priority should be given to programs with intensive and proactive follow-up that target patients at high risk of diabetes complications rather than to programs with low frequency of contact that target the overall population of patients with diabetes. In addition, disease managers should be allowed to start or modify medical treatment proactively.

More research is needed concerning the long-term impact of disease-management programs on glycemic control, microvascular and macrovascular complications, admission to hospital and mortality. Further research should also determine whether, in addition to patients with nonstabilized diabetes, other groups of patients with diabetes would benefit from disease management. Lastly, high-quality cost-effectiveness studies of disease-management programs are needed to direct care providers and policy-makers in the allocation of health care resources.

References

1. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006;23:579-93.
2. Feder G, Griffiths C, Highton C, et al. Do clinical guidelines introduced with practice based education improve care of asthmatic and diabetic patients? A randomised controlled trial in general practices in east London. *BMJ* 1995;311:1473-8.
3. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-16.
4. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et al. Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000;17:755-61.
5. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003638.
6. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, et al. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1372-8.
7. Shojaia KG, Ranji SR, McDonald KM, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA* 2006;296:427-40.
8. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Am Intern Med* 2005;143:427-38.
9. Richter B, Berger M. Randomized controlled trials remain fundamental to clinical decision making in Type II diabetes mellitus: a comment to the debate on randomized controlled trials (For debate). *Diabetologia* 2000;43:528-32.
10. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239-44.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
13. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, et al. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:79.

14. Jini P, Witschi A, Bloch R, et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
15. Jini P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6.
16. Ryan R, Hill S, Broclain D, et al. *Cochrane Consumers and Communication Review Group: study quality guide*. Victoria (Australia); 2007.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.
18. Aubert RE, Herman WH, Waters J, et al. Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:605-12.
19. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, et al. An assessment of structured care assistance in the management of patients with type 2 diabetes in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:25-30.
20. Gary TL, Batts-Turner M, Yeh HC. The effects of a nurse case manager and a community health worker team on diabetic control, emergency department visits, and hospitalizations among urban African Americans with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1788-94.
21. Estey AL, Tan MH, Mann K. Follow-up intervention: its effect on compliance behavior to a diabetes regimen. *Diabetes Educ* 1990;16:291-5.
22. Ahiring KK, Ahiring JP, Joyce C, et al. Telephone modem access improves diabetes control in those with insulin-requiring diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:971-5.
23. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-17.
24. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, et al. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glycemic control and health-related quality of life. *J Gen Intern Med* 1995;10:59-66.
25. Jaber LA, Halapy H, Fernet M, et al. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacother* 1996;30:238-43.
26. Fukuda H, Muto T, Kawamori R. Evaluation of a diabetes patient education program consisting of a three-day hospitalization and a six-month follow-up by telephone counseling for mild diabetes and IGT. *Environ Health Prev Med* 1999;4:122-9.
27. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
28. Ridgeway NA, Harvill DR, Harvill LM, et al. Improved control of type 2 diabetes mellitus: a practical education/behavior modification program in a primary care clinic. *South Med J* 1999;92:667-72.
29. Sadur CN, Moline N, Costa M, et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care* 1999;22:2011-7.
30. Thompson DM, Kozak SE, Sheps S. Insulin adjustment by a diabetes nurse educator improves glucose control in insulin-requiring diabetic patients: a randomized trial. *CMAJ* 1999;161:959-62.
31. Piette JD, Weinberger M, McPhee SJ, et al. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? *Am J Med* 2000;108:20-7.
32. Hiss RG, Gillard ML, Armbruster BA, et al. Comprehensive evaluation of community-based diabetic patients: effect of feedback to patients and their physicians: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:690-4.
33. Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB, et al. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a Department of Veterans Affairs Health Care System: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:202-8.
34. Litaker D, Mion L, Planovsky L, et al. Physician-nurse practitioner teams in chronic disease management: the impact on costs, clinical effectiveness, and patients' perception of care. *J Intern Med* 2003;17:223-37.
35. Oh JA, Kim HS, Yoon KH, et al. A telephone-delivered intervention to improve glycemic control in type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J* 2003;44:1-8.
36. Polonsky WH, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care* 2003;26:3048-53.
37. Taylor CB, Miller NH, Reilly KR, et al. Evaluation of a nurse-care management system to improve outcomes in patients with complicated diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1058-63.
38. Gary TL, Bone LR, Hill MN, et al. Randomized controlled trial of the effects of nurse case manager and community health worker interventions on risk factors for diabetes-related complications in urban African Americans. *Prev Med* 2003;37:23-32.
39. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuijthoff NP, et al. Long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 2004;21:491-6.
40. California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study Group. Closing the gap: effect of diabetes case management on glycemic control among low-income ethnic minority populations: the California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004;27:95-103.
41. Ko GT, Li JK, Kan EC, et al. Effects of a structured health education programme by a diabetic education nurse on cardiovascular risk factors in Chinese type 2 diabetic patients: a 1-year prospective randomized study. *Diabet Med* 2004;21:1274-9.
42. Krein SL, Klammer ML, Vijan S, et al. Case management for patients with poorly controlled diabetes: a randomized trial. *Am J Med* 2004;116:732-9.
43. Montori VM, Helgemoek PK, Guyatt GH, et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care* 2004;27:1088-94.
44. Choe HM, Mitrovich S, Dabay D, et al. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care* 2005;11:253-60.
45. Farmer AJ, Gibson OJ, Dudley C, et al. A randomized controlled trial of the effect of real-time telemedicine support on glycemic control in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2697-702.
46. Menard J, Peyette H, Baillargeon JP, et al. Efficacy of intensive multitherapy for patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2005;173:1457-66.
47. McMahon GT, Gomes HE, Hickson Hobne S, et al. Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1624-9.
48. Rothman RL, Malone R, Bryant B, et al. A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycated hemoglobin levels in patients with diabetes. *Am J Med* 2005;118:276-84.
49. Taylor KI, Oberle KM, Crutcher RA, et al. Promoting health in type 2 diabetes: nurse-physician collaboration in primary care. *Biol Res Nurs* 2005;6:207-15.
50. Gabbay RA, Lendel I, Saleem TM, et al. Nurse case management improves blood pressure, emotional distress and diabetes complication screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:28-35.
51. Scott DM, Boyd ST, Stephan M, et al. Outcomes of pharmacist-managed diabetes care services in a community health center. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2116-22.
52. Shea S, Weinstock RS, Starren J, et al. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2006;296:13-21.
53. Shibayama T, Kobayashi K, Takano A, et al. Effectiveness of lifestyle counseling by certified expert nurse of Japan for non-insulin-treated diabetic outpatients: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:265-8.
54. Hiss RG, Armbruster BA, Gillard ML, et al. Nurse care manager collaboration with community-based physicians providing diabetes care: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2007;33:493-502.
55. Ko SH, Song KH, Kim SR, et al. Long-term effects of a structured intensive diabetes education programme (SIDEPE) in patients with type 2 diabetes mellitus — a 4-year follow-up study. *Diabet Med* 2007;24:55-62.
56. Wattana C, Srisuphan W, Potthiban L, et al. Effects of a diabetes self-management program on glycemic control, coronary heart disease risk, and quality of life among Thai patients with type 2 diabetes. *Nurs Health Sci* 2007;9:135-41.
57. Sun J, Wang Y, Chen X, et al. An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:514-24.
58. Dale J, Caramlau I, Sturt J, et al. Telephone peer-delivered intervention for diabetes motivation and support: the telecare exploratory RCT. *Patient Educ Couns* 2009;75:91-8.
59. Doucette WR, Witry MJ, Farris KB, et al. Community pharmacist-provided extended diabetes care. *Ann Pharmacother* 2009;43:882-9.
60. Kim MT, Han HR, Song HJ, et al. A community-based, culturally tailored behavioral intervention for Korean Americans with

- type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2009;35:986-94.
61. Sammel-Hodge CD, Keyserling TC, Park S, et al. A randomized trial of a church-based diabetes self-management program for African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2009; 35:439-54.
 62. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
 63. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
 64. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, et al. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997;278:1663-9.
 65. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836-41.
 66. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns* 1990;16:189-215.
 67. Ellis SE, Speroff T, Ditus RS, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004; 52:97-105.
 68. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005;11:242-50.
 69. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002;22:15-38.
 70. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ* 2007;176:1091-6.

Competing interests: Catherine Helmer has received grants from the Agence nationale de la recherche and the Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; honoraria

from Eisai Inc., Pfizer Inc. and Ipsen; and royalties from Edimark for an article on an unrelated topic. Rodolphe Thiébaud is a member of the advisory board for Gilead. No competing interests declared by Clément Pimouguet, Mélanie Le Goff or Jean François Dartigues.

Affiliations: From the Institut national de la santé et de la recherche médicale (Pimouguet, Le Goff, Thiébaud, Dartigues, Helmer); the Université Victor Segalen Bordeaux 2 (Pimouguet, Le Goff, Thiébaud, Dartigues, Helmer); and the Centre hospitalier universitaire de Bordeaux (Dartigues), Bordeaux, France

Contributors: Clément Pimouguet and Catherine Helmer designed the study, completed the literature search, extracted the data and drafted the manuscript. Mélanie Le Goff contributed to the data extraction, performed the data analysis and helped with the revision of the manuscript. Rodolphe Thiébaud helped with the interpretation of the results, and the consolidation and revision of the manuscript. Jean François Dartigues assisted with the design of the study, contributed to the interpretation of the results and helped with the consolidation and revision of the last draft of the manuscript. All of the authors approved the final version of the manuscript.

Funding: This study was funded by the French Ministry of Health. The ministry had no role in the design of the study, the analysis or interpretation of the data, or the writing of the manuscript.

Acknowledgements: The authors acknowledge the assistance of Evelyne Mouillet, Coralie Thore and Christian Weller from the documentary centre of the Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement.

Table 1: Details of randomized controlled trials of disease-management programs included in the meta-analysis (part 1 of 3)

Study (country)	No. of patients, intervention/control	Main inclusion criteria	Treatment in control group	Length of intervention, maximum no. of months	Modes of intervention	Frequency of contact	Team	Intervention component							
								Individual education	Group education	Coaching	Monitoring	PCP feedback information	Treatment adjustment		
Estey et al. ¹¹ (Canada)	30/30	Type 2 diabetes	3-day education program	2.5	Face to face, phone	High	Nurse	X				X			
Ahring et al. ¹² (Canada)	22/20	Type 1 diabetes; HbA _{1c} ≥ 7%; age 15–65 yr	Usual care	3	Phone	High	NA	X				X			X
Franz et al. ¹³ (USA)	94/85	Type 2 diabetes; age 38–76 yr	One visit with dietitian	1.5	Face to face	Moderate	Dietitian	X				X			X
Weinberger et al. ¹⁴ (USA)	204/71	Type 2 diabetes; age at onset of diabetes ≥ 40 yr	Usual care	12	Phone	Moderate	Nurse	X				X			X
Jaber et al. ¹⁵ (USA)	23/22	Type 2 diabetes; African-American people	Usual care	4	Face to face	High	Pharmacist	X				X			X
Fukuda et al. ¹⁶ (Japan)	27/25	Type 2 diabetes or IGT but no drug therapy for diabetes; HbA _{1c} < 8%; age 40–70 yr	Usual care	6	Face to face, phone	Moderate	Nurse	X		X		X			
Gaede et al. ¹⁷ (Denmark)	80/80	Type 2 diabetes; AER ≥ 30 mg/24 hr; age 40–65 yr	Usual care	48	Face to face	NA	Nurse, dietitian, doctor	X				X			X
Ridgeway et al. ¹⁸ (USA)	28/28	Type 2 diabetes; age ≥ 15–65 yr; ≥ 20% over ideal weight; fasting blood glucose > 150 mg/dL; HbA _{1c} > 6%	Usual care	12	Face to face	Moderate	Nurse, dietitian		X			X			
Sadur et al. ¹⁹ (USA)	97/88	Type 1 or 2 diabetes; age 16–75 yr; HbA _{1c} > 8.5% or no HbA _{1c} measure during previous yr	Usual care	6	Face to face, phone	High	Nurse, dietitian, diabetologist, behaviourist, pharmacist	X		X		X			X
Thompson et al. ²⁰ (Canada)	23/23	Type 1 or 2 diabetes; insulin treatment; HbA _{1c} > 8.5%	Usual care	6	Phone	High	Nurse	X				X			X
Piette et al. ²¹ (USA)	124/124	Type 1 or 2 diabetes; age < 75 yr	Usual care	12	Phone	High	Nurse	X				X			X
Hiss et al. ²² (USA)	186/190	Type 2 diabetes	Usual care	12	Face to face	Low	Nurse	X				X			X
Piette et al. ²³ (USA)	146/146	Type 1 or 2 diabetes; age < 75 yr	Usual care	12	Phone	Moderate	Nurse	X				X			X
Litaker et al. ²⁴ (USA)	79/78	Type 2 diabetes; mild or moderate hypertension	Usual care	12	Face to face, phone	NA	Nurse	X				X			X
Oh et al. ²⁵ (South Korea)	25/25	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 7%	Usual care	3	Phone	High	Dietitian, researcher	X				X			X

Table 1: Details of randomized controlled trials of disease-management programs included in the meta-analysis (part 2 of 3)

Study (country)	No. of patients intervention/control	Main inclusion criteria	Treatment in control group	Length of intervention, maximum no. of months	Modes of intervention	Frequency of contact	Team	Intervention component						
								Individual education	Group education	Coaching	Monitoring	PCP feedback information	Treatment adjustment	
Polonsky et al. ¹⁸ (USA)	89/78	Type 1 or 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 8.5%	Quarterly educational mailings	6	Face to face, phone	Low	Nurse, physician, dietitian, exercise physiologist	X	X	X	X	X	X	X
Taylor et al. ¹⁹ (USA)	84/85	Type 1 or 2 diabetes; HbA _{1c} > 10%	Usual care	12	Face to face, phone	Moderate	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
Gary et al. ²⁰ (USA)	NA	Type 2 diabetes; age 35–75 yr	Informational mailings every 3–4 mo	24	Face to face, phone	Low	Nurse, community health worker	X	X	X	X	X	X	X
Goudswaard et al. ²¹ (Netherlands)	28/30	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 7%, age ≤ 75 yr	Usual care	6	Face to face	Moderate	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
CMD Study ²² (USA)	186/172	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 7.5%	Usual care	36	Face to face, phone	NA	Nurse, dietitian	X	X	X	X	X	X	X
Ko et al. ²³ (China)	90/88	Type 2 diabetes; HbA _{1c} 8%–11%; age 75–70 yr	Usual care	12	Face to face	Low	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
Krein et al. ²⁴ (USA)	123/123	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 8.5%	Usual care	18	Face to face, phone	Low	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
Montori et al. ²⁵ (USA)	15/16	Type 1 diabetes; HbA _{1c} ≥ 7.8%	Control patients could contact study nurse if necessary	6	Face to face, phone	High	Nurse, endocrinologist	X	X	X	X	X	X	X
Choe et al. ²⁶ (USA)	41/39	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 8%, age ≤ 70 yr	Usual care	12	Face to face, phone	Moderate	Pharmacist	X	X	X	X	X	X	X
Farmer et al. ²⁷ (UK)	47/46	Type 1 diabetes; HbA _{1c} 8–11; age 18–30 yr	Minimal feedback of blood glucose	9	Phone	High	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
Ménard et al. ²⁸ (Canada)	36/36	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 8%; age 30–70 yr	Usual care	12	Face to face, phone	High	NA	X	X	X	X	X	X	X
McMahon et al. ²⁹ (USA)	52/52	Type 1 or 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 9%	Usual care	12	Web, phone	NA	Nurse	X	X	X	X	X	X	X
Rothman et al. ³⁰ (USA)	112/105	Type 2 diabetes; HbA _{1c} ≥ 8%	Usual care	12	Face to face, phone	High	Pharmacist, diabetes care coordinator	X	X	X	X	X	X	X
Taylor et al. ³¹ (Canada)	20/19	Type 2 diabetes	Usual care	3	Face to face	High	Nurse, dietitian, sport coach	X	X	X	X	X	X	X
Gabbay et al. ³² (USA)	150/182	Type 1 or 2 diabetes; age ≥ 18 yr	Usual care	12	Face to face, phone	Low	Nurse	X	X	X	X	X	X	X

Table 1: Details of randomized controlled trials of disease-management programs included in the meta-analysis (part 3 of 3)

Study (country)	No. of patients, interventional/control	Main inclusion criteria	Treatment in control group	Length of intervention, maximum no. of months	Modes of intervention	Frequency of contact	Team	Intervention component						
								Individual education	Group education	Coaching	Monitoring	PCP feedback information	Treatment adjustment	
Scott et al. ¹¹ (USA)	76/73	Type 2 diabetes; age ≥ 18 yr	Usual care	9	Face to face, phone	High	Nurse, pharmacist		X	X	X	X	X	X
Shea et al. ¹² (USA)	84/821	Type 1 or 2 diabetes; age ≥ 55 yr	Usual care	12	Phone	NA	Nurse, endocrinologist	X		X				X
Shibayama et al. ¹³ (Japan)	67/67	Type 2 diabetes; age 20–75 yr; HbA _{1c} 6.5%–8.5%	Usual care	12	Face to face	Moderate	Nurse	X		X				
Hiss et al. ¹⁴ (USA)	95/102	Type 2 diabetes	Feedback of initial evaluation to primary care physician	6	Face to face	Moderate	Nurse	X		X				X
Ko et al. ¹⁵ (South Korea)	219/218	Type 2 diabetes; age ≤ 70 yr	Follow up every 3 mo; focused on blood glucose and drug adjustment	48	Face to face, phone	Low	Nurse, dietitian, pharmacist, general practitioner, endocrinologist	X	X	X	X			
Wattana et al. ¹⁶ (Thailand)	75/72	Type 2 diabetes; age ≥ 35 yr; fasting blood glucose > 140 mg for \geq two follow-up visits	Usual care	6	Face to face	Moderate	Nurse	X		X				
Sun et al. ¹⁷ (China)	100/50	Type 2 diabetes; age 18–70 yr; BMI ≥ 23 kg/m ²	Diet and physical instruction	6	Face to face	High	Dietitian, physician	X		X				X
Dale et al. ¹⁸ (United Kingdom)	44/97	Type 2 diabetes; HbA _{1c} $> 8\%$	Usual care	6	Phone	Moderate	Nurse	X		X				
Doucette et al. ¹⁹ (USA)	36/42	Type 2 diabetes; HbA _{1c} $\geq 7\%$	Usual care	12	Face to face	Low	Pharmacist	X		X				X
Kim et al. ²⁰ (USA)	40/39	Type 2 diabetes; age ≥ 30 yr; HbA _{1c} $\geq 7.5\%$	Usual care	7.5	Face to face, phone	High	Nurse	X		X				X
Samuel-Hodge et al. ²¹ (USA)	117/84	Type 2 diabetes	Mailing to participants of 2 pamphlets and 3 monthly newsletters	12	Face to face, phone	High	Dietitian, health professional, peer counsellor	X	X	X	X			X

Note: AER = urinary albumin excretion rate, BMI = body mass index, CMD Study = California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study, IGTT = impaired glucose tolerance, NA = not available, PCP = primary care physician.

2.5 L'expérimentation Sophia de Disease Management dans le diabète

En France, le programme Sophia mis en place par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et directement inspiré des programmes américains de DM a été initié en 2008 et a été l'objet d'une évaluation externe effectuée par un cabinet de consultants en santé publique.

Sophia s'adresse aux assurés du régime général atteints de diabète de type 1 ou de type 2, de plus de 18 ans, en Affection Longue Durée (ALD) pour le diabète et ayant désigné un médecin traitant. D'après la CNAMTS, Sophia « cherche à encourager les patients diabétiques à acquérir de nouveaux réflexes dans leur vie quotidienne et à faire évoluer leur comportement. Sophia doit apporter des solutions concrètes pour qu'ils gagnent en autonomie dans la gestion de leur maladie et deviennent acteurs de leur propre santé. Enfin Sophia est là aussi pour orienter les assurés selon leurs besoins vers l'offre de soins existante et les structures adaptées au niveau local et régional ». L'intensité de l'intervention (délivrée par des infirmières conseillères en santé par téléphone) est stratifiée selon la gravité du diabète et l'intensité de la surveillance déjà existante, estimée sur la réalisation d'exams de contrôle glycémique quelques mois avant le début du programme et sur les résultats rapportés par questionnaire par le médecin traitant lors de l'adhésion du patient. Le conseiller aide la personne diabétique à adapter son comportement et ses habitudes face au diabète : alimentation, activité physique et suivi des examens.

D'après les premiers résultats communiqués par l'assurance maladie, « l'efficacité du programme est confirmée au bout d'une année »¹⁰⁶. Les résultats montreraient « un effet Sophia » avec notamment un meilleur suivi des recommandations (augmentation de la proportion des patients ayant bénéficié de la visite ophtalmologique annuelle et des patients ayant subi un électrocardiogramme) par rapport aux patients ayant refusé d'adhérer à Sophia. L'augmentation est cependant faible (+5 %) dans l'année compte tenu que l'essentiel de l'intervention des conseillers par téléphone se focalise sur l'importance des examens à effectuer d'une part.

Les analyses démontrent une amélioration du contrôle glycémique (taux d'HbA1c) plus importante en fonction d'un état initial élevé, en comparaison avec la population diabétique

d'ENTRED. Ces tendances sont significatives mais restent néanmoins très modestes cliniquement. Parmi les patients présentant un taux d'HbA1c supérieur à 12 % au début de l'intervention, le taux d'HbA1c à un an était de 11,39 % pour les patients Sophia versus 11,53 % pour les patients ENTRED. Ces comparaisons se basent uniquement sur les données provenant de questionnaires retournés par les médecins généralistes après une année de suivi (une large proportion des généralistes n'avait pas répondu et les médecins « répondants » sont certainement plus impliqués et réceptifs à Sophia que les autres). Pour comparaison, l'impact mesuré dans notre méta-analyse correspondait à une réduction globale du taux d'HbA1c de -0,51% entre groupes chez l'ensemble des diabétiques inclus. Enfin, Sophia ne semble pas avoir d'impact sur les hospitalisations et les coûts de santé après un an de suivi ce qui n'est pas surprenant. Les résultats de l'évaluation externe ont juste fait l'objet d'un communiqué de l'assurance maladie validant l'intérêt de Sophia, les résultats seront prochainement soumis à une revue scientifique à comité de lecture par le cabinet chargé de l'évaluation. Les résultats de l'évaluation semblent aller dans le sens de notre étude. En effet, l'évaluation à un an ne démontre pas d'impact du programme sur les coûts de santé (hospitaliers et ambulatoires), ni sur des critères cliniques hors hémoglobine glyquée et pour un très faible effet (aucun bénéfice sur le cholestérol et la pression artérielle). L'intervention apparaît être de très faible intensité (79 conseillers recrutés pour plus de 100000 adhérents soit plus de 1000 patients diabétiques par conseiller) et ne cible pas de population spécifique de malades diabétiques. Malgré ces résultats globalement négatifs et avant leur diffusion, l'assurance maladie a déjà étendu le dispositif à neuf départements supplémentaires et prévoit sa généralisation sur tout le territoire ainsi que l'extension sur des pathologies cardiaques et respiratoires.

2.6 Conclusion

La recherche du bon dosage entre intensité de l'intervention et sévérité de la maladie est également posée dans d'autres pathologies en particulier dans la démence¹⁰⁷ où elle semble cruciale. En effet, en l'absence de traitements médicamenteux réellement convaincants, certaines interventions non pharmacologiques apparaissent comme des alternatives pertinentes pour les malades et les aidants. Le caractère multidimensionnel et la recherche d'une prise en charge collaborative promue par le case management semblent tout à fait adaptés aux spécificités, problématiques et conséquences des démences. Son efficacité mérite néanmoins d'être évaluée.

3 Analyse de l'efficacité des programmes de Case Management dans la démence

3.1 Introduction

La mesure 4 du plan Alzheimer prévoit la généralisation du dispositif MAIA (Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer) sur le territoire français d'ici quelques années. Le case management prévu au travers du dispositif MAIA est inspiré du modèle PRISMA (Programme de Recherche sur l'Intégration des Services de Maintien de l'Autonomie), modèle de soins intégrés de type coordination appliqué au Québec auprès de personnes âgées à risque de déclin fonctionnel. Trois principaux modèles organisationnels d'intégration ont été décrits par Leutz ¹⁰⁸ : le modèle de liaison, le modèle d'intégration complète et la coordination. Le modèle de liaison se rapproche du fonctionnement des Centres Locaux d'Information et de Coordination en France (CLIC) avec une indépendance de fonctionnement vis-à-vis des autres prestataires de services ou de soins. L'intégration complète correspond à une réponse complète face aux problématiques et attentes d'une population. Les dispositifs sont chargés d'évaluer, planifier, surveiller et proposent également un panel de prestations et services sociaux et médicaux. Le modèle de coordination est à mi chemin entre les deux modèles précédents. L'objectif est de faire coopérer les différents partenaires pour apporter des réponses aux problématiques identifiées en particulier les problèmes de discontinuité des prises en charge.

Plusieurs essais contrôlés randomisés de case management ont rapporté des résultats globalement positifs sur la qualité de vie et la satisfaction ¹⁰⁹⁻¹¹⁰ mais mitigés en termes de recours aux soins ^{109, 111-114} auprès des personnes âgées fragiles. Le modèle Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders (GRACE) de case management (basé sur des cabinets de médecins généralistes) à destination d'une population âgée défavorisée ne rapporte globalement pas d'efficacité sur les hospitalisations et les recours aux urgences ; le programme est cependant efficace chez les personnes les plus à risque (déterminées par un algorithme comprenant plusieurs caractéristiques du malade comme la présence d'un aidant, de comorbidités, les précédentes hospitalisations...) dans la deuxième année de suivi en comparaison avec les patients du groupe contrôle ¹⁰⁹ et entraîne une diminution des dépenses de santé dans l'année suivant la fin de l'intervention ¹¹⁵. Cet impact positif chez les patients

les plus à risque n'est cependant pas démontré dans un autre très large essai randomisé en cluster après 20 mois de suivi ¹¹³. Les auteurs de cet essai rapportent une série d'explications à l'inefficacité du programme, parmi elles, la mauvaise définition de la population cible (peut être pas suffisamment « à haut risque ») et l'impact différentiel de l'intervention qui pourrait prévenir ou retarder les épisodes d'hospitalisations chez certains patients ou les anticiper chez d'autres plus à risque.

Le modèle PRISMA a rapporté, dans une étude quasi-expérimentale, des résultats très encourageants à l'issue de quatre années d'évaluation, en termes de réduction de l'incidence du déclin fonctionnel des participants au cours de la dernière année de suivi sur les trois territoires où le modèle était implanté en comparaison avec trois territoires témoins ¹¹⁶. Une évolution positive était mesurée sur le recours aux urgences au cours de la quatrième année mais pas sur l'institutionnalisation. Le fardeau des aidants, le nombre de besoins non couverts évoluaient favorablement dans le groupe expérimental. Les résultats positifs ainsi que le haut degré d'implémentation du modèle sur les différents territoires québécois ont encouragé les décideurs français à d'abord étudier les possibilités offertes par ce nouveau modèle de prise en charge dans le contexte français puis ils se sont inspirés de ce modèle auprès des malades d'Alzheimer et malades apparentés présentant des situations complexes.

Dans le cadre du projet Disease Management de la Direction Générale de la Santé, nous avons effectué une recherche bibliographique des essais randomisés avec groupe contrôle de Case Management dans la démence et publiés jusqu'à la fin 2009. Les résultats sur les critères cliniques de cette recherche bibliographique sont présentés dans une première partie. Les résultats sur les critères économiques ont donné lieu à une revue de littérature publiée et présentée en deuxième partie (article 2) ¹¹⁷. Enfin, nous présenterons une actualisation des essais publiés depuis 2009.

3.2 Points méthodologiques

Une recherche bibliographique menée sur les bases de données Medline et Scopus a été réalisée sur les essais contrôlés randomisés de case management dans la démence jusqu'en septembre 2009. En nous basant sur les publications existantes dans le domaine, nous avons décidé d'inclure les programmes répondant à une définition pragmatique du case management

qui est rapportée dans notre revue de littérature. Le chapitre suivant (3.3.) décrit les différents essais sélectionnés et leurs principaux résultats. Le chapitre d'après (3.4) correspond à la revue de littérature publiée. Etant donné la grande variabilité méthodologique des essais, nous avons élaboré une grille d'évaluation de la qualité méthodologique basée sur des indicateurs pertinents et applicables dans le contexte d'essai clinique de ce type¹¹⁸⁻¹¹⁹. Un score allant de 0 à 7 a ainsi permis de discriminer les études de bonne qualité méthodologique des études de mauvaise qualité dans notre revue de littérature.

3.3 Etat des connaissances du case management sur les critères cliniques

La recherche bibliographique a abouti à la sélection de 12 essais contrôlés randomisés.

Le premier essai randomisé avec groupe contrôle est celui de Mohide et al. publié en 1990¹²⁰. Les dyades malades / aidants étaient recrutées via les cabinets de médecine générale, services sociaux, gériatres...et bénéficiaient soit du programme (n= 30), soit d'un suivi usuel (n= 30). Le programme était basé sur l'intervention d'infirmières case managers qui intervenaient au domicile (visites hebdomadaires prévues initialement) et principalement auprès des aidants ; l'infirmière contactait fréquemment le médecin généraliste pour l'informer de l'évolution de la situation. L'intervention comprenait également du répit à domicile pour les aidants 4 heures par semaine. Enfin, les aidants et autres membres de la famille étaient encouragés à participer à des groupes de soutien mensuels. Les aidants du groupe contrôle ne bénéficiaient d'aucun suivi particulier hors prise en charge usuelle. Après 6 mois d'intervention, aucune différence n'était observée entre les groupes en termes de dépression ou d'anxiété de l'aidant (critères principaux de jugement). Les analyses étaient réalisées sur les aidants ayant complété le suivi à 6 mois à savoir 42 personnes sur les 60 randomisées initialement. Les auteurs attribuent en partie l'inefficacité de l'intervention au stade trop avancé des malades sélectionnés (le MMSE moyen à l'inclusion était très bas, entre 11 dans le groupe contrôle et 13 dans le groupe intervention).

Le deuxième essai publié est celui de Weinberger et al. en 1993¹²¹. Les auteurs ont comparé 193 sujets bénéficiant de l'intervention d'un case manager (travailleur social) avec 71 sujets n'ayant pas eu d'intervention. L'inclusion dans l'étude était réalisée par un staff spécialisé

d'une Consultation Mémoire. Il s'agissait d'un case manager proposé systématiquement dès le diagnostic. Le case manager agissait essentiellement par information et soutien à l'aidant principal : bilan initial puis informations régulières par téléphone ou par contact direct. Un guide de recommandations était établi auquel se référait le travailleur social. Le critère principal de jugement était le recours aux soins. Après six mois de suivi, le recours aux soins des aidants et des malades ne différait pas entre les groupes. Il n'y avait de plus aucun impact en termes d'utilisation de services sociaux (repas à domicile, accueil de jour, aide ménagère....). L'intervention était très légère (une évaluation initiale et un contact téléphonique dans la semaine suivant l'évaluation), précoce (dès le diagnostic, quand le besoin d'assistance n'est pas systématiquement nécessaire) et courte (seulement 6 mois alors qu'elle était initialement prévue pour 18 mois). Enfin, le choix des indicateurs d'impact n'était certainement pas pertinent ¹⁰⁷. En effet, l'impact d'une intervention sur le recours aux soins du malade ou de son aidant est la conséquence d'une amélioration de nombreuses variables intermédiaires comme l'application des recommandations, la couverture des besoins initiaux, l'amélioration ou la stabilisation de l'état fonctionnel du malade, des troubles psycho-comportementaux, du stress ou de l'état dépressif de l'aidant....). Mesurer l'impact d'une intervention préventive dans un délai aussi court sur des indicateurs de consommation de soins ou de services ne paraît pas approprié.

En 1999, Newcomer et al. ont publié les résultats du programme Medicare Alzheimer's Disease Demonstration and Evaluation (MADDE) dans le cadre du système Medicare. Les patients étaient sélectionnés à partir de la base de données Medicare avec un certificat de diagnostic de démence établi par le médecin traitant ¹²²⁻¹²⁶. Les auteurs ont comparé l'évolution de 4151 sujets du groupe intervention avec 3944 sujets « contrôle » sur huit sites. Les case manager étaient des travailleurs sociaux ou des infirmières (selon le modèle testé). Ils agissaient par contact téléphonique ou visite à domicile de fréquence variable et proposaient un plan d'aide et de soin avec financement planifié (dont le montant variait selon le modèle). La charge de patients par case manager variait également selon le modèle : 40 par case manager pour le modèle où le case manager était une infirmière et 100 par case manager pour le modèle où le case manager était un travailleur social. Le suivi total était de trois ans. Le critère de jugement principal était la dépression de l'aidant. Cette dernière était très légèrement améliorée dans le groupe intervention mais sans signification clinique, tout comme le fardeau de l'aidant. Par ailleurs, l'accès aux services était amélioré mais pas l'institutionnalisation des patients dans le groupe intervention. Le stade avancé de la

pathologie (MMSE moyen = 14) et l'intégration très parcellaire du dispositif peuvent expliquer l'absence de résultats majeurs du programme, aucune collaboration n'étant formalisée avec d'autres professionnels en particulier les médecins généralistes.

En 2000, Chu et al. ont rapporté les résultats d'un essai mené au Canada auprès de malades d'Alzheimer aux stades débutants ¹²⁷ recrutés dans des cliniques gériatriques ou par les médecins généralistes, plutôt à un stade précoce (MMSE moyen = 23). Soixante-quinze dyades étaient randomisées dans le groupe contrôle (n = 38) et dans le groupe intervention (n = 37). Les participants du groupe contrôle recevaient des informations sur les ressources communautaires et pouvaient bénéficier, sous réserve d'éligibilité, d'un programme de maintien à domicile tout en restant dans le groupe contrôle. Le programme de l'intervention s'apparente à un modèle d'intégration complète des services avec à la fois une prestation de case management effectuée par une infirmière ainsi que des soins infirmiers, de la thérapie respiratoire, du répit, des aides ménagères disponibles selon les besoins.... L'infirmière case manager intervenait principalement par téléphone tous les mois, plus souvent selon les besoins, mais aussi à domicile. L'intervention a duré 18 mois. Le critère de jugement principal était le fardeau de l'aidant. A six mois, les aidants du groupe intervention ont rapporté une minoration du fardeau (sur un sous échantillon) mais l'effet disparaissait par la suite. L'intervention n'a pas eu d'impact sur la cognition, les problèmes comportementaux ou les symptômes dépressifs des malades. La petite taille des échantillons ainsi que la qualité du groupe contrôle limitent fortement la pertinence de cet essai.

En 2001, Wright et al. rapportent les résultats d'un programme mené auprès de malades d'Alzheimer hospitalisés initialement pour agitation et dès leur sortie d'une unité de psychogériatrie ¹²⁸. Les aidants étaient randomisés dans un groupe intervention (n = 68) ou dans un groupe contrôle (n = 25). Des infirmières spécialisées en psychiatrie ou gérontologie intervenaient trois fois au domicile puis un suivi téléphonique était prévu six et douze mois après la sortie de l'hôpital. Le focus était fait sur les troubles du comportement du malade et son observance médicamenteuse. L'infirmière pouvait contacter le médecin généraliste en cas de besoin. Elle informait également les aidants des services disponibles et avait un rôle de soutien émotionnel. Le groupe contrôle ne bénéficiait d'aucune prise en charge particulière. La collection des données effectuée par téléphone à six mois et un an était menée par la même infirmière intervenant dans le groupe intervention. Aucun impact n'a été mesuré à un an sur l'agitation du patient (critère de jugement principal), le stress, les symptômes dépressifs et la

santé physique des aidants. Les auteurs mentionnaient en discussion que des aidants du groupe contrôle avaient envoyé des courriers remerciant l'infirmière pour son soutien, suggérant ainsi que cette intervention minimale en sus de la prise en charge usuelle aurait pu biaiser la mesure de l'efficacité de l'intervention.

Toujours en 2001, Eloniemi-Sulkava et al.¹²⁹ ont publié les résultats d'un essai mené en Finlande. Les patients du groupe intervention (n = 53) ont bénéficié d'un suivi intensif par une infirmière case manager pendant deux ans. Les patients inclus nécessitaient une aide régulière pour vivre à domicile. L'infirmière évaluait, planifiait et surveillait les situations des couples patients-aidants. La fréquence des contacts variait d'un appel mensuel à cinq appels par jour en fonction de la situation. Des sessions annuelles d'éducation étaient prévues par petits groupes et pendant plusieurs jours. Une évaluation médicale et psychologique du patient était menée à ces occasions. A chaque session, le plan d'aide était réévalué puis coordonné par la case manager. Le groupe contrôle (n = 47) ne bénéficiait d'aucun suivi particulier. Le critère de jugement principal était le délai avant l'institutionnalisation. Après deux ans de suivi, la même proportion de patients selon les groupes était institutionnalisée. Le délai médian avant institutionnalisation était significativement plus long dans le groupe intervention (473 jours versus 240 jours, p = 0,02). L'intervention n'avait aucun effet sur la mortalité. Les résultats de cet essai sont encourageants et montrent un impact sur de petits échantillons et un délai relativement court. Cette intervention très dense et très complète apparaît efficace pour maintenir à leur domicile des patients à un stade déjà avancé (MMSE moyen = 14-15) et dépendants.

En 2004, Clark et al. ont publié les résultats d'un essai randomisé contrôlé faisant intervenir par téléphone un travailleur social qui évaluait les besoins des patients et des aidants et les mettait en lien avec les services disponibles. Les contacts pouvaient être journaliers lors des périodes de crise. Le groupe contrôle ne bénéficiait d'aucun suivi particulier. Les patients étaient sélectionnés s'ils avaient une maladie d'Alzheimer diagnostiquée rapportée sur les bases de données de Kaiser Permanente. A 1 an, les patients du groupe intervention se sentaient moins isolés et mieux à même pour faire face aux difficultés (critère de jugement principal). L'intervention n'était pas efficace sur leurs symptômes dépressifs. Les faiblesses méthodologiques (forte attrition à un an, petits échantillons) limitent fortement l'intérêt de l'étude.

En 2006, Callahan et al. ont publié l'essai le plus convaincant de case management ¹³⁰. A partir de centres de médecine primaire randomisés, les auteurs ont comparé 84 sujets avec CM et 69 sujets contrôles. L'inclusion était réalisée par le médecin généraliste, les sujets présentaient une maladie d'Alzheimer possible ou probable (globalement à un stade modéré, MMSE moyen = 18). Les case managers étaient des infirmières expérimentées et intervenaient au cabinet médical et par téléphone. Des réunions étaient organisées chaque semaine avec les infirmières case managers et une équipe de soignants (gériatre, psychiatre et psychologue) pour évaluer l'adhésion aux recommandations. L'intervention était basée sur un protocole clinique conçu pour l'essai. Après 18 mois de suivi, les sujets du groupe intervention avaient significativement moins de troubles du comportement que le groupe contrôle (jugés sur le score à la NPI, critère de jugement principal). L'état de santé de l'aidant était meilleur dans le groupe intervention. Il n'y avait pas de modification sur le fonctionnement cognitif (mesuré par la version téléphonique adaptée du MMSE), les activités de la vie quotidienne, la dépression chez les patients. Pas d'impact non plus sur la mortalité, l'hospitalisation et l'institutionnalisation des patients ce qui n'est pas étonnant car l'évaluation était menée à seulement 18 mois.

Toujours en 2006, Vickrey et al. ^{80, 131} ont comparé 238 sujets avec case managers et formation du médecin généraliste à 170 sujets contrôles. Les malades étaient diagnostiqués en moyenne depuis 2,7 ans. Les case managers étaient des travailleurs sociaux ayant reçu une formation spécifique. Ils intervenaient par téléphone ou à domicile à partir d'une grille de recommandations. Après 18 mois de suivi, l'adhésion aux recommandations des guides de bonnes pratiques était meilleure dans le groupe intervention (critère de jugement principal), de même que la qualité de vie du malade et l'appréciation de la qualité de la prise en charge. Enfin, les personnes du groupe intervention profitaient plus des services d'aide et des programmes de l'association Alzheimer, plus d'aidants rapportaient avoir l'aide nécessaire pour faire face aux problèmes de leurs proches malades. La qualité de vie des aidants n'était cependant pas améliorée par l'intervention.

En 2006 encore, Mittelman et al. ¹³² ont rapporté les résultats d'un essai prolongé faisant suite aux premiers résultats publiés en 1996 ¹³³. L'intervention ne correspondait pas strictement aux modèles précédents de case management. En effet, la prise en charge reposait à la fois sur des sessions de psychoéducation (en groupe et individuellement) des aidants (qui étaient systématiquement les conjoints), d'une participation à des groupes de soutien (le fait

d'accepter de participer chaque semaine à ces groupes était un des critères d'inclusion, néanmoins, tous les aidants du groupe intervention n'y ont pas assisté, 58 % des aidants du groupe intervention y ont participé la première année). Le programme prévoyait également un soutien téléphonique par un "counsellor" qui était soit psychologue soit travailleur social. Si ce "counsellor" ne remplissait pas les fonctions « classiques » du case manager à savoir l'évaluation, la planification et un monitoring régulier de la situation, il était disponible à n'importe quel moment et tout au long du suivi pour informer les aidants et les conseiller sur les services et aides disponibles ; ses services étaient très appréciés et très régulièrement sollicités par les aidants. Les auteurs ont comparé l'évolution de 203 sujets dans le groupe intervention et 203 sujets dans le groupe contrôle. Après un suivi de dix ans, les résultats sont assez impressionnants. Outre un impact très important sur l'institutionnalisation (critère de jugement principal rapporté dans notre revue de littérature ¹¹⁷), les états dépressifs des aidants étaient moins fréquents dans le groupe intervention et l'appréciation de la qualité de la prise en charge était améliorée ¹³⁴⁻¹³⁵. Les premiers résultats publiés en 1996 (sur un échantillon plus restreint et un horizon temporel plus court) démontraient que l'intervention était particulièrement efficace pour retarder l'institutionnalisation des déments à des stades légers et modérés mais pas aux stades sévères ou très sévères ¹³³.

En 2008, Chien et al. ont présenté les résultats d'un essai se déroulant à Hong Kong incluant 44 dyades dans chaque groupe intervention et contrôle et recrutées dans des centres de soins spécialisés dans la prise en charge de la démence ⁸¹. Les patients étaient recrutés plutôt à des stades modérés (MMSE moyen = 17,5). Le programme était fondé sur l'intervention assez fréquente d'une infirmière case manager à domicile et des sessions de psychoéducation sur six mois. Le programme éducatif était inspiré en partie du programme développé pour l'essai Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH 2) ¹³⁶. Les aidants du groupe contrôle bénéficiaient de sessions mensuelles d'éducation afin de « conserver » leur intérêt d'après les auteurs. A un an (six mois après la fin de l'intervention), le fardeau de l'aidant et les symptômes neuropsychiatriques (critère de jugement principal) des patients étaient diminués dans le groupe intervention. La qualité de vie des aidants était également améliorée.

Enfin, en 2009 Brodaty et al. ¹³⁷ ont répliqué le programme de Mittelman et al. sur trois pays (Etats Unis, Grande Bretagne, Australie) auprès de conjoints de malades d'Alzheimer traités par Donepezil. L'intervention a duré deux ans et les personnes étaient suivies en moyenne

pendant 8,5 ans. L'intervention était basée autour de cinq sessions d'éducation dans les trois premiers mois après inclusion ainsi qu'un conseil téléphonique sur demande par un psychologue ou travailleur social. Cent cinquante cinq couples ont été inclus (79 dans le groupe intervention et 76 dans le groupe contrôle). Au niveau global, l'intervention n'a pas eu d'effet sur le critère de jugement principal qui était l'institutionnalisation (délai avant institutionnalisation et le taux d'institutionnalisation). L'intervention était néanmoins efficace en Australie au niveau du taux d'institutionnalisation (13/26 sujets restent à domicile dans le groupe intervention versus 6/26 dans le groupe contrôle, $p = 0,04$) mais pas au Royaume Uni et aux États-Unis. L'intervention n'avait pas d'impact sur la survie des patients. Les auteurs discutent précisément l'absence globale d'efficacité de l'intervention. Il apparaît que l'indicateur institutionnalisation est à la fois système et culture dépendant, un même programme peut ainsi avoir des effets très différents selon les pays. Par ailleurs, en Australie, le conseiller se déplaçait au domicile en plus du soutien téléphonique contrairement à ce qui était pratiqué aux États-Unis et au Royaume Uni. En raison de la taille très restreinte des échantillons et des très nombreuses différences entre pays (culture, accès aux soins, remboursement des médicaments...), il apparaît très délicat de trancher sur la raison de cette différence d'efficacité entre pays.

3.4 Etat des connaissances du case management sur les critères économiques (Article 2)¹¹⁷

DEMENTIA CASE MANAGEMENT EFFECTIVENESS ON HEALTH CARE COSTS AND RESOURCE UTILIZATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

C. PIMOUGUET^{1,2}, T. LAVAUD^{2,3}, J.F. DARTIGUES^{1,2,4}, C. HELMER^{1,2}

1. INSERM, U897, Bordeaux, F-33076 France; 2. Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, F-33076 France; 3. Université Paris IX Dauphine, Paris, F-75775 France; 4. CHU de Bordeaux, Bordeaux, F-33076 FRANCE. Corresponding author: Clément Pimouguet, INSERM, U 897; Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cedex, France, tel: (33) 5 57 57 56 44, fax: (33) 5 57 57 14 86, E-mail: clement.pimouguet@isped.u-bordeaux2.fr

Abstract: The growing number of dementia patients leads to both policy, economic and health organization constraints. Many healthcare systems have developed case management programs in order to optimize dementia patients and caregivers care and services delivery. Nevertheless, to what extent case management programs can lead to an improvement of care and expenditures savings is not known. Thus, the objective of this paper was to analyse the efficacy of case management programs on health care cost, institutionalization and hospitalization. A systematic review of randomized controlled trials was therefore conducted of the databases MEDLINE and SCOPUS up to September 2009. Included were English language randomized controlled trials of case management for community dwelling dementia patients and their caregivers evaluating costs, institutionalization and hospitalization. An evaluation of the methodological quality was performed. Thirteen relevant studies concerning 12 trials were identified and included. None of the 7 low quality studies reported positive impact of case management on the outcomes of interest. Among the 6 good quality studies, 4 reported positive impact on institutionalization delay, institutionalization length or nursing home admission rate. In none of the good quality studies was evidence found for savings in health care expenditures or reduction in hospitalization recourse. The weak convincing evidences from randomized trials do not allow any conclusion about the efficacy of case management for dementia patient and caregivers on costs and resource utilization. Further research should focus on determining subgroups of caregivers who could benefit the most from case management.

Key words: Case management, dementia, randomized controlled trials, economic analysis, systematic review, institutionalization, hospitalization.

Dementia is projected to be as one of the largest health and political problems during the next decades as a consequence of both the growing prevalence and the enormous economic and social costs involved in caring for patients in most developed countries (1-3). A recent review from European studies reported that the median total annual cost of dementia was 28 000 per demented person (2). Costs associated with the care of patients with dementia can be divided into formal and informal costs (4). Both types of costs are important for the economic analysis of dementia. Formal costs are defined as those for which money is exchanged for care and informal costs measure the value of resource used that do not involve an exchange of money. Informal costs constitute a major part of the economic burden with more than 60% of the total cost in some countries and may become formal costs if caregivers are no longer able to care for dementia patients at home (2, 5). Formal costs of care are higher for dementia persons compared to elderly without dementia independently of country, healthcare system or range of cost items assessed (2). Among formal costs, major parts relate to patient institutionalization (6) and hospitalization mainly because of important rate of emergency admission and prolonged hospital stays (7, 8). On account of demographic pressure and consistent deficits in care in developed countries, there is a pressing need to implement evidence based intervention to optimize medical and social care for patients and their caregivers (9-11). Interventions enabling a

better management of care recipient and enhancing caregiver coping skills should reduce costs of the disease by delaying institutionalization and avoiding non scheduled hospitalization. In the last decades, new approaches for dementia health care delivery have emerged in order to improve care, outcomes and resource allocation. Indeed, the fragmentation of dementia care services, the lack of knowledge of provider and caregiver on social support and the difficulties to coordinate health and social services contribute to increase burden of caregivers and are particularly detrimental for dementia patients (12-14). Thus, when the burden becomes too high, the only answer for caregiver is often to put the patient in hospital or in nursing home (15-18). Education, counselling and support to caregivers are a potential means to cope with caregiver's psychological exhaustion and patient's behavioural crisis. Case Management (CM) which is a multicomposite intervention aiming to let a better self empowerment and to ensure patients' access to essential resources seems to be an attractive perspective in order to improve dementia care and to reduce costs. Thus, the objective of this paper was to review evidence of case management efficacy on care costs, hospitalization and institutionalization, in order to assist clinicians and policy makers in the implementation of case management programs.

DEMENTIA CASE MANAGEMENT EFFECTIVENESS ON HEALTH CARE COSTS AND RESOURCE UTILIZATION

Methods

Case Management definition

The Case Management Society of America (CMSA) describes case management as “a collaborative process of assessment, planning, facilitation, and advocacy for options and services to meet an individual’s health need through communication and available resources to promote quality cost-effective outcomes” (19). Because the intervention area of the case manager in the scientific literature is not fixed, from interventions restricting to link individuals’ needs to community resources (20) to more global interventions including health assessment, services needs evaluation and care and social coordination (21) or guideline based care management (22), we had to define a conceptual model to include all relevant studies.

Based on the CMSA definition and literature review, the authors defined dementia case management as any intervention involving interaction between a case manager and patient-caregiver dyads and providing continuity and advocacy over time, support, information about community services, care and disease evolution, financial and legal advices. The case manager could also reduce fragmentation among services, monitor medication to avoid adverse reaction and give advice on behavioural management strategies tailored to needs of patients and families.

Identification of the relevant studies

This review considered intervention targeting caregiver and/or patients with dementia of any type or memory loss who lived in the community whatever their age and sex.

The search strategy was broad because the characteristics used to describe the concept of case management are multiple. The scientific literature was searched on September 2009 in the MEDLINE database of the library of medicine (started in 1966) and SCOPUS. Key word search criteria combined condition (dementia, Alzheimer, Lewy body and vascular disease), case management intervention (case management, patient care management, managed care programs, counselling) and outcome (economic, cost evaluation, hospitalization, institutionalization and nursing home). Titles of articles and abstracts extracted by the search were reviewed for relevance, and if potentially relevant the full-text article was retrieved. We also scrutinized the reference lists of all included articles, meta-analyses or reviews concerning our topic.

Selection criteria for review

Our systematic review included peer reviewed English-language studies that tested randomized controlled trials (RCT) of case management for community dwelling patients/caregivers dyads. Studies had to provide one or more outcomes of interest preselected:

- Informal costs (monetary valorisation of time spent caregiving)

- Cost analysis, cost-benefit, cost-utility, cost-effectiveness analyses
- Patient hospitalization rate or length of stays
- Patient emergency rate
- Rate of patient institutionalization, length of delay until institutionalization or time spent in nursing home

Studies focusing exclusively on psychoeducation, behavioural therapy or respite care were excluded. When these interventions were coupled with case management, studies were relevant for inclusion.

Quality assessment

The methodological quality of each included study was assessed independently by two authors because variability in the quality of included studies accounts for as much variability in the results as intervention characteristics (23). Based on the Cochrane Library recommendations and on multiple sources (24-26) studies were assessed and rated for the validity of their design and conduct (table 1).

Table 1
Criteria for rating methodological quality of studies

Quality aspects	Score
Quality control	1 = Intervention standardized by manual, care guidelines, published trials 0 = No standardization of intervention specified
Groups comparability	1 = Comparability between the control and treatment groups at entry on main variables 0 = No comparability between groups at entry on main variables
Follow up rate	2= 85%-100% follow-ups complete 1= 70%-84.9% follow-ups complete 0= <70% follow ups complete
Dropouts	1= Dropouts are clearly enumerated and/or compared with those completed cases on baseline 0= Dropouts are not reported
Blinding assessor	1= Assessment conducted by independent interviewers blind to group or objective outcomes 0= No blinding assessment
Analyses	1= Intention to treat analysis performed 0= No intention to treat analysis
Good quality studies	≥ 5
Weak quality studies	<5

Results

Study selection

The computerized indexed search resulted in 93 references and we found 4 relevant studies by hand search seeking studies references lists (21, 27-29). The main reasons for the exclusion of studies were: 1) the intervention did not correspond to our case management definition, 2) there were no outcomes of interest, 3) the study did not present an appropriate design. After exclusion of the irrelevant studies, our review was performed on 13 studies concerning 12 trials.

Table 2
Characteristics of the selected studies

Study	Follow-up length	Intervention length	Setting recruitment	Main clinical criteria inclusion	Number of subjects randomized
Mohide et al (29), 1990	6 months	6 months	Family physicians, geriatricians, community health services, social services, self-referrals	Diagnosis of primary dementia degenerative, multi-infarct or mixed	30 : intervention group 30 : control group
Weinberger et al (27), 1993	6 months	6 months	Memory disorders clinic	Possible or probable Alzheimer's Disease	193 : intervention group 71 : control group
Newcomer et al (20), 1999	3 years	3 years	Physician referral and self referral	Diagnostic of Alzheimer's Disease or vascular dementia	4151 : intervention group 3944 : control group
Miller et al (38), 1999 Chu et al (28), 2000	As above 18 months	As above 18 months	As above Geriatric clinics	As above Possible diagnosis of early stage Alzheimer's Disease	As above 37 : intervention group 38 : control group
Eloniemi-Sulkava et al (21), 2001	2 years	2 years	Home care institution	Dementing disease and requiring regular care	53 : intervention group 47 : control group
Wright et al (30), 2001	1 year	1 year	Behavioural intensive care unit	Alzheimer's Disease	68 : intervention group 25 : control group
Clark et al (35), 2004	1 year	1 year	Kaiser Permanente beneficiaries	Specific diagnosis of dementia or a symptom code indicating memory loss	NA
Callahan et al (31), 2006	18 months	1 year	Primary care practices	Alzheimer's Disease	84 : intervention group 69 : control group
Mittelman et al (32), 2006	17 years	Unlimited time	Alzheimer's Association, private physicians, other study participants, community agencies	Alzheimer's Disease	203 : intervention group 203 : control group
Chien et al (33), 2008	1 year	6 months	Dementia center	Alzheimer's Disease	44 : intervention group 44 : control group
Duru et al (36), 2009	18 months	18 months	Primary care practices	Occurrence of a dementia diagnosis code during the previous year	238 : intervention group 170 : control group
Brody et al (34), 2009	8.5 years	2 years	Research clinics in Australia, United Kingdom and United States	Alzheimer's Disease	79 : intervention group 76 : control group

NA: Not available

Characteristics of the studies included

Of the 12 trials, the follow-up period and the intervention length ranged from 6 months to more than 8 years (table 2). Six trials were rated as good quality and 6 trials were rated as weak quality. Although the populations of all studies consisted of community dwelling subjects, the recruitment took place in hospital, clinic services, primary care practice, Alzheimer association, home care institution or community agencies. In one trial, the selected patients were hospitalized and the intervention began at their discharge (30). In most studies, the severity of dementia at baseline varied from mild to severe and the mean caregiving duration reported in 2 studies varied from 36.5 months (27) to 72.4 months (29).

Case management intervention

In all trials, the case manager assessed and prioritized patient or caregiver needs. Moreover, common components in most trials were provision of caregiver's education and referrals to community resources. Case management could also include health care assessment. In a few trials, case management was provided in combination with respite care, self empowerment by behavioural therapy or behavioural problems management (30-34). The case manager was either a nurse (20, 21, 29-31, 33) or a social worker (20, 27, 28, 32, 35, 36). Brody et al reported an intervention based on three countries and involving both psychologists (in Australia) and social workers (in United States and United Kingdom) (34). In 9 studies (27-36), the case manager stepped in multidisciplinary team and in 2 studies the

case manager acted independently (20) or in collaboration with a physician (21). Trials with a long duration intervention (2 years or more) were rare (20, 21, 32, 34).

Economic evaluation

Three of the selected CM programs provided economic analyses and were only costs evaluations (20, 27, 36). None of them provided evidence of a cost reduction in favour of intervention groups (table 3). According our methodological quality scale, two studies were rated as weak quality studies (20, 27) and one as good quality (36). Newcomer et al reported on the MADDE program which incorporated a case manager intervention (nurse or social worker) planning and coordinating community services (20). The intervention caregivers had also access to a special benefit allowing reimbursement of a part of community care services. Two models were tested, the model A with a nurse case manager (person ratio 1:30) and a high per month reimbursement cap per person and the model B with a social worker case manager (person ratio 1:100) and a lower per month reimbursement cap per person. After 3 years, the savings (Medicare part A and part B expenditures) did not compensate the case management program costs. There was also no significant difference between model A and B and for each year separately. The study reported by Weinberger et al examined the effect of a 6-month CM intervention by a social worker (27). The case manager attempted to implement an individualized service plan and resolve barriers to service utilization. There was no difference in health patient

DEMENTIA CASE MANAGEMENT EFFECTIVENESS ON HEALTH CARE COSTS AND RESOURCE UTILIZATION

Table 3
Intervention characteristics and main outcomes of the selected studies

Study	Intervention	Quality scores	Economic evaluation	Institutionalization	Hospitalization
Mohide et al, 1990	A nurse made health assessment, consulted caregiver's family physicians. A weekly respite at home was organized.	Standardized intervention: 0 Comparable groups: 0 Follow up rate: 1 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 1 Total score: 4		No difference in both institutionalization rate and delay	
Weinberger et al, 1993	A social worker attempted to implement an individualized service plan, reinforced, assessed compliance with the service plan and attempted to resolve barriers to service utilization	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 0 Follow up rate: 1 Enumerated dropouts: 0 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 0 Total score: 2	No difference in total patient expenditures (formal and informal costs)	No difference in institutionalization rate	No difference in both emergency visits and hospital days
Newcomer et al, 1999	A nurse (model A) or social worker (model B) linked caregivers with appropriate and acceptable community based formal services, provided psychological support to caregiver, insured that the monthly per-client costs were not exceeded	Standardized intervention: 0 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 0 Total score: 4	No difference all sites combined and for model A and B separately over 3 years and for each year separately		
Miller et al, 1999	As above	As above		No difference in both institutionalization rate and delay all sites combined and for model A and model B separately	
Chu et al, 2000	A social worker provided education, referrals, to community resources, ongoing monitoring, supportive counselling, caregiving skill training in combination with occupational therapy, physical therapy, nursing care, respiratory therapy, in home respite, out of home respite if necessary	Standardized intervention: 0 Comparable groups: 1 Follow up rate: 1 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 0 Total score: 3		No difference in home stays length	
Eloniemi-Sulkava et al, 2001	A nurse provided systematic counselling, arrange social and health care services. Dyads could participate to annual courses with medical check up, psychological assessment, therapeutic group meetings, mental and social stimulation	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 1 Total score: 7		No difference in nursing home admission rate over 2 years; significant institutionalization delay in favour intervention patient group (473 days vs 240 days, p=0.02)	
Wright et al, 2001	A nurse identified troublesome behaviours in care recipient, monitored medication and provided supportive counselling to caregivers, referral to home health agencies, and support groups	Standardized intervention: 0 Comparable groups: 1 Follow up rate: 1 Enumerated dropouts: 0 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 0 Total score: 2		No difference in institutionalization rate and number of days at home	
Clark et al, 2004	A social worker identified problems, developed strategies for using personal, family and community resources	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 0 Follow up rate: 0 Enumerated dropouts: 0 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 0 Total score: 2			No difference in both hospital admissions and emergency visits rates
Callahan et al, 2006	A nurse provided education on communication skills, caregiver coping skills, patients behaviour symptoms management, legal and financial advice. Dyads were invited to participate in voluntary group session	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 1 Total score: 7		No difference in institutionalization rate at 12 and 18 months	No difference in both hospitalization rate and mean hospital days at 12 and 18 months
Mittelman et al, 2006	A social worker provided resource information, referrals for auxiliary help, financial planning, management of patient behaviour problems. Caregivers were encouraged to join support groups	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 0 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 1 Total score: 5		Significant reduction in institutionalization rate (28.3%, p=0.025) and institutionalization delay (557 days) in favour intervention group	
Chien et al, 2008	A nurse provided orientation to dementia care, community support resources, family role and strength rebuilding, review of program and evaluation	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 1 Total score: 7		Significant reduction in institutionalization rate at 6 and 12 months (p<0.01) and length of institutionalization (p<0.001) in favour intervention group	
Duru et al, 2009	A social worker prioritized problems, taught problem solving, skills, initiated care plan action and send a problem list and recommendations to primary care physician. Primary care provider session education was proposed	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 0 Intention to treat analysis: 1 Total score: 6	No difference in health care and caregiving service costs whatever the perspective considered (even if nursing home costs were excluded)	No difference in nursing home stays	No difference in both hospitalization length and emergency visits
Brodsky et al, 2009	A counsellor (psychologist or social worker) provided education disease, helped in understanding how to manage patient behaviour through individual and family sessions and telephone counselling (and/or face to face) on demand	Standardized intervention: 1 Comparable groups: 1 Follow up rate: 2 Enumerated dropouts: 1 Blinding assessor: 1 Intention to treat analysis: 0 Total score: 6		No difference in institutionalization length for all three countries pooled. Significant reduction in institutionalization rate in Australia in favour intervention group	

expenditures between control and intervention groups. At last, Duru et al (quality score = 6) performed a 18-month care management program for primary care of dementia which aimed to improve adherence to dementia guidelines (36). The case manager assessed caregiver's problems, initiate a care plan and inform the patient's primary care physician. The follow-up was ongoing with frequency based on need and reassessment every 6 months. Despite a better quality of care and an improved patient quality of life (22), the intervention did not demonstrate any cost offset for both payer and societal perspective and even excluding nursing home related costs.

Institutionalization

Eleven trials reported on nursing home admissions. Six were rated as good quality studies (21, 31-34, 36) and four of them reported positive trend on institutionalization (21, 32-34).

Among good quality studies, Eloniemi-Sulkava et al (quality score =7) investigated a 2-year program that consisted of systematic, comprehensive support by a nurse who addressed health problems of the care recipient and caregiver, behavioural symptoms of the patient and coordinated social and health services. Educational courses were offered annually. After 2 years of follow-up, a longer median time until institutionalization was reported in the intervention group (473 vs 240 days, $p=0.02$) for the 31 patients (17 intervention patients and 14 control patients) (37). Nevertheless, there was no difference in institutionalization rate (21). The New York University (NYU) study (quality score = 5) investigated an intensive counselling and support intervention (32). The authors compared a CM group including telephone counselling by social workers, encouragement of weekly support group participation and individual and family counselling sessions within the first 4 months to a control group receiving care as usual. The results showed an important reduction in nursing home placement rate of 28.3% ($p=0.025$) and a considerable institutionalization delay of 557 days compared to control patients. The authors estimated the saving per patient of about 90 000\$ for a 1.5 years delay. The extension of time in the community did not come at the expense of the caregiver health and burden. Indeed, the intervention group caregivers had greater satisfaction with social support and a decrease in symptoms of depression in comparison with the control caregivers. A third good quality study (quality score = 7) demonstrated that CM program could be effective in delaying nursing home admission. Chien et al reported a 12-month CM program with 12 education sessions and frequent home visits by a nurse case manager (33). At 6 and 12 months, significant reductions were found in frequency and length of institutionalization. Callahan et al (quality score =7) conducted a 12-month collaborative care management program (31). Dementia patients in intervention group were recommended with cholinesterase inhibitor and received education from a geriatric nurse. Primary care physicians of both control and intervention patients received the results of the initial

diagnostic assessment. At 12 and 18 months, no difference in nursing home rate was detected. The effect of counselling spouse of patients with Alzheimer's disease taking Donepezil was studied by Brodaty et al (quality score=6) (34). They compared across patients living in United States, United Kingdom and Australia and treated by Donepezil the effectiveness of a structured intervention which involved five counselling sessions (two individual counselling sessions and three family counselling sessions) within three months of enrolment and counselling by phone for up to two years. The intervention was based on the NYU program (32). There was no difference in institutionalization delay when data from the 3 countries were pooled. Nevertheless, in the small Australian sample, significantly fewer patients in the intervention group were admitted in nursing home at the end of the 8.5 years follow-up (23% vs 50%, $p<0.05$). At last, Duru et al did not demonstrate any impact of CM on nursing home stays (36).

Concerning the weak quality studies, none reported positive effect on institutionalization rate (27, 29, 30, 38) or delay (28-30, 38). Mohide et al (quality score = 3) experimented a nurse CM program combined with a four hour block of scheduled weekly in home respite (29). A nurse made health assessments of caregivers and could consult their primary physician. After a 6-month follow-up, no difference was detected in institutionalization rate and delay between intervention and control groups. Another trial by Chu et al (quality score = 3) combined CM with occupational therapy, physiotherapy, nursing care, respiratory therapy, in home respite and out of home respite if necessary for 18 months (28). This multicomposite intervention did not provide any effect on home stays length between groups. At last, Wright et al implemented a nurse CM for caregiver and dementia patients after discharge from a psychiatric unit (30). A clinical nurse specialist provided strategies for patients behaviour problems, monitored the medication and offered supportive counselling to caregivers. This study showed no significant effect on institutionalization rate and delay. Nevertheless, the percentage of patients at home at 12 months was higher for the intervention group than the control group (61% vs 56%, $p<0.05$) because of a higher mortality rate in control group.

Hospitalization

Four RCT reported data on hospitalization rate (31, 35), length (27, 31, 36) or emergency visits (27, 35, 36). Half had a low quality rating. Among them, Clark et al (quality score =2) examined the effectiveness of a care consultation providing CM for patients with a diagnosis of dementia or a symptom code indicating memory loss (35). Over a 12-month period, a social worker identified problems, developed strategies for using personal, family and community resources. Control group patients and caregivers received care as usual. No significant effect on hospitalization rate or emergency visits was found. In none of the other 3 studies, previously described, was evidence found for positive impact favouring CM group.

DEMENTIA CASE MANAGEMENT EFFECTIVENESS ON HEALTH CARE COSTS AND RESOURCE UTILIZATION

Discussion

Our extensive literature search resulted in 12 RCT that examined the effects of CM for dementia patients living in the community and their caregivers on service use and costs. Drawing conclusion on CM effectiveness is hampered by the limited number and varying quality of the available studies. In addition, many studies lacked sufficient power due to low sample sizes or short follow-up period; indeed, hospitalizations and institutionalization are not very frequent and high sample sizes with quite long follow-up are required to demonstrate an efficacy. Nevertheless, evidence of effectiveness on the interest outcomes was provided in most of the good quality studies selected. Besides the methodological quality variability which could lead to variability in outcomes, others characteristics seemed as much important: intervention and follow-up length, dementia severity or caregiving duration and health care organization specificities.

Concerning the follow-up length, Mittelman et al demonstrated alongside a 17-year trial that the intervention could postpone nursing home admission of about 1.5 years and decrease institutionalization rate of about 28% (32). This finding outlined the importance of a substantial follow-up length in capturing the effects on institutionalization and thus dementia cost. Moreover, long interventions seem necessary to implement a care plan, assess barriers to implementation and optimize coordination between care providers and community services (39). Indeed, the 3 trials with good quality rating, follow-up and intervention length of at least 2 years, reported positive impacts on institutionalization delay (32, 37) or nursing home admission (32, 34). Nevertheless, whatever the impact demonstrated in randomized trials, efficacy of case management is strongly dependant of health care systems, usual care coordination and density of both social services and medical providers. Thus, integration of a case management program in a specific health care system is primordial and should be evaluated before to broadcast it in an area.

Another factor which seems to affect the intervention effectiveness is its population target. Two RCT showed that more cognitively impaired patients seem to benefit the most from CM by postponing institutionalization but the samples were too small to conclude (21, 28). Moreover the heterogeneity in caregiving duration could have affected the intervention impact, but most studies did not report this information.

Despite a large panel of community services available in most industrialized countries, a high proportion of dementia patient caregivers have unmet needs concerning support services because of unawareness or dissatisfaction (40-42). In this direction, the interest of an intervention such as CM which aims to link social and health services to caregivers could be a relevant issue. Indeed, in the MADDE demonstration, early community services utilization seemed to delay institutionalization (43). However, its effectiveness appears to

be strongly correlated to local resources and financial affordability of them which differ between areas, countries and health care organization. So the variability in outcomes could also be explained by the local health and service specificities.

Several important research gaps were identified in this review. One of the most pressing needs is to define which population could benefit the most of CM. Is it necessary to implement a preventive CM focusing on counselling and education for every diagnosed dementia cases or a more intensive intervention focused on severely demented subjects? Because the latter are at higher risk of hospitalizations and institutionalizations, demonstration of the efficacy of CM in this population is probably easier, requiring smaller sample size; yet, efficacy in less severe populations can not be ruled out. In addition, targeting too severe population, which is usually the most expensive ones, can also increase the overall care cost due to a longer survival.

The heterogeneity in setting recruitment and cases complexity could explain the non effectiveness observed in most RCT. Indeed, included caregivers do not have the same needs and expectations concerning the patient care because of many different factors (social environment, education level, degree of patient's impairment...). Thus, in trials could be included responders and non responders who are not likely to benefit from CM. Identifying these populations appears to be a new challenge for clinicians and researchers (3). Additional research questions include determining the professionals required and the optimal intensity of patient-caregiver contact. In our review, case managers were mainly nurses and social workers. Newcomer et al attempted to clarify this issue by studying two different models supported either by nurses with additional experience or training in the clinical and behavioural treatment or social workers as case managers (20). None was effective in terms of patient health care expenditures or nursing home admission. Unfortunately, MADDE was not designed to promote collaboration between the case manager and other health care practitioners in identifying and managing high-risk people. Owing to the lack of medical provider to face the growing number of dementia patients, delineate a professional profile is necessary. Moreover, as suggesting in most studies (20-22, 31) implementing a CM without a close collaboration with physicians in particular primary care physicians could not lead to any care processes enhancement and is doomed to failure. Concerning the CM intensity, insufficient intervention description hampered to clarify this issue.

Whereas cost-effectiveness studies on anti-dementia drugs are frequent, very few economic evaluations investigate non pharmacological intervention for community dwelling caregivers but some of them demonstrated a potential cost-effectiveness (44-46). Concerning a multicomposite intervention such as CM, there is a striking lack of high-quality evidence regarding economic evaluation. In addition, intervention costs are not always taking into account in this evaluation, lowering thus artificially the real costs in the

intervention group. In the selected studies only one good quality study reported the impact of a CM program with a relevant economic analysis. Duru et al did not provide any cost offset with both a societal and a payer perspective despite improved processes of care (22, 36). Nevertheless, the follow-up length should have been too short to capture intervention effects for such a steady intervention.

Issuing from this review, we can attempt some suggestions for developing high quality economic evaluations. The most appropriate method has been advanced to be the cost-utility analysis with a societal perspective based on a RCT design (47-49). Indeed, this perspective appears to be relevant for interpretation with the incorporation of both formal and informal costs. Informal caregiving covers about a third of a day's carer (50) and its growing is one of the main cause of psychological burden and patient institutionalization willingness. Nichols et al demonstrated a significant reduction of caregiving hours by a 6-month psychoeducation program through the REACH II project (46). Informal care is rarely included in economic evaluation studies because the collection of data is complex (51). However, the use of a valid instrument as the Resource Use in Dementia scale should be generalized to allow a standardized evaluation (52).

Moreover, as recommended by the National Institute of Clinical Excellence (47), a generic outcome as QALY assessed by the EQ-5D (53), is probably the most relevant concerning such an impaired population.

Conclusion

The results of our review suggest that, to date, for an economic perspective, support for dementia case management is not really grounded on well-researched facts. Even if evidence addressing large community dwelling population based CM with long follow up and high methodological quality is limited to only few evaluations (32, 34), these ones provide an encouraging way to emphasize rigorous methodological studies which aim to evaluate long-term effect of CM on cost as well as clinical effectiveness.

References

1. Comas-Herrera A, Wittenberg R, Pickard L, Knapp M. Cognitive impairment in older people: future demand for long-term care services and the associated costs. *International journal of geriatric psychiatry*. 2007 Oct;22:1037-45.
2. Jonsson L, Wimo A. The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:391-403.
3. Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet neurology*. 2009 Dec;8:1082-3.
4. Rice DP, Fox PJ, Max W, Webber PA, Lindeman DA, Hauck WW, Segura E. The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health affairs (Project Hope)*. 1993 Summer;12:164-76.
5. Leon J, Neumann PJ. The cost of Alzheimer's disease in managed care: a cross-sectional study. *The American journal of managed care*. 1999 Jul;5:867-77.
6. Ernst RL, Hay JW, Fenn C, Tinklenberg J, Yesavage JA. Cognitive function and the costs of Alzheimer disease. An exploratory study. *Archives of neurology*. 1997 Jun;54:687-93.
7. Lyketsos CG, Sheppard JM, Rabins PV. Dementia in elderly persons in a general hospital. *The American journal of psychiatry*. 2000 May;157:704-7.

8. Fields SD, MacKenzie CR, Charlson ME, Sax FL. Cognitive impairment. Can it predict the course of hospitalized patients? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1986 Aug;34:579-85.
9. Waldemar G, Phung KT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Iliffe S, Marking C, Rikkert MO, Selmes J, et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *International journal of geriatric psychiatry*. 2007 Jan;22:47-54.
10. Knapp M, Prince M. *Dementia UK: the full report*. London: Alzheimer's Society; 2007.
11. Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. OPEPS. 2005.
12. Pucci E, Angeleri F, Borsetti G, Brizioli E, Cartechini E, Giuliani G, Solari A. General practitioners facing dementia: are they fully prepared? *Neurol Sci*. 2004 Feb;24:384-9.
13. Cody M, Beck C, Shue VM, Pope S. Reported practices of primary care physicians in the diagnosis and management of dementia. *Aging & mental health*. 2002 Feb;6:72-6.
14. Turner S, Iliffe S, Downs M, Wilcock J, Bryans M, Levin E, Keady J, O'Carroll R. General practitioners' knowledge, confidence and attitudes in the diagnosis and management of dementia. *Age and ageing*. 2004 Sep;33:461-7.
15. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, Covinsky KE. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *Jama*. 2002 Apr 24;287:2090-7.
16. Vernooij-Dassen M, Felling A, Persoon J. Predictors of change and continuity in home care for dementia patients. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997 Jun;12:671-7.
17. Brodaty H, McGilchrist C, Harris L, Peters KE. Time until institutionalization and death in patients with dementia. Role of caregiver training and risk factors. *Archives of neurology*. 1993 Jun;50:643-50.
18. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: utilizing dynamic predictors of change. *The Gerontologist*. 2003 Apr;43:219-29.
19. Case Management Society of America. *Standards of Practice for Case Management*, Revised 2010.
20. Newcomer R, Miller R, Clay T, Fox P. Effects of the Medicare Alzheimer's disease demonstration on Medicare expenditures. *Health care financing review*. 1999 Summer;20:45-65.
21. Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, Kivela SL, Sivenius J, Sulkava R. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001 Oct;49:1282-7.
22. Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI, Pearson ML, Della Penna RD, Ganiats TG, Demonte RW, Jr., Chodosh J, Cui X, et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2006 Nov 21;145:713-26.
23. Wilson DB, Lipsey MW. The role of method in treatment effectiveness research: evidence from meta-analysis. *Psychological methods*. 2001 Dec;6:413-29.
24. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001 Jul 7;323:42-6.
25. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of clinical epidemiology*. 1998 Dec;51:1235-41.
26. The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2*; Updated march 2004.
27. Weinberger M, Gold DT, Divine GW, Cowper PA, Hodgson LG, Schreiner PJ, George LK. Social service interventions for caregivers of patients with dementia: impact on health care utilization and expenditures. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993 Feb;41:153-6.
28. Chu P, Edwards J, Levin R, Thompson J. The use of clinical case management for early stage Alzheimer's patients and their families. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2000 September/October;15.
29. Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, Gilbert JR, Muir G, Tew M. A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1990 Apr;38:446-54.
30. Wright LK, Litaker M, Laraia MT, DeAndrade S. Continuum of care for Alzheimer's disease: a nurse education and counseling program. *Issues in mental health nursing*. 2001 Apr-May;22:231-52.
31. Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, Austrom MG, Damush TM, Perkins AJ, Fultz BA, Hui SL, Counsell SR, Hendrie HC. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006 May 10;295:2148-57.
32. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Nov 14;67:1592-9.
33. Chien WT, Lee YM. A disease management program for families of persons in Hong Kong with dementia. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2008 Apr;59:433-6.
34. Brodaty H, Mittelman M, Gibson L, Seeher K, Burns A. The effects of counseling spouse caregivers of people with Alzheimer disease taking donepezil and of country

DEMENTIA CASE MANAGEMENT EFFECTIVENESS ON HEALTH CARE COSTS AND RESOURCE UTILIZATION

- of residence on rates of admission to nursing homes and mortality. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Sep;17:734-43.
35. Clark PA, Bass DM, Looman WJ, McCarthy CA, Eckert S. Outcomes for patients with dementia from the Cleveland Alzheimer's Managed Care Demonstration. *Aging & mental health*. 2004 Jan;8:40-51.
 36. Duru OK, Ettner SL, Vassar SD, Chodosh J, Vickrey BG. Cost evaluation of a coordinated care management intervention for dementia. *The American journal of managed care*. 2009 Aug;15:521-8.
 37. Eloniemi-Sulkava U, Sivenius J, Sulkava R. Support program for demented patients and their carers: the role of dementia family care coordinator is crucial. In: *Sons JWA, editor. Jqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM Alzheimer's Disease and Related Disorders*; 1999.
 38. Miller R, Newcomer R, Fox P. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on nursing home entry. *Health services research*. 1999 Aug;34:691-714.
 39. Pinquart M, Sorensen S. Helping caregivers of persons with dementia; which interventions work and how large are their effects? *International psychogeriatrics / IPA*. 2006 Dec;18:577-95.
 40. van der Roest HG, Meiland FJ, Comijs HC, Derksen E, Jansen AP, van Hout HP, Jonker C, Dros RM. What do community-dwelling people with dementia need? A survey of those who are known to care and welfare services. *International psychogeriatrics / IPA*. 2009 Oct;21:949-65.
 41. Philp I, McKee KJ, Meldrum P, Ballinger BR, Gilhooly ML, Gordon DS, Mutch WJ, Whittick JE. Community care for demented and non-demented elderly people: a comparison study of financial burden, service use, and unmet needs in family supporters. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995 Jun 10;310:1503-6.
 42. Dello Buono M, Busato R, Mazzetto M, Paccagnella B, Aleotti F, Zanetti O, Bianchetti A, Trabucchi M, De Leo D. Community care for patients with Alzheimer's disease and non-demented elderly people: use and satisfaction with services and unmet needs in family caregivers. *International journal of geriatric psychiatry*. 1999 Nov;14:915-24.
 43. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Newcomer R. Early community-based service utilization and its effects on institutionalization in dementia caregiving. *The Gerontologist*. 2005 Apr;45:177-85.
 44. Graff MJ, Adang EM, Vernooij-Dassen MJ, Dekker J, Jonsson L, Thijssen M, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 Jan 19;336:134-8.
 45. Martikainen J, Valtonen H, Pirttila T. Potential cost-effectiveness of a family-based program in mild Alzheimer's disease patients. *Eur J Health Econ*. 2004 Jun;5:136-42.
 46. Nichols LO, Chang C, Lummus A, Burns R, Martindale-Adams J, Graney MJ, Coon DW, Czaja S. The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008 Mar;56:413-20.
 47. National Institute of Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2004.
 48. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines—similarities, differences and some implications. *Value Health*. 2001 May-Jun;4:225-50.
 49. Jonsson B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ*. 2009 Oct;10:357-9.
 50. Gustavsson A, Jonsson L, McShane R, Boada M, Wimo A, Zbrozek AS. Willingness-to-pay for reductions in care need: estimating the value of informal care in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009 Sep 14.
 51. Evers SM, Ament AJ, Blaauw G. Economic evaluation in stroke research : a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000 May;31:1046-53.
 52. Wimo A, Winblad B, Stoffler A, Wirth Y, Mobius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:327-40.
 53. Jonsson L, Andreassen N, Kilander L, Soininen H, Waldemar G, Nygaard H, Winblad B, Jonhagen ME, Hallikainen M, Wimo A. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2006 Jan-Mar;20:49-55.

3.5 Actualisation des connaissances sur le case management dans la démence : les nouveaux essais publiés depuis 2009

Eloniemi-Sulkava et al. ¹³⁸ ont publié en 2009 les résultats d'une intervention de 2 ans en Finlande basée sur une infirmière case manager et un gériatre collaborant étroitement avec les médecins généralistes des patients. Les sujets étaient recrutés par des annonces ou contactés suite à une détection de prise d'anti-démence dans des bases administratives. Les malades étaient à un stade avancé de la maladie (MMSE moyen entre 13 et 14). Dans le groupe intervention (n = 63), une infirmière intervenait tout d'abord au domicile pour initier un plan d'action. Par la suite, une évaluation gériatrique complète pour le patient (aussi pour l'aidant si demandé) avait lieu. L'infirmière était chargée de coordonner l'ensemble des services (un budget était même prévu pour les rémunérer si nécessaire). Elle faisait également le lien avec le gériatre pour organiser les consultations. Par ailleurs, les aidants participaient à cinq sessions de groupe de parole dans l'année. Dans le groupe contrôle (n = 62), le suivi est classique mais les aidants pouvaient interroger la study nurse lors des évaluations à six et douze mois et recevoir des informations sur les ressources disponibles grâce à des supports documentaires. Le critère de jugement principal était le délai avant l'entrée en institution. A deux ans, aucune différence sur le délai avant institutionnalisation n'était observée entre les groupes. La mortalité était similaire pour les patients et les aidants entre groupes. L'intervention a permis une économie significative brute de 7985 euros par couple par an, principalement réalisée sur les séjours en institution (269 000 vs 615 000 euros) et les visites des IDE libérales (16 000 vs 111 000 euros). En tenant compte du coût du programme (dont le salariat d'un gériatre, d'une IDE, la kinésithérapie à domicile), il n'y avait plus de gain financier significatif (malgré une économie de 175 000 euros entre les groupes sur les deux ans). Une des raisons évoquées par les auteurs pour expliquer l'absence d'efficacité sur le critère de jugement principal est le fait que les couples du groupe contrôle bénéficiaient d'une intervention minimale par la study nurse.

En 2011, Chien et al. ¹³⁹ ont réitéré le même programme que précédemment ⁸¹ sur 46 dyades dans chaque groupe, toujours sur une période de six mois. Les patients présentaient des stades plutôt modérés (MMSE = 17). Comme pour l'essai précédent, le groupe contrôle bénéficiait d'un suivi que l'on ne peut pas qualifier d'usuel (éducation mensuelle par une IDE, et activités sociales et récréatives hebdomadaires proposées). L'évaluation menée à 18 mois démontre une amélioration significative du fardeau (critère de jugement principal) et de la

qualité de vie des aidants ayant bénéficié de l'intervention en comparaison avec le groupe contrôle. Les troubles du comportement des patients étaient diminués mais les performances cognitives (mesurées avec le MMSE) n'étaient pas modifiées. La proportion de patients institutionnalisés était également significativement diminuée.

Enfin, l'essai le plus récent est celui de Jansen et al.¹⁴⁰ mené aux Pays-Bas. Le processus de sélection des patients s'appuyait principalement sur une participation active des médecins généralistes du territoire (79 % des généralistes ont participé) pour l'inclusion. Les patients inclus étaient à des stades très précoces de la maladie (MMSE moyen entre 22 et 23). 99 dyades ont été randomisées (54 dans le groupe case management et 45 dans le groupe contrôle). Dans le groupe intervention, des infirmières intervenaient à domicile (au moins 2 visites initiales) pour évaluer le fonctionnement général du patient et la situation de l'aidant. Un plan d'aide était élaboré, le suivi était ensuite organisé par téléphone au moins tous les trois mois (éducation des aidants, orientation vers les services diagnostics...). Aucune preuve d'efficacité au bout de six mois et un an n'a été démontrée sur les indicateurs d'intérêt (sens de compétence de l'aidant, symptômes dépressifs de l'aidant ainsi que la qualité de la vie et le recours aux soins des aidants et des patients).

3.6 Discussion

Au-delà de la faiblesse méthodologique de beaucoup des essais décrits précédemment et à la lumière des opinions d'experts dans le domaine^{69, 82, 107, 141}, plusieurs enseignements peuvent être tirés de l'analyse de ce qui a été testé et fait la preuve ou pas d'une efficacité.

Zarit et al.¹⁰⁷ décrivent des aspects essentiels relatifs aux interventions non pharmacologiques dans la démence qui apparaissent tout à fait applicables dans le cadre du Case Management.

Parmi ces aspects, le délai d'évaluation et la durée de l'intervention influent naturellement sur les conclusions d'un essai. L'évaluation d'impact des interventions à court terme (6 mois ou moins de 6 mois) n'est pas pertinente sur le recours aux soins ou sur des critères cliniques^{120-121, 139, 142}. L'appropriation et l'acceptation des recommandations requièrent du temps et un suivi continu est souvent nécessaire pour modifier les comportements des individus, patients et aidants.

L'intégration du dispositif semble être un déterminant de l'efficacité notamment la collaboration avec les médecins généralistes et les services sociaux^{80, 130}. Celle-ci prend du temps pour dépasser les barrières naturelles relatives aux pratiques individuelles. Les collaborations et les relations de confiance requises, espérées sont un préalable à l'efficacité du case management, elles se développent et se renforcent avec le temps.

Enfin, la question du bon dosage entre l'intensité de la prise en charge et le degré de sévérité de la population cible (stratégie de ciblage) est un point crucial. Les interventions non intensives prévoyant un suivi léger (moins d'un contact par mois) sont inefficaces^{121, 128} en particulier lorsque les populations incluses sont à des stades avancés, présentent des risques accrus de déclin fonctionnel ou d'accentuation des troubles du comportement. De surcroît, une intervention dont le contenu paraît inadapté pour les intervenants présente des risques d'être partiellement ou mal appliquée. Dans l'essai de Jansen et al., des infirmières case manager intervenaient fréquemment auprès de déments nouvellement diagnostiqués avec peu de troubles du comportement et pour lesquels les aidants ne présentaient pas un niveau de stress élevé¹⁴⁰. Les auteurs rapportent que les infirmières n'estimaient pas l'intervention utile pour « presque tous les participants ». On peut même imaginer que ce type d'intervention soit délétère et génère du stress et de l'anxiété auprès de certains aidants qui n'éprouvent pas encore de difficultés. Les interventions dirigées vers des sujets à des stades légers à modérés rapportent les résultats les plus encourageants^{81, 130, 132, 139}. Lorsque l'intervention est dirigée vers des patients à des stades plus sévères, le niveau de preuve d'efficacité est limité^{120, 122, 125, 138}.

Enfin, comme pour tout essai clinique, la cohérence entre le design de l'étude et le choix de l'indicateur est essentielle. Beaucoup d'essais ont mesuré l'impact de programmes de case management sur le recours aux soins en particulier l'institutionnalisation des malades. Dans l'étude des 3 Cités (la cohorte sera décrite ultérieurement), les déments incidents diagnostiqués sur le site de Bordeaux avaient une durée médiane d'entrée en institution depuis la date estimée de début de la démence de plus de quatre ans (données non publiées). Ainsi, étudier l'impact d'une intervention sur cet indicateur auprès de malades à des stades légers à modérés sans un horizon temporel suffisamment long présente le risque de ne pas capturer suffisamment d'événements d'intérêt et donc de conclure à tort à une inefficacité.

Comme nous l'avons vu, les essais contrôlés randomisés méthodologiquement robustes et avec des tailles d'échantillon conséquentes sont rares. Néanmoins, les résultats de plusieurs essais intensifs ayant ciblé des malades à des stades modérés rapportent un impact positif sur l'entrée en institution ^{129, 138} ou les troubles du comportement ¹³⁰, déterminants connus de l'entrée en institution des déments ¹⁴³. Le modèle de prise en charge par les gestionnaires de cas dans les MAIA, intensif (environ 40 cas par gestionnaire de cas) et recherchant une intégration dans son environnement, semble à priori approprié, à condition qu'une stratégie de ciblage soit clairement définie et appliquée. L'inclusion de cas trop complexes impliquerait des situations d'impuissance, de refus ou d'intervention inadaptée.

Les cas complexes potentiellement concernés par la gestion de cas en France représentent une proportion difficilement quantifiable de la population démente. Une part majoritaire des déments n'est pas éligible à la gestion de cas parce qu'ils ne sont pas encore diagnostiqués, qu'ils sont à des stades débutants ou à des stades avancés mais qu'ils ne posent pas problème pour les proches. Leur prise en charge est alors assurée par les services hospitaliers, principalement les consultations mémoire, les spécialistes libéraux et les médecins généralistes. L'essai PLASA ¹⁴⁴ a testé l'efficacité, dans une cinquantaine de consultations mémoire françaises, d'une prise en charge standardisée en comparaison avec une prise en charge classique chez les malades d'Alzheimer sans critère de complexité particulier (le délai médian entre l'inclusion et le diagnostic était d'un an). Aucun impact bénéfique à deux ans n'a été démontré sur le déclin fonctionnel, les taux de mortalité et d'institutionnalisation. Cette absence d'efficacité a de nombreuses explications en particulier la contamination entre les groupes (causée par la longue période d'inclusion et d'intervention, le groupe « prise en charge classique » semble avoir amélioré sa prise en charge, appliquant en partie le plan d'aide du groupe intervention). Une autre explication réside certainement dans un manque d'adhésion aux recommandations et l'absence de recherche de décroisement et d'ouverture sur les services du domicile ¹⁴⁵. En d'autres termes, même si le suivi médical était optimisé à partir des centres experts, la méconnaissance de la réalité du domicile par les cliniciens reste un point d'achoppement majeur, même pour les cas nouvellement diagnostiqués. Un relai apparaît nécessaire entre le domicile et le médecin pour évaluer et renforcer la compliance aux recommandations, mieux apprécier les difficultés du quotidien (qui ne sont pas forcément exposées face au médecin lors de la consultation par oubli, gêne ou honte) et aider à mettre en place les aides utiles.

Pour ces raisons, une prise en charge préventive inspirée du Case Management avec intervention au domicile et une surveillance régulière dès le diagnostic méritait d'être testée en France de manière pragmatique c'est-à-dire en soutien des professionnels impliqués dans le diagnostic, les neurologues libéraux et les consultations mémoire. En cas d'efficacité, ce type de prise en charge pourrait encourager les médecins généralistes à orienter plus précocement les malades vers les spécialistes. L'essai AIDALZ (Évaluation de la mise en place d'un auxiliaire d'évaluation dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées) a donc été envisagé et mis en place à l'issue d'une analyse rigoureuse de la littérature et les opinions d'experts. Cet essai s'adresse uniquement aux cas nouvellement diagnostiqués ce qui n'était pas le cas des essais publiés. Pour répondre aux différents problèmes rencontrés dans les essais précédents, cet essai a une durée de suivi courte (1 an) afin de limiter la contamination entre groupe, est basé sur une intervention réalisée au domicile du patient (afin de décroquer la prise en charge), met en œuvre une intervention relativement fréquente (contact mensuel) et a un "vrai" groupe contrôle, c'est-à-dire pour lequel aucune intervention n'est réalisée, ce qui est souvent difficile à obtenir dans une intervention non-médicamenteuse où aucun placebo ne peut être utilisé.

L'objectif de cet essai est d'évaluer, comparativement aux soins courants, l'efficacité d'un référent systématique (auxiliaire d'évaluation) intervenant dès le diagnostic de maladie d'Alzheimer, sur les troubles du comportement et de l'humeur. Le schéma d'étude a été longuement discuté afin de pouvoir au mieux répondre aux problèmes rencontrés dans les précédents essais publiés. Même si le schéma d'étude idéal n'existe pas pour ce type d'essai, le choix a été fait d'un essai d'intervention comparatif, randomisé par clusters (randomisation des médecins du centre dans chaque centre), dans lequel le groupe contrôle n'a pas d'information initiale sur sa participation à un essai. Le choix de la randomisation par cluster plutôt qu'une randomisation individuelle a été fait essentiellement pour des raisons de faisabilité, pour limiter la contamination et pour préserver un "vrai" groupe contrôle.

Le critère de jugement principal concerne les troubles du comportement (mesurés par la Neuropsychiatric Inventory ¹⁴⁶) à 1 an. D'autres critères seront également évalués dont l'apathie, l'agitation, les capacités fonctionnelles, la qualité de vie du malade, la

consommation de soins formels et informels, l'état de santé du malade et la symptomatologie dépressive du malade.

Le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 200 patients dans le groupe intervention et 200 dans le groupe contrôle. Les principaux critères d'inclusion sont la présence d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou autre type de syndrome démentiel, la présence d'un aidant informel, une gravité de la maladie légère à modérément sévère (MMSE compris entre 10 et 28) et un diagnostic récent de démence posé par un spécialiste (≤ 6 mois). Les principaux critères d'exclusion sont l'institutionnalisation, la présence d'une mesure de sauvegarde de justice, des troubles du comportement avec un retentissement cliniquement important.

Le groupe intervention bénéficie d'une auxiliaire d'évaluation, dont le rôle est d'informer le patient et son aidant sur la maladie et les structures existantes, de détecter les éventuels problèmes par le biais d'une évaluation systématique, d'orienter si nécessaire le patient et l'aidant vers les structures d'aides adaptées et de faciliter la relation avec le médecin de la consultation mémoire (transmission de l'information). Cet auxiliaire d'évaluation doit notamment détecter les situations à risque, afin d'orienter les patients vers une structure de prise en charge pour prévenir les situations de crise. Pour cela chaque patient du groupe intervention est évalué, à l'occasion de deux visites initiales au domicile ; cette évaluation complète au domicile est renouvelée à six mois. Un suivi téléphonique mensuel (ou plus fréquent si nécessaire) est réalisé, afin de détecter la survenue de nouveaux problèmes, de surveiller l'évolution des problèmes existants et de vérifier la mise en œuvre des conseils formulés. Afin d'être au plus proche de la réalité de terrain, l'application des recommandations est strictement documentée, ainsi que les éventuels refus de poursuite de l'intervention, qui correspondent à la "vraie vie".

Le groupe contrôle bénéficie d'un suivi classique de la consultation mémoire ou du neurologue libéral (soins courants), sans aucune modification par rapport au suivi habituel. Ce point est primordial afin de ne pas modifier la prise en charge et de maintenir un véritable groupe contrôle. L'absence d'effet mesuré dans beaucoup d'essais pourrait être une conséquence d'une intervention minimale prévue dans les groupes contrôle (souvent pour capter l'intérêt des participants et limiter l'attrition naturelle dans ce type d'étude). Ainsi, le

groupe contrôle n'est informé de sa participation à l'essai qu'au moment de l'évaluation finale et ne participe à aucune intervention ni aucune évaluation en dehors de l'évaluation finale à 1 an. Ceci est rendu possible par le schéma d'étude avec randomisation en cluster.

Après une phase pilote pour vérifier la faisabilité et mettre au point les différents outils utilisés, l'essai a débuté sur le Centre Mémoire de Ressources et de Recherches (CMRR) de Bordeaux-Pellegrin en novembre 2009, sur le CMRR de Xavier-Arnoz en mars 2010 et sur le CMRR de Nice en mai 2010. Le CMRR de Lille a également débuté l'essai début 2011. Des spécialistes libéraux de Gironde, Dordogne et de la région de Lille participent également. La participation des spécialistes libéraux a été rendue nécessaire suite à une analyse qualitative des patients consultant le CMRR de Bordeaux-Pellegrin. Une proportion importante de consultations correspond soit à des patients ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer déjà posé et consultant pour la survenue de difficultés particulières ou en raison d'une insatisfaction vis à vis de la prise en charge initiale, soit à des patients présentant une forme clinique particulière, une évolution sévère de la maladie, des troubles du comportement ou des difficultés de prise en charge. Il s'agit donc souvent de cas "complexes" ou insatisfaits dès la première consultation à la consultation mémoire, rendant impossible l'inclusion dans cet essai ayant un objectif préventif chez des cas initialement non complexes. Au total, huit neurologues libéraux participaient fin novembre 2011 et avaient inclus plus du tiers des 264 patients dans l'essai.

3.7 Conclusion

La plupart des essais démontrant un bénéfice du case management concernaient des patients à des stades plutôt modérés mais sans un ciblage spécifique sur un nouveau diagnostic posé. L'originalité de l'essai AIDALZ réside dans l'inclusion de patients nouvellement diagnostiqués présentant une pathologie légère à modérément sévère. Le but étant de déterminer si une intervention « préventive » en début de maladie inspirée des modèles de case management pourrait apporter des bénéfices. Dans la pratique, le diagnostic est souvent posé trop tardivement, ce qui explique les difficultés de recrutement aux stades débutants dans les essais cliniques ¹⁴⁷. Très peu d'études ont exploré les raisons du retard au diagnostic. Une meilleure connaissance des barrières au diagnostic est pourtant un pré-requis important pour

mieux adapter la prise en charge. La plupart des études disponibles se sont déroulées aux Etats-Unis où l'organisation de la prise en charge sanitaire diffère de l'organisation française. En France, le médecin généraliste joue un rôle pivot dans le dépistage et l'orientation vers un spécialiste en cas de doute. Nous avons décidé de nous intéresser dans une quatrième partie aux déterminants socio-démographiques et cliniques associés au recours aux soins chez des nouveaux déments avec une attention particulière sur la pente évolutive d'entrée dans la maladie. Nous avons ensuite étudié l'impact de ce recours précoce aux soins sur la survie de ces déments incidents. Les travaux qui suivent ne s'inscrivent pas directement dans le cadre du projet de la DGS. Ils sont en cours de développement et n'ont pas encore abouti à une publication.

4 Déterminants du recours aux soins et survie chez des déments nouvellement diagnostiqués

4.1 Introduction

Comme nous l'avons vu, les nouveaux dispositifs introduits par le plan national Alzheimer ont pour objectif de répondre aux carences organisationnelles et aux défauts de qualité dans la prise en charge des personnes âgées démentes mais sont destinés aux malades diagnostiqués. Or, le sous diagnostic de la maladie est particulièrement fréquent aux stades précoces. Cette situation entraîne un retard ou une absence de diagnostic décrite par de nombreux cliniciens et chercheurs comme une perte de chance pour les malades et les familles^{47, 148-150}. Si la maladie était diagnostiquée plus précocement, il est possible qu'une prise en charge adaptée puisse apporter des bénéfices pour les patients et ses proches.

Le sous diagnostic des démences a été souligné par de très nombreuses études dans le monde. La première étude a été menée en Ecosse et publiée en 1964 dans le *Lancet*¹⁵¹. Les auteurs ont sélectionné aléatoirement 200 personnes âgées de plus de 65 ans dans trois cabinets de médecine générale, deux situés à Edimbourg et un cabinet situé dans une ville voisine en zone rurale. Une équipe de médecins (gériatre et psychiatre) ainsi qu'un travailleur social ont examiné l'état de santé ainsi que les besoins sociaux des individus. Les médecins généralistes étaient également interrogés sur leur connaissance des problèmes de santé de leurs patients. Un écart important entre l'état de santé évalué par les examens cliniques et la connaissance des médecins généralistes était observé en particulier pour les stades légers à modérés des pathologies (cardiaque, respiratoire, déficience visuelle et auditive...). Les états dépressifs et démentiels étaient très largement méconnus des praticiens. Sur les 55 cas de démence diagnostiqués, principalement à des stades légers à modérés, seuls sept étaient connus des médecins généralistes. Cette étude témoignait également des besoins en matière de soutien social de plus d'un quart des individus avec un isolement social particulièrement important en milieu urbain. Enfin, l'intérêt d'un « health visitor » était évoqué pour intervenir auprès des personnes âgées en lien avec le médecin généraliste et faisant donc office de gestionnaire de cas avant l'heure. Ce professionnel aurait pour objectif d'évaluer périodiquement l'état de santé (de façon succincte) ainsi que le soutien social des individus, les orienter vers les aides financières disponibles et les éduquer pour prévenir les situations à risque. Depuis 1964,

plusieurs études ont également rapporté une sous reconnaissance de la démence par les médecins : en Finlande ²⁴, en Allemagne ¹⁵², en Suède ²⁵, à Hawaï ¹⁵³ et aux Etats-Unis ²⁷.

Si le sous diagnostic est bien documenté dans la littérature scientifique, ses causes ne le sont pas, elles apparaissent complexes car elles relèvent à la fois de déterminants culturels, religieux, sociaux, démographiques, cliniques, mais aussi de l'attitude des médecins généralistes vis-à-vis des pathologies du grand âge, de leur connaissance et de leur appétence à déléguer lorsqu'ils sont confrontés à des situations complexes ¹⁵⁴. A cause de tous ces facteurs, la première consultation a souvent lieu au stade des complications ¹⁵⁵. En 1997, Ross et al. ont montré qu'un aidant familial sur cinq d'hommes déments à Honolulu ignorait que son proche était malade. La présence de troubles comportementaux, une plus grande dépendance fonctionnelle, un meilleur niveau d'éducation et un âge moins élevé étaient associés à la reconnaissance de la pathologie par les proches familiaux. Parmi ceux dont la démence était connue par leurs proches, seulement la moitié était allée consulter un médecin ¹⁵⁶. En 2003, Sternberg et al. ont démontré en se basant sur une cohorte populationnelle, la Canadian Study of Health and Aging, que parmi 252 individus vivant à domicile et pour lesquels un diagnostic de démence avait été posé par l'équipe de recherche, 64 % n'avaient jamais consulté de médecin pour leurs problèmes de mémoire ¹⁵⁷. Une consultation médicale était d'autant moins fréquente que les sujets étaient plus autonomes sur le plan fonctionnel. L'âge, le niveau d'études, le support social, le statut cognitif n'étaient pas associés avec la consultation médicale. Dans un article précédent, Helmer et al. ¹⁵⁸ ont démontré en se basant sur les données de la cohorte des 3 Cités que l'âge, le niveau d'éducation et la dépendance aux activités instrumentales de la vie quotidienne étaient associés aux consultations médicales auprès de spécialistes mais pas les capacités cognitives mesurées par le MMSE.

Le retard ou l'absence d'un diagnostic peut interférer avec la prise en charge médicale globale ¹⁵⁹ (consultations médicales oubliées, mauvaise observance médicamenteuse) avec notamment pour conséquence une majoration des coûts médicaux dus aux autres comorbidités ¹⁶⁰. Un diagnostic précoce pourrait entraîner une vigilance aigüe de la part des médecins et la mise en place de services adaptés permettant un meilleur suivi et une détection plus réactive des problèmes. Le diagnostic précoce requiert que les médecins soient alertés par la présence de problèmes cognitifs et enclenchent rapidement une démarche diagnostique. Les recommandations de mars 2008 de la Haute Autorité de Santé en matière de bonne pratique diagnostique et de prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

n'abordaient que très superficiellement le dépistage par le médecin généraliste qui devait « définir une stratégie diagnostique pour un patient qui vient consulter pour un problème de mémoire ou d'autres symptômes suggérant un déclin dans les fonctions cognitives ». Dans la pratique, les médecins généralistes sont généralement alertés par des modifications qui sont observées et rapportées par les proches, ce qui peut expliquer un sous diagnostic de la démence plus fréquent chez les personnes âgées vivant seules^{152, 161-162}, alors même que cette population nécessiterait une attention particulière et une vigilance accrue¹⁶³⁻¹⁶⁴. Néanmoins, à l'heure actuelle, les bénéfices du dépistage systématique des troubles démentiels par les médecins généralistes ne sont pas prouvés¹⁴⁷ et le dépistage systématique ne fait pas consensus auprès des médecins¹⁶⁵. Pour envisager la mise en place de programmes de dépistage en population (soit systématique sur une classe d'âge, soit ciblée sur des individus présentant des facteurs de risque), des essais contrôlés randomisés seraient nécessaires. Ces essais doivent être pragmatiques, c'est-à-dire menés dans des cabinets de médecine générale (application de procédures standardisées de dépistage versus prise en charge usuelle)¹⁶⁶. La faisabilité pratique de tels essais apparaît à l'heure actuelle délicate¹⁴⁷. En effet, la charge en termes de nouveaux cas par an dans la patientèle d'un médecin généraliste est faible, estimée entre 1 et 3 nouveaux cas par an (225 000 cas incidents par an⁸⁴ pour environ 100 000 médecins généralistes en activité¹⁶⁷), ce qui impliquerait le recrutement d'un très grand nombre de médecins pour inclure suffisamment de sujets. Etant donné le scepticisme des médecins généralistes quant à l'intérêt du diagnostic et à l'efficacité des médicaments disponibles, la mise en place de ce genre d'essai en France ne semble pas être d'actualité. Une autre possibilité consisterait à mettre en place ce type d'essai dans le cadre de cohortes populationnelles, dans lesquelles le diagnostic de démence est systématiquement recherché, en randomisant la prise en charge après le diagnostic posé par l'équipe de recherche : les sujets bénéficiant d'une prise en charge « précoce » pourraient être suivis régulièrement par des médecins spécialistes avec une prise en charge adaptée dès le diagnostic, les autres sujets ne bénéficieraient d'aucune prise en charge particulière en dehors de la prise en charge usuelle de leur médecin généraliste. Dans les deux cas, de tels essais nécessitent un suivi long, donc coûteux, car il est probable que les effets d'une prise en charge précoce ne soient visibles qu'à relativement long terme. En l'absence de tels essais, les études en population nous donnent la possibilité d'explorer les bénéfices d'un recours au soin précoce chez des déments incidents dans les conditions réelles de soins. Les auteurs du récent World Alzheimer Report 2011 admettent que malgré l'existence de nombreuses recommandations d'experts préconisant le diagnostic précoce, les preuves scientifiques arguant ses bénéfices sont

absentes¹⁴⁷. Nous avons donc décidé d'étudier l'impact du recours aux soins sur la survie de déments nouvellement diagnostiqués en nous basant sur des cohortes populationnelles. Ces études doivent nécessairement prendre en compte les caractéristiques socio-démographiques et cliniques pouvant influencer à la fois sur le recours aux soins et sur la survie des individus. Notre premier objectif a donc été d'identifier auprès d'un large échantillon de déments incidents de l'étude des 3 Cités, ces « barrières au diagnostic » sur les aspects à la fois socio-démographiques et cliniques. Ce premier travail est venu compléter un travail déjà réalisé sur les déterminants du recours aux soins avec cette fois¹⁵⁸ un intérêt particulier sur la pente évolutive d'entrée dans la démence, facteur pronostic important de la surmortalité des déments¹⁶⁸. Notre deuxième objectif a été d'évaluer les bénéfices éventuels en termes de survie d'un recours aux soins précocement chez des déments incidents diagnostiqués dans les cohortes des 3 Cités et de PAQUID. Notre hypothèse de travail était que les déments ayant un recours précoce aux soins présentaient une meilleure survie.

4.2 Etude des facteurs associés au recours aux soins dans l'étude des 3 Cités

4.2.1 Méthodologie

4.2.1.1 Présentation de l'étude des 3 Cités

La cohorte des 3 Cités (3C) est une étude épidémiologique prospective, réalisée en population générale. L'objectif principal de l'étude 3C est d'étudier la relation entre les facteurs de risque vasculaires et la démence, afin de définir des groupes à risque élevé de démence qui pourraient être la cible de stratégies de prévention¹⁶⁹. L'étude 3C a été menée dans trois villes de France, Bordeaux, Dijon et Montpellier, à partir de 1999. Les sujets habitant l'une de ces villes ou leur proche banlieue, âgés de 65 ans ou plus et non institutionnalisés ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales (n = 34922), puis contactés par courrier pour leur proposer de participer à l'étude. Parmi les sujets contactés, 37 % ont accepté de participer en signant un consentement éclairé et 9294 sujets ont ainsi été inclus.

Le protocole de l'étude 3C a été approuvé par le CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale) du Kremlin-Bicêtre. Après

l'inclusion en 1999-2001, deux visites de suivi ont été réalisées : une visite à 2 ans (S1), initiée en 2001-2002 et une seconde à 4 ans (S2), initiée en 2003-2004. Un suivi par auto-questionnaire a également été réalisé en 2005 (S3). Le suivi de la cohorte a été complété par deux visites à 7 ans (S4) en 2006-2007 et 10 ans (S5) en 2009-2010 ; un suivi à 12 ans est actuellement en cours.

4.2.1.2 Recueil des données

A l'inclusion puis à chaque suivi, les données générales ont été recueillies par un questionnaire standardisé, commun aux trois centres, au cours d'un entretien personnel réalisé par des psychologues ou des infirmières formées au préalable. Les caractéristiques socio-démographiques des sujets ont été recueillies (âge, sexe, niveau d'études, revenu, catégorie socio-professionnelle, situation familiale et mode de vie, expositions professionnelles) ainsi que le type et la fréquence habituelle de consommation de boissons alcoolisées, de tabac, l'intensité des troubles dépressifs (échelle Center for Epidemiologic Studies Depression Scale – CES-D ¹⁷⁰). L'état fonctionnel a été évalué grâce à plusieurs échelles : échelle de Katz ¹⁷¹ pour les activités de la vie quotidienne, l'échelle de Lawton ¹⁷² pour les activités instrumentales de la vie quotidienne et l'échelle de Rosow et Breslau ¹⁷³ évaluant la mobilité. Au cours du même entretien, les psychologues évaluaient les performances cognitives grâce à une batterie de tests comprenant au minimum le Mini Mental State Examination ¹⁷⁴, le Set Test d'Isaacs ¹⁷⁵, le Test de Rétention visuelle de Benton ¹⁷⁶ et le Trail Making Test ¹⁷⁷.

4.2.1.3 Diagnostic de démence

A Bordeaux et Montpellier, tous les participants ont été examinés par un neurologue à l'inclusion. A Dijon, à cause du plus grand nombre de participants, seuls les sujets dépistés par la psychologue ont été examinés par un médecin selon un examen clinique standardisé. Une procédure de dépistage permettait de sélectionner les sujets suspectés de démence sur des critères neuro-psychométriques (selon le MMSE et le Set Test d'Isaacs). Pour les suivis ultérieurs, la stratégie en deux étapes a été étendue dans les autres centres (dépistage puis diagnostic). Pour tous les sujets sélectionnés par la procédure de dépistage, la procédure diagnostique était alors mise en place par un neurologue. Le diagnostic de démence était réalisé selon les critères DSM-IV de démence et l'étiologie de la démence était précisée à l'aide de différentes échelles ¹⁷⁸⁻¹⁸¹. Pour l'ensemble des trois centres, les dossiers de tous les

cas suspects ou certains de démence ont ensuite été présentés devant un comité d'experts indépendants afin de valider le diagnostic de démence et de préciser l'étiologie.

4.2.1.4 Création de la variable recours aux soins

A chaque suivi, les médicaments pris de manière régulière étaient notés. Les symptômes cognitifs ressentis habituellement étaient également évalués (oublis dans les activités courantes, difficultés à calculer, difficultés d'orientation....) par la psychologue. En présence de ces symptômes ressentis, le recours aux soins était évalué par des questions ciblées : Avez-vous parlé à un médecin généraliste de ces symptômes ? Avez-vous consulté un neurologue pour ces symptômes ? Vous a-t-on prescrit un ou des médicaments pour ces symptômes ? Si oui, lesquels ? Enfin, lors du bilan effectué par le médecin, la recherche des consultations médicales pour les troubles de la mémoire ainsi que les médicaments anti-démenciels éventuellement prescrits était systématique. En nous basant sur ces variables et les médicaments pris habituellement et recueillis lors de la visite où le diagnostic de démence était porté, nous avons élaboré la variable recours aux soins au début de la démence, catégorisant les individus en trois classes :

- ceux déclarant ne jamais avoir parlé à un médecin de leur trouble de mémoire
- ceux déclarant avoir parlé à leur médecin généraliste de leur trouble de mémoire mais sans avoir consulté de spécialiste (nous ne savons pas si leur médecin généraliste leur a conseillé de consulter un spécialiste)
- ceux déclarant avoir consulté un médecin spécialiste pour leur trouble de mémoire et/ou qui étaient traités par un anti-démenciel

4.2.1.5 Caractéristiques socio-démographiques et cliniques étudiées

Nous avons étudié l'association entre le recours aux soins et les caractéristiques socio-démographiques et cliniques suivantes :

- **L'âge estimé du début de démence.** Il s'agit de la valeur médiane entre l'âge au suivi avant le diagnostic de démence et l'âge au suivi où la démence a été diagnostiquée
- **Le sexe**

- Le **niveau d'études**. Le niveau d'études est défini en 4 classes : pas d'étude ou pas d'obtention d'un diplôme validant la fin du primaire, primaire validé par un diplôme, secondaire court, secondaire long ou université
- Les **revenus**. Le niveau des revenus étudié concerne le revenu à l'inclusion de l'étude car cette question n'a pas été reprise ensuite au cours du suivi. Les revenus concernent les montants mensuels perçus par l'ensemble des personnes du logement ou uniquement de la personne si elle vit seule. Cinq catégories ont été considérées : inférieur à 760 euros (catégorie de référence), entre 760 et 1500 euros, entre 1500 et 2300 euros, 2300 euros ou plus, ne souhaite pas répondre ou données manquantes.
- La **condition de vie** : seul à domicile (catégorie de référence) / à domicile en famille / en institution
- L'**étiologie de la démence** (Alzheimer probable ou possible versus autres types de démence)
- La présence d'un **syndrome dépressif** au moment du diagnostic était évalué par l'échelle Center for Epidemiologic Studies Depression-Scale (CES-D)¹⁷⁰. Les sujets étaient classés comme présentant une symptomatologie dépressive si le score à la CES-D était supérieur ou égal à 17 pour les hommes et 23 pour les femmes¹⁸². Nous ne disposons pas des données sur la symptomatologie dépressive à Dijon au suivi S4. Pour cette variable, les analyses portent donc sur un sous-échantillon excluant les déments dijonnais incidents au suivi S4.
- La présence d'un épisode récent d'au moins un **trouble du comportement** (parmi l'hallucination, la fugue/désorientation spatiale ou l'agressivité verbale ou physique). Nous ne disposons pas des données sur les troubles du comportement à Dijon au suivi S4. Pour cette variable, les analyses portent donc sur un sous-échantillon excluant les déments dijonnais incidents au suivi S4.
- Les **performances cognitives** (Mini Mental State Examination - MMSE et le Set Test d'Isaacs - IST à 15 secondes) et **fonctionnelles** au moment du diagnostic ainsi que leurs évolutions avant le diagnostic. Le MMSE est un test permettant de mesurer

globalement les fonctions cognitives, il évalue l'orientation dans le temps et dans l'espace, l'enregistrement et la mémoire, l'attention et la concentration, la praxie, les capacités de construction et de langage. C'est le test le plus utilisé en clinique. Le score au MMSE, égal à la somme des scores obtenus aux 30 items, se distribue en théorie de 30 (performances "normales") à 0 (performances très altérées). L'IST évalue les capacités de fluence verbale sémantique qui est perturbée très tôt au cours de la maladie d'Alzheimer, plus de 10 ans avant le diagnostic. La fluence verbale est une tâche complexe qui met en jeu non seulement des connaissances sémantiques mais aussi d'autres composantes cognitives comme l'attention et la mémoire de travail. Dans l'IST à 15 secondes, les sujets doivent générer en 15 secondes une liste de mots appartenant à une catégorie sémantique. Quatre catégories sémantiques sont successivement proposées : villes, fruits, animaux, couleurs. Le score utilisé à 15 secondes correspond au cumul des scores des quatre catégories ; plus le score est élevé, plus les performances sont bonnes. Pour mesurer l'état fonctionnel des individus, nous avons créé un score global en additionnant les scores pour les activités instrumentales (IADL) suivantes : capacité à utiliser le téléphone, capacité à utiliser les moyens de transport, responsabilité pour la prise des médicaments et capacité à gérer son budget. Ces activités ont été choisies car elles sont corrélées aux performances cognitives indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation¹⁸³. Le score final s'étend de 4 à 15, un score élevé témoignant d'une plus grande dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne.

- Le **déclin cognitif et fonctionnel** a été calculé entre le suivi où le diagnostic de démence a été posé et le suivi antérieur. Le déclin cognitif et fonctionnel a été calculé pour chacun des tests cognitifs (MMSE et IST) et pour le score aux IADL. Il a été rapporté au délai entre ces 2 suivis afin d'obtenir un déclin annuel. Il s'agit donc d'un déclin annuel mesuré pour le MMSE, l'IST et les IADL correspondant à la pente évolutive d'entrée dans la maladie.

4.2.1.6 La population étudiée

Nous nous sommes intéressés à tous les cas de démence incidente survenue dans la cohorte des 3 Cités entre l'inclusion et le suivi S4 à 7 ans. Au total, 621 cas de démence ont été

repérés en 7 ans. L'information sur le recours aux soins était disponible pour 604 sujets soit 97,3 %.

4.2.1.7 Les analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage, les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et écart-type. La comparaison univariée des caractéristiques entre les 3 catégories de recours aux soins a été réalisée par des tests du Khi-2 (variables qualitatives) et Kruskal-Wallis (variables qualitatives ordinales) et des ANOVA.

La variable recours étant une variable à 3 modalités, une régression logistique polytomique a été utilisée pour l'analyse multivariée. Chacune des catégories "recours à un médecin généraliste" et "recours à un médecin spécialiste" a été comparée à la catégorie de référence des participants sans recours. Deux analyses multivariées consécutives ont été réalisées afin de déterminer les caractéristiques différant selon la catégorie de recours aux soins. Le modèle de base incluait les caractéristiques socio-démographiques et cliniques décrites précédemment (partie 4.2.1.5), exceptées la symptomatologie dépressive et les troubles du comportement ; ces deux dernières variables n'ont pas été incluses dans le modèle initial en raison de données manquantes (données non disponibles pour les participants de Dijon à S4). Dans le premier modèle multivarié, la prise en compte de la cognition a été faite par le score au MMSE et le déclin annuel au MMSE. Dans le deuxième modèle multivarié, le score à l'IST et le déclin à l'IST ont été pris en compte à la place du score au MMSE et du déclin au MMSE. Les résultats n'étant pas modifiés dans le modèle incluant le score à l'IST et le déclin à l'IST, seuls les résultats avec ajustement sur le MMSE et le déclin au MMSE sont présentés par la suite.

En raison de l'importance présumée des troubles du comportement, l'analyse multivariée a été répliquée chez les participants pour lesquels l'information sur les troubles du comportement était disponible.

Une analyse plus détaillée des activités instrumentales de la vie quotidienne a ensuite été réalisée afin de préciser quelles activités étaient associées au recours aux soins. Nous avons analysé les associations entre les performances à chacune des quatre activités instrumentales

de la vie quotidienne et le recours aux soins. Les analyses univariées ont été réalisées par des tests de Kruskal-Wallis. L'analyse multivariée a été effectuée par régression logistique polytomique ajustée sur l'âge estimé de début de démence, le sexe, le niveau d'études, les revenus, l'étiologie de la démence, la condition de vie, le score au MMSE et le déclin au MMSE.

4.2.2 Résultats

Parmi les 604 déments incidents pour lesquels l'information sur le recours aux soins était disponible (175 à Bordeaux, 331 à Dijon et 98 à Montpellier), 37,9 % n'ont pas rapporté avoir parlé de leurs problèmes de mémoire à un médecin, 29,6 % des déments en avaient parlé à leur médecin généraliste mais pas à un spécialiste au moment du diagnostic et 32,5 % en avaient parlé à un médecin spécialiste. En analyse univariée, l'âge, le niveau d'études, les revenus, les troubles du comportement et le déclin aux IADL étaient significativement associés à la catégorie de recours aux soins. Après ajustement, l'âge, le niveau d'études et le déclin aux IADL restaient associés au recours : les individus ayant consulté un spécialiste étaient significativement plus jeunes ($p = 0,008$), plus éduqués ($p = 0,03$) que les autres (tableau 1). Ils présentaient un déclin significativement plus important aux IADL que les autres (0,9 points versus 0,6 points, $p = 0,02$). Aucune différence relative aux revenus, aux conditions de vie, au sexe, à l'étiologie des démences n'était observée entre les catégories de recours aux soins. Ni les performances cognitives au MMSE, ni le déclin annuel au MMSE, ni les performances aux IADL ne différaient selon le recours.

Les troubles du comportement, n'étant pas disponibles pour l'ensemble des déments, n'ont pas été inclus dans cette analyse multivariée. Une analyse multivariée complémentaire réalisée sur 322 sujets (après exclusion des sujets sans information sur les troubles du comportement) montraient que les troubles du comportement étaient également associés à la catégorie de recours ($p = 0,04$), les individus ayant consulté un spécialiste avaient plus souvent des troubles du comportement que ceux sans recours (26,2 % versus 15,2 %, $p = 0,03$) ou avec recours au généraliste (26,2% versus 14 %, $p = 0,04$).

Lorsque nous avons inclus dans le modèle multivarié les performances à l'IST et le déclin à l'IST à la place du score au MMSE et du déclin au MMSE, les résultats n'étaient pas modifiés (résultats non présentés).

Comme nous venons de le voir, globalement, le score aux IADL au moment du diagnostic n'était pas significativement associé aux catégories de recours après prise en compte des variables d'ajustement. Cependant, en considérant les activités instrumentales de façon individuelle, certaines apparaissaient associées au recours. Le recours aux soins était ainsi très fortement associé à la capacité à gérer les médicaments tout seul et à gérer les finances : plus les patients présentaient des difficultés dans la gestion de leur traitement ou de leurs finances plus ils avaient consulté un spécialiste. Seuls 51 % des individus déments ayant consulté un spécialiste déclaraient gérer eux-mêmes la prise de leurs médicaments contre 68 % des individus ayant consulté uniquement leur médecin généraliste ($p = 0,0003$) et 65 % de ceux qui n'avaient pas consulté de médecin pour leur trouble cognitif ($p = 0,0006$). Aucune différence n'était observée pour l'utilisation des transports ou du téléphone (tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des sujets déments incidents en fonction de leurs recours aux soins – Etude des 3 Cités – n = 604.

	Sujets sans plainte rapportée à un médecin (n=229)	Sujets avec plainte rapportée à leur médecin généraliste (n=179)	Sujets avec plainte rapportée à un médecin spécialiste (n=196)	P-value brut	P-value ajustée
Age : moyenne (ET)	81,8 (5,9)	81,3 (5,2)	80,1 (5,1)	0,005	0,008
Sexe n (%)					
Femme	136 (59,4)	108 (60,3)	127 (64,8)	0,49	0,06
Niveau d'études, n (%)				0,01	0,03
<i>Sans études ou primaire sans diplôme</i>	44 (19,2)	28 (15,8)	17 (8,7)		
<i>Primaire avec diplôme</i>	49 (21,4)	50 (28,2)	38 (19,5)		
<i>Secondaire court</i>	65 (28,4)	49 (27,7)	59 (30,3)		
<i>Au moins secondaire long</i>	71 (31,0)	50 (28,2)	81 (41,5)		
Revenus, n (%)				0,02	0,43
<i><760 euros</i>	24 (10,5)	17 (9,5)	10 (5,1)		
<i>760 - 1500</i>	85 (37,1)	75 (41,9)	59 (30,1)		
<i>1500-2300</i>	51 (22,3)	41 (22,9)	51 (26,0)		
<i>>2300</i>	49 (21,4)	28 (15,6)	60 (30,6)		
<i>Ne souhaite pas répondre ou données manquantes</i>	20 (8,7)	18 (10,1)	16 (8,2)		
Conditions de vie, n (%)				0,43	0,75
<i>Seul à domicile</i>	61 (42,1)	48 (42,5)	50 (34,7)		
<i>En famille à domicile</i>	67 (46,2)	56 (49,6)	81 (56,2)		
<i>En Maison de Retraite</i>	17 (11,7)	9 (8,0)	13 (9,0)		
Etiologie de la démence, n (%)				0,28	0,20
Maladie d'Alzheimer probable, possible	165 (72,0)	119 (66,5)	128 (65,3)		
Symptomatologie dépressive, n (%) *				0,84	
<i>Oui</i>	31 (21,4)	28 (24,8)	32 (22,1)		
<i>Non</i>	101 (69,7)	78 (69,0)	90 (62,1)		
<i>Données manquantes</i>	13 (9,0)	7 (6,2)	23 (15,9)		
Trouble du comportement, n (%) *				0,009	
<i>Au moins un</i>	22 (15,2)	16 (14,0)	38 (26,2)		
<i>Aucun</i>	94 (64,8)	76 (67,0)	76 (52,4)		
<i>Données manquantes</i>	29 (20,0)	21 (18,6)	31 (21,4)		
MMSE : moyenne (ET)	22,0 (3,5)	22,0 (2,5)	22,2 (4,4)	0,78	0,84
Déclin annuel au MMSE : moyenne (ET)	1,4 (1,4)	1,5 (1,3)	1,4 (1,7)	0,73	0,48
Score IADL: moyenne (ET)	6,5 (2,8)	6,4 (2,7)	7,0 (3,1)	0,06	0,46
Déclin annuel aux IADL : moyenne (ET)	0,6 (1,0)	0,6 (0,9)	0,9 (1,1)	0,001	0,02

La P-value brute est obtenue par tests du Chi 2 ou Kruskal Wallis pour les variables qualitatives ou par analyse de la variance pour les variables continues. La P value ajustée est obtenue par régression polytomique après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, les revenus, la condition de vie, l'étiologie de la démence, le score au MMSE, le déclin au MMSE, le score aux IADL et le déclin aux IADL. En raison de données disponibles pour une partie des déments uniquement, l'analyse ajustée ne prend en compte ni la symptomatologie dépressive ni les troubles du comportement.

* Sous échantillon de 403 sujets déments (exclusion des déments incidents au suivi 7 ans de Dijon)

Tableau 2 : Performances aux quatre activités instrumentales de la vie quotidienne des sujets déments incidents en fonction de leurs recours aux soins – Etude des 3 Cités – n = 604

	Sujets sans plainte rapportée à un médecin (n=226)	Sujets avec plainte rapportée à leur médecin généraliste (n=176)	Sujets avec plainte rapportée à un médecin spécialiste (n=192)	P-value brute	P-value ajustée
Capacité à utiliser le téléphone, n (%)				0,50	0,73
- Se sert du téléphone à sa propre initiative, cherche les numéros....	173 (75,5)	131 (74,0)	138 (71,1)		
- Compose un petit nombre de numéros bien connus	32 (14,0)	32 (18,8)	34 (17,5)		
- Répond au téléphone mais n'appelle pas	19 (8,3)	12 (6,8)	14 (7,2)		
- Incapable d'utiliser le téléphone	5 (2,2)	2 (1,1)	8 (4,1)		
Capacité à prendre les transports, n (%)				0,64	0,39
- Peut voyager seul et de façon indépendante	125 (54,8)	96 (54,2)	100 (51,5)		
- Peut se déplacer seul en taxi, pas en autobus	12 (5,3)	13 (7,3)	11 (5,7)		
- Peut prendre les transports en commun si accompagné	11 (4,8)	10 (5,6)	13 (6,7)		
- Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné	63 (27,6)	53 (29,9)	60 (30,9)		
- Ne se déplace pas du tout	5 (2,2)	5 (2,8)	10 (5,2)		
Responsabilité pour la prise des traitements, n (%)				<0,001	<0,001
- S'occupe soi-même de la prise : dosage et horaire	149 (65,3) [‡]	121 (68,0) [‡]	98 (50,8)		
- Peut les prendre soi-même s'ils sont préparés et dosés à l'avance	56 (24,6) [‡]	45 (25,3) [‡]	72 (37,3)		
- Incapable de les prendre soi-même	14 (6,1) [‡]	7 (3,9) [‡]	21 (10,9)		
- Ne prend pas de médicaments	9 (4,0) [‡]	5 (2,8) [‡]	2 (1,0)		
Capacité à gérer son budget, n (%)				<0,01	<0,01
- Totalelement autonome	140 (61,7) [‡]	104 (58,8) [‡]	92 (47,9)		
- Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais besoin d'aide pour le long terme	50 (22,0) [‡]	43 (24,3) [‡]	44 (22,9)		
- Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer les dépenses au jour le jour	37 (16,3) [‡]	30 (16,9) [‡]	56 (29,2)		

La P-value brute est obtenue par le test de Kruskal Wallis. La P-value ajustée est obtenue par régression logistique polytomique avec ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, les revenus, la condition de vie, l'étiologie de la démence, le score au MMSE, le déclin annuel au MMSE

[‡]: différence significative avec les patients ayant consulté un spécialiste après ajustement (p<0,01)

4.2.3 Discussion

Cette étude réalisée en population générale a permis de mettre en évidence une forte association entre la dépendance fonctionnelle, et surtout le déclin fonctionnel et le recours aux soins, en tenant compte de différents facteurs de confusion potentiels. Ces résultats suggèrent que les sujets déments consultent un spécialiste lorsque la maladie impacte sur leurs activités de la vie quotidienne et plus précisément lorsque ces changements s'accroissent. De plus, la restriction dans l'autonomie pour la prise des traitements est fortement associée à la consultation avec un spécialiste. Ainsi, la consultation chez le spécialiste pourrait être liée à une prise de conscience plus aigüe de la part des médecins généralistes et des familles lorsque des risques éventuels liés à une mauvaise observance médicamenteuse surviennent. Les troubles du comportement semblent également associés à la consultation chez le spécialiste, mais le nombre important de données manquantes limitent la pertinence du résultat. Ces conséquences dans la vie quotidienne apparaissent donc plus importantes pour le recours aux soins que le niveau cognitif lui-même qui n'était pas associé au recours. Concernant les caractéristiques socio-démographiques, les sujets consultant un spécialiste étaient plus jeunes et plus éduqués que les autres. Mais aucune différence au niveau du sexe, des conditions de vie et de l'étiologie de la démence n'était observée. L'effet de l'âge est cohérent avec d'autres études^{156, 184}, les problèmes de mémoire sont en effet encore souvent considérés comme un aspect normal du vieillissement par les familles et certains médecins généralistes^{155, 185}. Un bas niveau d'éducation a aussi été rapporté comme déterminant potentiel du sous diagnostic des démences. Les hauts niveaux d'études seraient plus susceptibles de détecter précocement un déclin peu important dans les tâches complexes effectuées¹⁸⁶.

La première consultation spécialisée arrive certainement lorsque les conséquences de la maladie dans la vie pratique deviennent préoccupantes pour les familles et les médecins. Les problèmes cognitifs ne semblent pas discriminants. Ceci peut s'expliquer par la longue évolution prodromale des troubles démentiels. Amieva et al. ont montré qu'il y avait l'émergence successive de plusieurs symptômes dans la maladie d'Alzheimer très en amont du diagnostic¹⁸⁷. En effet, le déclin cognitif (évalué par le Set Test d'Isaacs et le Mini Mental State Examination) évolue sur une douzaine d'années avec une longue phase de déclin progressif et modéré et une accentuation dans les trois années avant le diagnostic clinique. Le déclin aux IADL commence, lui, plus tardivement (cinq à six ans avant le diagnostic) et son accélération est plus brutale dans les deux années précédant le diagnostic. Cette accélération

du déclin fonctionnel survenant seulement quelques années seulement avant l'apparition de la maladie pourrait peut être expliquer une plus grande sensibilité au changement et entraîner une prise de conscience des malades et de leurs proches.

Le déclin que nous avons étudié parmi cette population de déments incidents était calculé entre deux suivis sur une durée moyenne de 2,7 années comprenant le début de la démence. D'après les données issues de la Facing Dementia Survey ²⁸, le délai moyen séparant l'observation des premiers symptômes et le diagnostic serait en France de 24 mois et de 20 mois en moyenne en Europe. Par conséquent, l'étude de la pente évolutive d'entrée dans la démence pendant cette période apparaît très pertinente pour mieux comprendre les facteurs pouvant faciliter ou retarder la première consultation médicale. Dans notre étude, aucune différence n'était observée en termes de caractéristiques socio-démographiques et de performances ou de déclin cognitif et fonctionnel entre les individus sans recours aux soins et les sujets ayant consulté leur médecin généraliste pour troubles cognitifs. Ce résultat suggère un filtrage entre le médecin généraliste et le spécialiste, les cas présentant une dégradation fonctionnelle plus importante ou le début de troubles comportementaux étant plus fréquemment orientés vers un spécialiste. Néanmoins, au-delà du nombre important de données manquantes concernant les troubles du comportement, ces derniers étaient évalués initialement dans l'étude des 3 Cités lors de l'examen clinique par le biais de seulement trois questions concernant la présence d'antécédents récents de fugue, d'hallucination ou d'agressivité. Ni la fréquence de ces troubles, ni leur gravité n'étaient mesurées. Les autres troubles du comportement n'étaient pas recherchés. La prévalence des troubles du comportement et leurs conséquences chez des sujets déments en population générale est très peu connue. Désormais, une évaluation plus fine et plus exhaustive de ces troubles est menée dans l'étude des 3 Cités, dans le cadre du projet COGICARE, auprès des déments incidents des suivis à 7 ans et à 10 ans sur les centres de Bordeaux et Montpellier grâce à l'utilisation de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) ¹⁴⁶. Ces données devraient permettre d'évaluer plus finement l'impact réel des troubles du comportement sur le recours aux soins des déments.

Deux principales limites doivent être discutées. Tout d'abord, la cohorte des 3 Cités n'est pas représentative de la population française, la participation initiale étant de 37 % et les participants aux programmes de recherche diffèrent le plus souvent de la population générale en termes d'âge, de sexe et de statut socioéconomique ¹⁶⁹. De plus, les sites concernés par

l'étude des 3 Cités sont urbains avec une densité de l'offre médicale variable selon les sites mais supérieure aux zones rurales. L'accès aux soins et notamment aux consultations spécialistes pourrait ainsi être surreprésenté. La deuxième limite concerne un potentiel biais d'information. En effet, la classification des sujets en fonction de leur recours aux soins se base principalement sur leurs déclarations dans le cadre d'entretien et, quand l'entretien a été réalisé en présence d'un informant, sur la déclaration de cet informant. Le recours à un spécialiste basé à la fois sur la prise du traitement anti-démence et sur une recherche systématique lors d'un examen clinique de l'information par le médecin de l'étude est probablement moins source de biais. La plainte au médecin généraliste quant à elle présente probablement plus de limites. En effet, même en cas de plainte cognitive au généraliste déclarée par le sujet ou l'informant, cette plainte a pu être effectuée pendant une consultation de routine ou une consultation pour un autre problème auprès du médecin généraliste pas forcément réceptif à ce moment et ne pas avoir abouti à l'orientation vers un spécialiste. De précédents travaux de l'équipe, réalisés sur un sous-échantillon de la cohorte PAQUID, avaient montré qu'il n'y avait pas une bonne corrélation entre la plainte rapportée par le sujet et celle rapportée (donc entendue) par le médecin. Il n'est donc pas certain que des entretiens auprès des médecins généralistes aient été plus informatifs pour confirmer les propos des sujets interrogés.

4.3 *Survie des sujets déments en fonction du recours aux soins dans l'étude des 3 Cités*

4.3.1 Méthodes

4.3.1.1 Constitution de l'échantillon

Ce travail a été réalisé sur un échantillon de sujets déments non institutionnalisés au suivi où le diagnostic de démence a été posé, bénéficiant des informations disponibles sur leur recours aux soins et sur leur statut vital. Les déments institutionnalisés étaient exclus de l'analyse de survie car nous avons considéré qu'ils bénéficiaient déjà d'une prise en charge médicale « adaptée ». Nous nous sommes basés uniquement sur les déments incidents diagnostiqués aux suivis S1 (2 ans) et S2 (4 ans) afin d'obtenir une période de suivi suffisante (au moins 6 ans entre le suivi S2 et le suivi S5 qui nous a servi de date de censure pour les déments non décédés entre temps). Notre échantillon final était composé de 261 déments incidents sur les 289 déments incidents diagnostiqués entre l'inclusion et le suivi S2. Les 28 sujets exclus de l'analyse présentaient des données manquantes sur leur recours aux soins ($n = 7$), étaient institutionnalisés au moment du diagnostic ($n = 16$) ou avaient un statut vital inconnu pour 5 d'entre eux.

4.3.1.2 Recherche systématique du statut vital

Les données de mortalité ont été enregistrées tout au long du suivi de la cohorte pour chacun des participants de l'étude dans les centres de Bordeaux et de Montpellier. Dans la plupart des cas, cette information était recueillie lors des appels téléphoniques pour les prises de rendez vous pour le suivi ultérieur. Pour les sujets perdus de vue, pour lesquels les contacts avec le conjoint, la personne ressource ou le médecin traitant n'avaient pas abouti, une procédure de recherche du statut vital et de la date exacte de décès était réalisée de manière systématique auprès des mairies des communes de naissance des individus. Dans le centre de Dijon, le suivi systématique des sujets déments diagnostiqués n'étant pas organisé, nous avons réalisé une recherche des statuts vitaux auprès des mairies de naissance des individus pour lesquels nous n'avions aucune information.

4.3.1.3 Les covariables incluses dans les analyses de survie

Les variables suivantes ont été considérées dans les analyses de survie :

- Les variables **socio-démographiques et cliniques** décrites au chapitre précédent à savoir l'âge estimé d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'éducation, le niveau de revenus, la condition de vie (en deux catégories : sujets vivant seul à domicile / sujets vivant en famille à domicile), l'étiologie de la démence, les troubles du comportement, la présence d'une symptomatologie dépressive, les performances cognitives et fonctionnelles au moment du diagnostic (score au MMSE, score aux IADL), le déclin cognitif (déclin annuel au MMSE) et fonctionnel (déclin annuel aux IADL).
- Des **comorbidités** non présentées au chapitre précédent : diabète, antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde. Le diabète était déterminé par la présence d'un traitement spécifique antidiabétique ou par l'auto-déclaration d'un diabète par le sujet au suivi où le diagnostic de démence était posé. L'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus du myocarde étaient déterminés à l'inclusion pendant l'entretien avec les psychologues ainsi que lors de chaque suivi. Pour ceux déclarant avoir eu un AVC ou un infarctus du myocarde, des données médicales étaient récupérées incluant les rapports d'hospitalisation, un entretien avec le médecin généraliste ou la famille. Ces données faisaient ensuite l'objet d'une validation par des comités de validation constitués d'experts du domaine.

4.3.1.4 Les analyses statistiques

Comme pour l'analyse des déterminants du recours aux soins, les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des 3 catégories de recours aux soins ont été comparées dans cet échantillon. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage, les comparaisons entre groupes ont été faites par le test du Khi-2 et le test de Kruskal-Wallis (variables catégorielles ordinales) ; les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et écart-type, les comparaisons ont été faites par l'ANOVA. Une analyse multivariée a ensuite été réalisée par régression logistique polytomique ajustée sur l'ensemble des caractéristiques socio-démographiques et cliniques décrites précédemment.

La survie des sujets déments en fonction des trois catégories de recours aux soins a été explorée par des courbes de survie de Kaplan Meier ¹⁸⁸. Nous avons ensuite utilisé des modèles de régression de Cox ¹⁸⁹ pour tester la présence, la force et l'indépendance des associations entre recours aux soins et mortalité. Le temps de survie a été calculé par le délai entre la date estimée d'apparition de la démence et la date de décès ou de dernier contact. Les données censurées correspondaient aux patients encore vivants lors du dernier suivi. La variable à expliquer était la survenue d'un décès, la variable explicative principale était le recours aux soins. La plainte au médecin généraliste, et la plainte au médecin spécialiste ont été comparées à la catégorie de référence à savoir l'absence de plainte à un médecin. L'ensemble des caractéristiques socio-démographiques et cliniques décrites précédemment ont été prises en compte dans des modèles successifs. Afin de limiter le nombre de participants exclus de l'analyse, lorsque des données étaient manquantes pour les comorbidités et les troubles du comportement nous avons conservé les participants dans l'analyse en créant une catégorie "manquant" ; la variable était dans ce cas analysée en variable indicatrice, la catégorie de référence étant alors l'absence de pathologie. Nous avons construit 4 modèles successifs, chaque modèle étant une extension du précédent :

Le modèle 1 : ajustement sur l'âge d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'études et le niveau de revenus

Le modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'étiologie de la démence, les conditions de vie, les comorbidités (dépression, diabète, AVC, infarctus du myocarde) et la présence d'au moins un trouble du comportement

Le modèle 3 : modèle 2 + ajustement sur le score au MMSE et le score aux IADL

Le modèle 4 : modèle 3 + ajustement sur le déclin annuel au MMSE et le déclin annuel aux IADL

En raison de données manquantes pour huit sujets (dont sept étaient décédés au suivi S5) sur les scores au MMSE et aux IADL (variables quantitatives ne pouvant donc pas être considérées dans une catégorie « manquante »), deux analyses de sensibilité ont été effectuées pour les modèles 3 et 4 :

- en imputant aux valeurs manquantes de MMSE et IADL les valeurs moyennes des 253 sujets pour lesquels nous disposions de l'information

- en imputant aux valeurs manquantes de MMSE et IADL les valeurs les plus basses des 253 sujets pour lesquels nous disposions de l'information

L'imputation des valeurs manquantes par les valeurs les plus hautes sur les 253 sujets pour lesquels nous disposions de l'information n'a pas été réalisée, cette hypothèse ne nous apparaissant pas réaliste.

4.3.2 Résultats

Description de la population

Environ un tiers des 261 déments incidents n'avait pas consulté de médecin pour leur problème cognitif (34,7 %). Un autre tiers (32,9 %) avait consulté seulement leur médecin généraliste et le dernier tiers (32,2 %) avait déclaré avoir consulté un spécialiste. Dans cet échantillon, le recours aux soins ne différait pas selon l'âge, le sexe, le niveau des revenus, la condition de vie, l'étiologie de la démence et les comorbidités (tableau 3). Les sujets déments ayant consulté un spécialiste étaient plus éduqués. Contrairement aux résultats obtenus précédemment sur un échantillon plus important (604 sujets contre 261 dans cet échantillon), l'âge n'était pas associé au recours aux soins, certainement à cause d'un manque de puissance. Nous avons retrouvé néanmoins l'association significative entre recours aux soins et niveau d'éducation. Une tendance non significative était observée entre la présence d'un trouble du comportement et le recours aux soins ($p = 0,08$).

Le recours aux soins n'était pas associé aux performances cognitives (mesurées par le MMSE, et le déclin au MMSE) et fonctionnelles (mesurée par le score aux IADL). Par contre, comme sur l'échantillon de 604 sujets déments, on retrouvait dans cet échantillon une association entre déclin aux IADL et recours : les sujets ayant consulté un spécialiste présentaient un déclin aux IADL deux fois plus important que les patients sans plainte cognitive rapportée à un médecin, cette différence restait significative après ajustement.

Influence du recours aux soins sur la survie

La durée médiane de suivi était de 5,6 ans. Au cours du suivi, 150 sujets déments sont décédés parmi lesquels 41 ne s'étaient pas plaints à un médecin (soit 45,0 % des sujets sans plainte), 55 s'étaient plaints uniquement à leur médecin généraliste (soit 63,9 % des sujets

s'étant plaints à leur généraliste) et 54 s'étaient plaints à un spécialiste (soit 64,3 % des sujets s'étant plaints à un spécialiste). Les courbes de survie révèlent une survie minorée pour les individus ayant consulté un médecin, généraliste ou spécialiste (test du Log Rank = 0,04 – Figure 2).

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et les revenus, les sujets ayant consulté un médecin spécialiste présentaient une surmortalité significative en comparaison avec les sujets ne s'étant pas plaints à un médecin (catégorie de référence) avec un risque relatif de 1,62 (IC à 95% 1,07-2,46) ; le risque relatif était non significatif à 1,43 (IC à 95% 0,95-2,16) pour les sujets ayant consulté un médecin généraliste (modèle 1). Quel que soit l'ajustement sur les comorbidités, les troubles du comportement, l'étiologie de la démence et la condition de vie (modèle 2), en ajoutant les performances cognitives et fonctionnelles (modèle 3), puis enfin en ajoutant le déclin cognitif et fonctionnel (modèle 4), les risques relatifs restaient quasiment inchangés avec des p-values allant de 5 % pour les sujets ayant consulté un spécialiste (RR =1,58 ; IC à 95% 1,00-2,49) à 11% pour les sujets s'étant plaints à leur généraliste (RR = 1,43 ; IC à 95% 0,92-2,22). Les deux analyses de sensibilité effectuées en incluant les sujets sans données sur le MMSE ou les IADL sont présentées dans le tableau 5. Quelle que soit l'hypothèse faite, les résultats n'étaient pas modifiés.

Tableau 3 : Principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques associées au recours aux soins chez les déments incidents de l'étude des 3 Cités

	Sujets sans plainte rapportée à un médecin (n=91)	Sujets avec plainte rapportée à leur médecin généraliste (n=86)	Sujets avec plainte rapportée à un médecin spécialiste (n=84)	P value brute	P value ajustée
Age, moyenne (ET)	80,0 (6,1)	80,1 (5,2)	78,8 (5,4)	0,22	0,32
Femme, n (%)	54 (59,3)	44 (51,2)	50 (59,5)	0,45	0,13
Niveau d'éducation, n (%)				0,01	0,007
- niveau primaire	41 (45,0)	42 (48,8)	24 (28,6)		
- niveau secondaire	24 (26,4)	21 (24,4)	18 (21,4)		
- au moins lycée	26 (28,6)	23 (26,7)	42 (50,0)		
Niveau de revenus, n (%)				0,21	0,87
<760 euros	11 (12,1)	11 (12,8)	6 (7,1)		
760 - 1500	50 (54,9)	49 (57,0)	44 (52,4)		
> 1500	19 (20,9)	18 (20,9)	27 (32,1)		
Données manquantes, pas de réponse	11 (12,1)	8 (9,3)	7 (8,3)		
Conditions de vie, n (%)				0,38	0,28
- vit seul à domicile	40 (44,0)	38 (44,2)	29 (34,9)		
- vit en famille à domicile	51 (56,0)	48 (55,8)	54 (65,1)		
Etiologie de la démence, n (%)					
- Maladie d'Alzheimer probable, possible	66 (72,5)	55 (63,9)	50 (59,5)	0,18	0,21
Diabète, n (%)	11 (12,1)	10 (11,6)	7 (8,4)	0,70	0,83
Infarctus du myocarde, n (%)	7 (7,7)	7 (8,4)	8 (6,0)	0,86	0,48
Accident Vasculaire Cérébral, n (%)	4 (4,4)	3 (3,5)	5 (6,0)	0,73	0,55
Symptomatologie dépressive, n (%) ^Y	23 (26,4)	19 (23,2)	21 (27,6)	0,57	0,68
Troubles du Comportement, n (%) ^{YY}	13 (17,3)	13 (17,1)	25 (37,8)	0,02	0,08
MMSE : moyenne (ET)	22,1 (3,1)	22,5 (2,6)	23,1 (3,0)	0,07	0,44
Déclin annuel au MMSE : moyenne (ET)	1,8 (1,6)	1,7 (1,6)	1,5 (1,6)	0,33	0,51
Score IADL : moyenne (ET)	5,9 (2,5)	5,9 (2,4)	6,5 (2,8)	0,20	0,21
Déclin annuel au score IADL : moyenne (ET)	0,4 (1,1)	0,7 (1,1)	1,0 (1,2)	0,009	0,01

Les P values brutes ont été obtenues par analyse de la variance pour les variables continues et des tests du Chi2 et Kruskal Wallis pour les variables catégorielles, les p values ajustées ont été obtenues par régression polytomique après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les revenus, l'étiologie de la démence, la présence d'un diabète, d'une symptomatologie dépressive, d'un trouble du comportement, l'existence d'antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, le score au MMSE, le déclin annuel au MMSE, le score aux IADL et le déclin annuel aux IADL

^Y Données manquantes pour 16 sujets (4 patients sans plainte à un médecin, 4 patients ayant eu recours à un généraliste, 8 patients ayant eu recours à un spécialiste)

^{YY} Données manquantes pour 36 sujets (16 patients sans plainte à un médecin, 10 patients ayant eu recours à un généraliste, 10 patients ayant eu recours à un spécialiste)

Figure 2 : Courbe de survie selon le recours aux soins au moment du diagnostic (méthode de Kaplan Meier) – Etude des 3 Cités

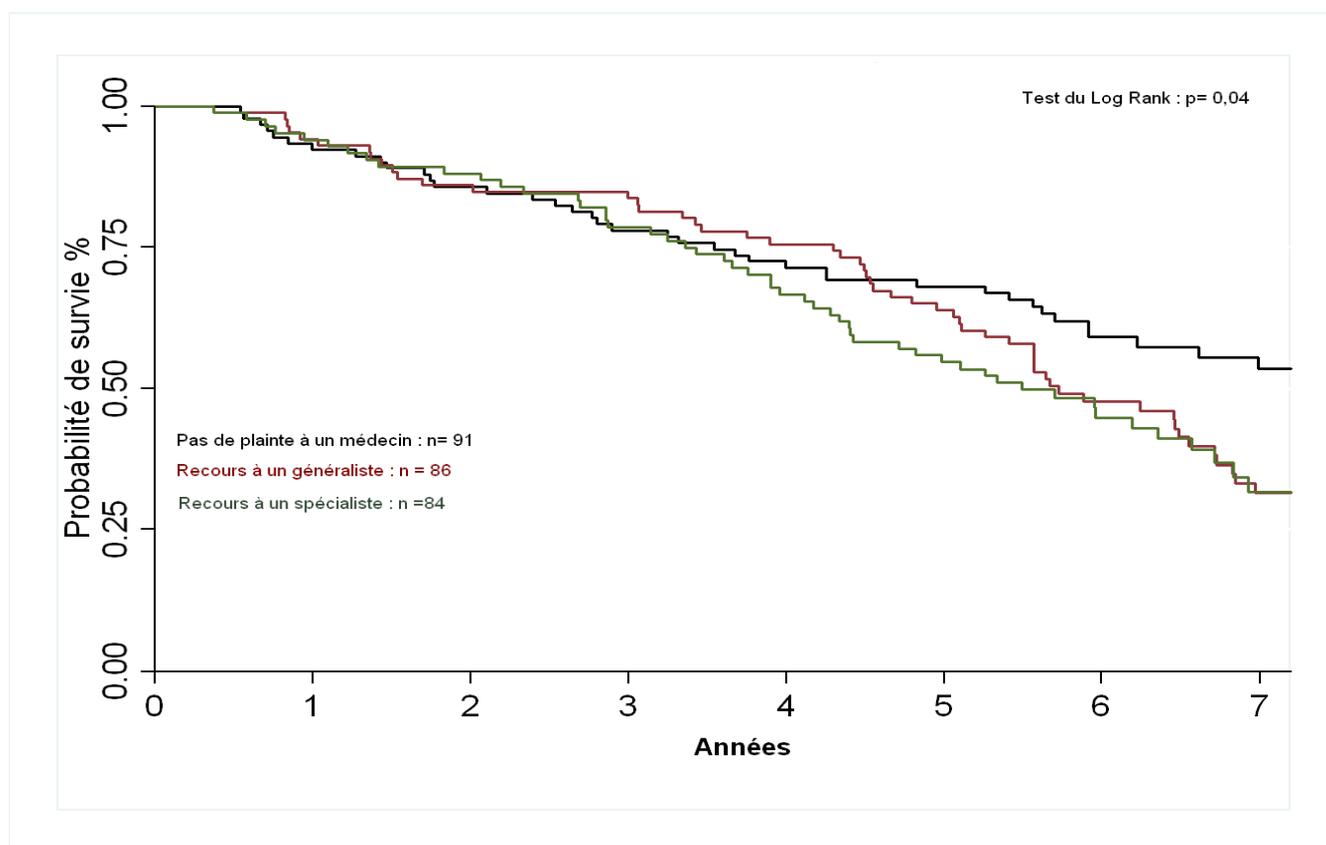


Tableau 4: Association multivariée entre le recours aux soins et la mortalité parmi les 261 déments incidents diagnostiqués dans l'étude des 3 Cités (entre 2001 et 2004)

	Modèle 1 (n=261 : 150 décès)		Modèle 2 (n=261 : 150 décès)		Modèle 3 (n= 253 : 143 décès)		Modèle 4 (n=250 : 142 décès)	
	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value
Pas de plainte à un médecin (référence)	1		1		1		1	
Plainte à un médecin généraliste	1,43 (0,95-2,16)	0,08	1,34 (0,88-2,03)	0,17	1,47 (0,95-2,26)	0,08	1,43 (0,92-2,22)	0,11
Plainte à un médecin spécialiste	1,62 (1,07-2,46)	0,02	1,42 (0,92-2,19)	0,11	1,52 (0,97-2,39)	0,07	1,58 (1,00-2,49)	0,05

Modèle 1 : ajustement sur l'âge d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'études et le niveau de revenus

Modèle 2 : Modèle 1 + ajustement sur l'étiologie de la démence, les conditions de vie, les comorbidités et les troubles du comportement

Modèle 3 : Modèle 2 + ajustement sur le score au MMSE et le score aux IADL

Modèle 4 : Modèle 3 + ajustement sur le déclin annuel au MMSE et le déclin annuel aux IADL

Tableau 5: Analyses de sensibilité : association multivariée entre le recours aux soins et la mortalité parmi les 261 déments incidents diagnostiqués dans l'étude des 3 Cités (entre 2001 et 2004)

	Analyse de sensibilité 1				Analyse de sensibilité 2			
	Modèle 3		Modèle 4		Modèle 3		Modèle 4	
	(n=261 : 150 décès)		(n=261 : 150 décès)		(n= 261 : 150 décès)		(n=261 : 150 décès)	
	Risque Relatif (IC à 95%)	P value						
Pas de plainte à un médecin (référence)	1		1		1		1	
Plainte à un médecin généraliste	1,38 (0,91-2,10)	0,13	1,34 (0,87-2,05)	0,18	1,33 (0,87-2,02)	0,18	1,30 (0,85-1,98)	0,22
Plainte à un médecin spécialiste	1,46 (0,94-2,27)	0,10	1,46 (0,94-2,26)	0,10	1,49 (0,96-2,32)	0,08	1,48 (0,95-3,00)	0,08

Modèle 3 : ajustement sur l'âge d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'études et le niveau de revenus, l'étiologie de la démence, les conditions de vie, les comorbidités et les troubles du comportement, le score au MMSE et le score aux IADL

Modèle 4 : Modèle 3 + ajustement sur le déclin annuel au MMSE et le déclin annuel aux IADL

4.4 Survie des sujets déments en fonction du recours aux soins dans la cohorte PAQUID

4.4.1 Méthodes

4.4.1.1 Présentation de la Cohorte PAQUID

PAQUID (Personnes âgées QUID) est une étude épidémiologique de cohorte prospective, réalisée en population générale. Les participants de cette enquête ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales (seule base de sondage accessible en France) de 37 communes de Gironde et de 38 communes de Dordogne. Cette sélection des sujets a été réalisée selon un plan de sondage stratifié sur la taille de la commune, l'âge et le sexe et selon les critères d'inclusion suivants :

- être âgé de 65 ans et plus au 31 décembre 1987 pour les sujets de Gironde et au 31 décembre 1988 pour les sujets de Dordogne.
- être inscrit sur les listes électorales
- ne pas vivre en institution
- avoir donné son consentement éclairé de participation à l'étude

Les sujets ainsi sélectionnés ont tout d'abord été contactés par un courrier les invitant à participer à cette étude, puis par téléphone. Sur les 5554 personnes sélectionnées, 3777 ont accepté de participer (68 %). Après la visite d'inclusion, les participants ont été revus dans les mêmes conditions à plusieurs reprises : 1 an (seulement pour les sujets de Gironde), 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17, 20 et 22 ans après la visite initiale. Une recherche active des perdus de vue a été régulièrement effectuée avec relance téléphonique et postale de la personne dite ressource, de la famille, des voisins ou du médecin traitant. La survenue d'un décès était enregistrée dans la base de données à chaque suivi, avec les dates et les causes de survenue de l'évènement, recueillies auprès du médecin traitant de la personne et des mairies des communes de naissance.

4.4.1.2 Recueil des données

Le recueil initial des données a débuté en janvier 1988 en Gironde et en 1989 en Dordogne. Après prise de rendez-vous téléphonique, l'entretien était réalisé au domicile des sujets par une enquêtrice psychologue, à l'aide d'un questionnaire standardisé évaluant les

caractéristiques socio-démographiques, les habitudes de vie et activités pratiquées, l'entourage social, les aides (professionnelles ou informelles), des données de santé (état de santé général, antécédents médicaux, symptomatologie dépressive, santé subjective, consommation médicamenteuse, état cognitif, fonctionnel...). L'ensemble de ces informations était rapporté par le sujet lui-même ou par un proche si le sujet n'était pas apte à répondre aux questions.

4.4.1.3 Recherche active des démences

Une détection active des cas de démence a été réalisée selon une stratégie en deux étapes. A l'issue de l'entretien, la psychologue complétait un questionnaire permettant d'obtenir les critères de démence du Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder (DSM-III), validés pour la France ¹⁹⁰. En cas de suspicion de démence, une consultation réalisée par un neurologue au domicile des sujets permettait de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de démence et d'en préciser l'étiologie. En outre, la notion de déclin cognitif a été ensuite introduite dans la procédure afin d'améliorer la sensibilité du critère de sélection des sujets déments par les psychologues. Ainsi, les sujets présentant une baisse d'au moins trois points de leur score au MMSE par rapport au score le plus élevé obtenu aux suivis précédents ont également été vus par le neurologue.

4.4.1.4 Création de la variable recours aux soins

A chaque suivi, les sujets étaient interrogés par la psychologue sur les symptômes ressentis : oublis dans les activités courantes, difficultés à retenir de nouvelles informations simples, difficultés de langage (pour trouver ses mots, reconnaître des objets). En présence d'une difficulté ressentie, la psychologue demandait si cette plainte avait été suivie d'une consultation médicale. Lorsque les sujets déclaraient ne jamais s'être plaints à un médecin, ils étaient classés dans la catégorie « pas de recours aux soins ». Lorsque le sujet avait répondu ne pas présenter de difficultés pour deux items sur les trois (activités courantes, langage, informations) et que le troisième item n'avait pas été renseigné, les sujets étaient aussi classés dans la catégorie « pas de recours aux soins ». Par ailleurs, contrairement à l'étude des 3 Cités, il n'existait pas de questionnaire standardisé permettant d'évaluer systématiquement, lors de l'examen clinique, le recours aux soins et notamment la consultation avec un spécialiste. Nous avons donc récupéré cette information à partir de l'histoire clinique rédigée

lors de l'examen réalisé par le neurologue. Les sujets qui rapportaient avoir consulté un médecin pour un symptôme cognitif ressenti, qui avaient consulté un spécialiste ou qui étaient traités par un anti-démence étaient classés dans la catégorie « recours aux soins ». Enfin, en cas d'information manquante dans le dossier clinique des sujets et d'au moins deux données manquantes sur l'existence de symptômes ressentis, les sujets étaient classés comme sans information sur le recours aux soins à l'exception de ceux qui prenaient un traitement anti-démence. En raison du mode de recueil de l'information sur le recours basée sur l'histoire clinique recueillie lors de l'examen clinique et non sur un questionnaire standardisé, les deux catégories de recours à un généraliste et à un spécialiste n'ont pas été différenciées.

4.4.1.5 Variables socio-démographiques et cliniques étudiées

Nous avons étudié l'association entre le recours aux soins et les caractéristiques socio-démographiques suivantes :

- **L'âge estimé du début de démence.**
- **Le sexe**
- **Le niveau d'études.** Le niveau d'études est ici défini en 2 classes (pas de scolarité ou niveau primaire non validé / au moins le niveau primaire validé)
- **Les conditions de vie** (seul à domicile / à domicile en famille)
- **Les revenus** ont été mesurés au suivi à 10 ans et définis en 5 catégories : inférieurs à 760 euros (catégorie de référence), entre 760 et 1500 euros, entre 1500 et 2300 euros, 2300 euros ou plus, ne souhaite pas répondre ou données manquantes
- **Les comorbidités.** La présence d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde a été évaluée à chaque suivi depuis l'inclusion par l'entretien réalisé par les psychologues enquêtrices. L'existence d'un diabète ou d'une symptomatologie dépressive a été évaluée au moment du diagnostic. En raison d'un nombre important de données manquantes concernant la symptomatologie

dépressive, une catégorie « données manquantes » a été créée pour les analyses de survie

- **L'étiologie de la démence** : Alzheimer probable ou possible versus les autres types de démence
- Les **performances cognitives** (MMSE) et **fonctionnelles** (score aux IADL) au moment du diagnostic ainsi que leurs évolutions avant le diagnostic. Le déclin annuel de ces performances a été calculé selon la même méthodologie que celle décrite dans l'étude 3C.

Les troubles du comportement n'étaient pas évalués systématiquement dans l'étude PAQUID, ils ne sont donc pas pris en compte dans les analyses de survie.

4.4.1.6 La population étudiée

Nous nous sommes intéressés à tous les cas de démence incidente survenue dans la cohorte PAQUID entre le suivi à 10 ans et le suivi à 15 ans, période de temps concomitante avec les suivis S1 et S2 de l'étude des 3 Cités. Au total, 381 cas de démence ont été repérés en 5 ans. Parmi ces 381 sujets, 106 sujets étaient institutionnalisés au moment du diagnostic. Sur les 275 déments non institutionnalisés, l'information sur le recours aux soins était disponible pour 240 sujets ; pour 35 sujets aucune information sur leur recours aux soins n'était disponible. Les analyses de survie ont été menées uniquement auprès des 240 sujets avec une information sur leur recours aux soins. La survie a été évaluée jusqu'au suivi à 20 ans (date de point).

4.4.1.7 Les analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage, les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et écart-type.

Les 35 sujets n'ayant pas d'information concernant leur recours aux soins ont été comparés aux sujets présentant une information sur leur recours aux soins pour les caractéristiques socio-démographiques et cliniques, afin de comprendre les raisons de l'absence d'information

sur le recours ; des comparaisons univariées par des tests du Chi² et par ANOVA ont été réalisées.

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des deux catégories de recours aux soins ont été comparées. Les comparaisons univariées ont été réalisées en utilisant les tests du Chi² de Kruskal-Wallis (pour les revenus) et l'ANOVA. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique en prenant en compte toutes les caractéristiques socio-démographiques et cliniques décrites précédemment.

La survie des sujets déments en fonction des deux catégories de recours aux soins a été explorée par des courbes de survie de Kaplan Meier. Nous avons ensuite utilisé des modèles de régression de Cox pour tester la présence, la force et l'indépendance des associations entre les deux catégories de recours aux soins et la mortalité. La variable à expliquer était la survenue d'un décès, la variable explicative était le recours aux soins. Le temps de survie était calculé comme le délai entre la date estimée d'apparition de la démence et la date de décès ou du dernier contact comme évènement de censure. L'ensemble des caractéristiques socio-démographiques et cliniques décrites précédemment ont été prises en compte dans 4 modèles successifs, chaque modèle étant une extension du précédent :

Le modèle 1 : ajustement sur l'âge d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'études et le niveau de revenus

Le modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur les comorbidités, l'étiologie de la démence, la condition de vie

Le modèle 3 : modèle 2 + ajustement sur le score au MMSE et le score aux IADL

Le modèle 4 : modèle 3 + ajustement sur le déclin annuel au MMSE et le déclin annuel aux IADL

4.4.2 Résultats

Description de la population

Les individus pour lesquels nous n'avions pas d'information sur le recours aux soins différaient des sujets pour lesquels nous avons une information (tableau 6). Ils étaient moins éduqués et vivaient moins fréquemment seuls à leur domicile. Ils présentaient une pathologie démentielle bien plus avancée, le score au MMSE était significativement inférieur à celui des sujets pour lesquels nous disposions d'une information (11,5 versus 21,2 ; $p < 0,0001$), la dépendance aux IADL était également plus importante chez les sujets sans information (12,4 versus 8,5 ; $p < 0,0001$) ainsi que le déclin au MMSE (2,8 versus 1,5 ; $p < 0,0001$). Le déclin aux IADL n'était cependant pas différent. Au suivi à 20 ans, 91,4 % des 35 sujets sans information sur le recours étaient décédés contre 81,2 % pour les sujets avec information.

Concernant les sujets avec une information relative au recours aux soins, ceux qui avaient consulté un médecin pour leur problème cognitif étaient significativement plus jeunes de deux ans que les sujets sans plainte à un médecin (tableau 7). Aucune autre différence sociodémographique n'était observée entre ces catégories de sujets déments. Contrairement aux résultats obtenus dans l'étude des 3 Cités, le niveau d'éducation n'était pas associé au recours aux soins. Les sujets ayant consulté un médecin présentaient plus souvent un syndrome dépressif que les autres (26 % versus 11,6 %, $p < 0,01$), et étaient moins souvent diabétiques (7,2 % versus 14,8 % ; $p = 0,02$). Les performances cognitives ou fonctionnelles ne différaient pas selon le recours aux soins.

Influence du recours aux soins sur la survie

La durée médiane de suivi était de 5,9 ans. Au cours du suivi, 194 sujets déments sont décédés (81,2 %) dont 105 (82,0 %) qui ne s'étaient pas plaints à un médecin et 89 (80,2 %) qui s'étaient plaints à un médecin. Les courbes de survie ne révèlent aucune différence en fonction du recours aux soins (test du Log Rank = 0,12 – Figure 3).

En analyse multivariée, quel que soit le modèle d'ajustement, les profils de survie en fonction du recours aux soins étaient similaires : RR = 0,98 (IC à 95% 0,72-1,33) après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et les revenus (modèle 1) et RR = 0,89 (IC à 95% 0,64-1,23) après avoir ajouté dans le modèle précédent, les comorbidités, la condition de vie, l'étiologie de la démence ainsi que les performances et les déclinés cognitifs et fonctionnels (modèle 4).

Tableau 6 : Principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques associées à la présence d'une information sur le recours aux soins chez les déments incidents de l'étude PAQUID (n=275)

	Sujets avec information disponible sur le recours aux soins (n=240)	Sujets sans information sur le recours aux soins (n=35)	P value brute
Age, moyenne (ET)	84,0 (5,0)	85,2 (6,7)	0,32
Femme, n (%)	157 (65,4)	24 (68,3)	0,71
Niveau d'éducation, n (%)			0,01
- <i>niveau primaire non validé</i>	92 (38,3)	21 (60,0)	
- <i>au moins niveau primaire</i>	148 (68,7)	14 (40,0)	
Revenus, n (%)			0,41
<760 euros	62 (25,8)	11 (31,4)	
760 – 1500 euros	83 (34,6)	11 (31,4)	
>1500 euros	44 (18,3)	3 (8,6)	
<i>Données manquantes ne souhaite pas répondre</i>	51 (21,2)	10 (28,6)	
Conditions de vie, n (%)			0,001
- <i>vit seul à domicile</i>	104 (43,3)	5 (14,7)	
- <i>vit en famille à domicile</i>	136 (56,7)	29 (85,3)	
Etiologie de la démence, n (%)			
- <i>Maladie d'Alzheimer probable, possible</i>	196 (81,7)	28 (80,1)	0,81
MMSE, moyenne (ET)	21,2 (3,3)	11,5 (8,5)	<0,0001
Déclin annuel moyen au MMSE (ET)	1,5 (1,1)	2,8 (2,8)	<0,0001
Score IADL moyen (ET)	8,5 (3,0)	12,4 (2,1)	<0,0001
Déclin annuel au score IADL (ET)	0,9 (1,0)	0,9 (1,1)	0,64

Les p-values sont obtenues par analyse de la variance pour les variables continues et tests du Chi2 ou Kruskal Wallis pour les variables catégorielles.

Tableau 7: Principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques associées au recours aux soins chez les déments incidents de l'étude PAQUID (n= 240)

	Sujets sans plainte rapportée à un médecin (n=129)	Sujets avec plainte rapportée à un médecin (n=111)	P value brute	P value ajustée
Age, moyenne (ET)	85,0 (4,9)	82,8 (4,7)	0,0004	0,01
Femme, n (%)	81 (62,8)	76 (68,5)	0,36	0,39
Niveau d'éducation, n (%)			0,08	0,56
- niveau primaire non validé	56 (43,4)	36 (32,5)		
- au moins niveau primaire	73 (56,6)	75 (67,6)		
Revenus, n (%)			0,08	0,30
<760 euros	40 (31,0)	22 (19,8)		
760 – 1500 euros	36 (27,9)	47 (42,3)		
>1500 euros	25 (19,4)	19 (17,1)		
Données manquantes ne souhaite pas répondre	28 (21,7)	23 (20,7)		
Conditions de vie, n (%)			0,45	0,90
- vit seul à domicile	53 (41,1)	51 (45,9)		
- vit en famille à domicile	76 (58,9)	60 (54,0)		
Etiologie de la démence, n (%)			0,06	0,31
- Maladie d'Alzheimer probable, possible	111 (86,0)	85 (76,6)		
Infarctus du myocarde, n (%) ^Y	18 (14,1)	10 (9,3)	0,29	0,33
AVC, n (%) ^{YY}	16 (12,7)	17 (15,6)	0,64	0,90
Diabète, n (%) ^{YYY}	19 (14,8)	8 (7,2)	0,06	0,02
Symptomatologie dépressive, n (%) ^{YYYY}	12 (11,6)	25 (26,0)	0,009	0,009
MMSE, moyenne (ET)	20,9 (3,3)	21,4 (3,2)	0,22	0,72
Déclin annuel moyen au MMSE (ET)	1,6 (1,2)	1,4 (1,1)	0,39	0,94
Score IADL moyen (ET)	8,6 (3,1)	8,3 (2,9)	0,50	0,59
Déclin annuel au score IADL (ET)	0,8 (1,1)	0,9 (0,9)	0,42	0,53

Les P values brutes ont été obtenues par analyse de la variance pour les variables continues et tests du Chi2 ou Kruskal Wallis pour les variables catégorielles, les p values ajustées ont été obtenues par régression logistique après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les revenus, l'étiologie de la démence, les comorbidités, le score au MMSE, le déclin annuel au MMSE, le score aux IADL, le déclin annuel aux IADL

^Y 4 données manquantes (1 sujets sans plainte rapportée à un médecin, 3 sujets avec plainte à un médecin)

^{YY} 5 données manquantes (2 sujets sans plainte rapportée à un médecin, 3 sujets avec plainte à un médecin)

^{YYY} 1 donnée manquante (1 sujet sans plainte rapportée à un médecin)

^{YYYY} 41 données manquantes (26 sujets sans plainte rapportée à un médecin, 15 sujets avec plainte à un médecin)

Figure 3 : Courbe de survie selon le recours aux soins au moment du diagnostic (méthode de Kaplan Meier) – Etude PAQUID

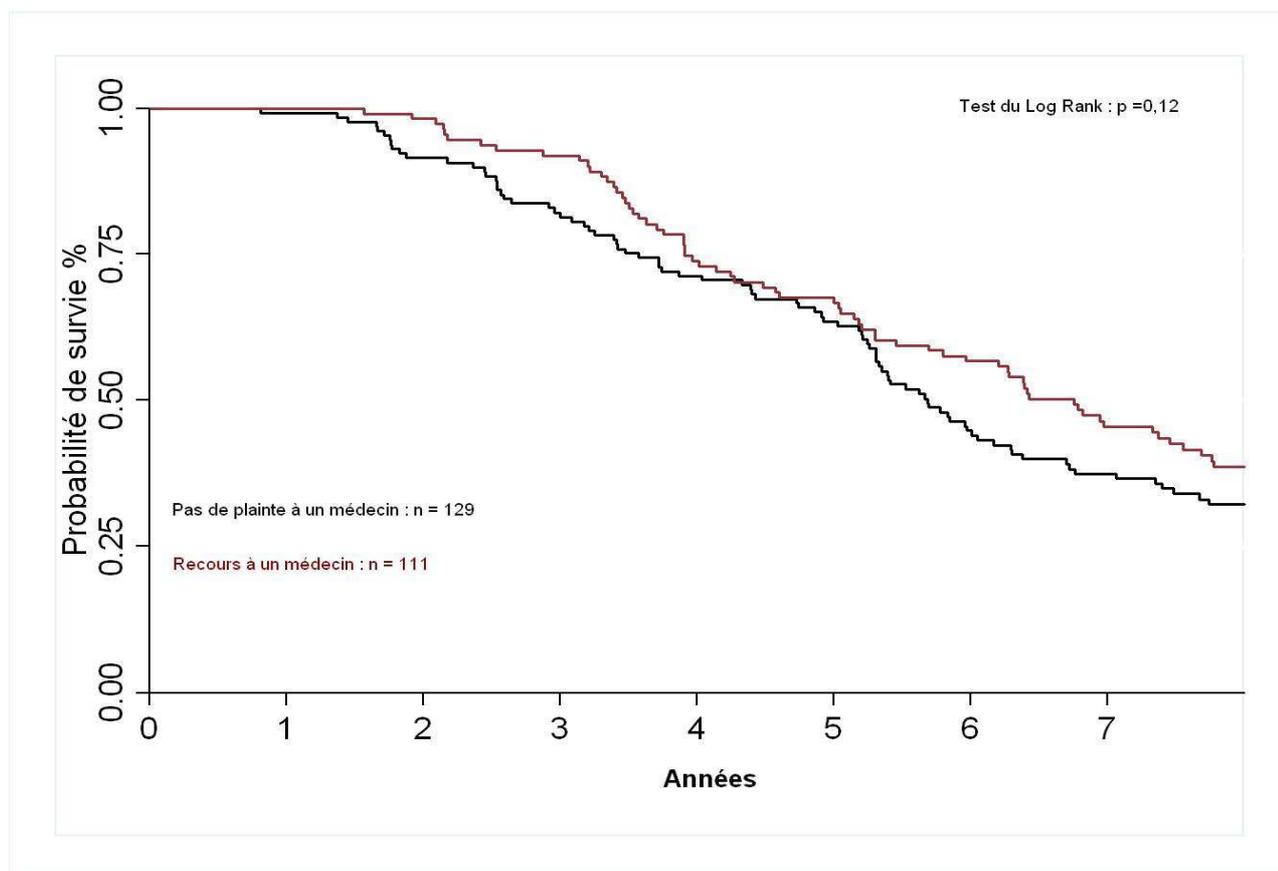


Tableau 8 : Association multivariée entre le recours aux soins et la mortalité parmi les 240 déments incidents diagnostiqués dans l'étude PAQUID (entre 1998 et 2003)

	Modèle 1 (n=240 : 194 décès)		Modèle 2 (n=240 : 194 décès)		Modèle 3 (n= 224 : 182 décès)		Modèle 4 (n=223 : 181 décès)	
	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value	Risque Relatif (IC à 95%)	P value
Pas de plainte à un médecin (référence)	1		1		1		1	
Plainte à un médecin	0,98 (0,72-1,33)	0,90	0,95 (0,70-1,33)	0,76	0,90 (0,65-1,24)	0,52	0,89 (0,64-1,23)	0,47

Modèle 1 : Ajustement sur l'âge d'apparition de la démence, le sexe, le niveau d'études et les revenus

Modèle 2 : Modèle 1 + ajustement sur les comorbidités, la condition de vie et l'étiologie de la démence

Modèle 3 : Modèle 2 + ajustement sur le score moyen au MMSE et le score moyen aux IADL

Modèle 4 : Modèle 3 + ajustement sur le déclin annuel au MMSE et le déclin annuel aux IADL

4.5 Discussion

En nous basant sur les cohortes des 3 Cités et PAQUID, nous ne démontrons pas d'impact sur la survie, d'une consultation médicale précoce chez des déments nouvellement diagnostiqués. Dans la cohorte PAQUID, les profils de survie entre les sujets s'étant plaints à un médecin (généraliste ou spécialiste) et ceux ne s'étant pas plaints sont strictement similaires. Dans la cohorte des 3 Cités, nous avons observé une tendance non significative à une surmortalité des sujets ayant rapporté leur problème cognitif à un médecin spécialiste quels que soient les modèles d'ajustement et les analyses de sensibilité.

Les auteurs du World Alzheimer Report 2011 ont effectué une recherche bibliographique sur l'état des connaissances en matière de bénéfices du diagnostic précoce sur la mortalité, l'institutionnalisation et la progression de la maladie ¹⁴⁷. Malgré les nombreux consensus d'experts et recommandations depuis plus d'une décennie ¹⁹¹⁻¹⁹³, les preuves d'efficacité du diagnostic précoce sont quasiment inexistantes dans la littérature. A notre connaissance, aucune étude en population n'a investigué l'effet d'un recours aux soins précoce dans la démence sur la survie. En 2010, Rait et al. ¹⁹⁴ avaient démontré auprès d'une population sélectionnée sur des bases de données de médecins généralistes au Royaume-Uni que la médiane de survie de ces patients était bien inférieure à la médiane de survie estimée en se basant sur des études en population générale et ce quelles que soient les tranches d'âge ¹⁹⁵⁻¹⁹⁶. Les auteurs suggèrent que la survie limitée des déments diagnostiqués s'expliquerait par une sélection à un stade avancé de la pathologie, conséquence d'un diagnostic posé trop tardivement. Le diagnostic serait ainsi posé suite à « un épisode de crise, une hospitalisation, l'exacerbation d'une autre pathologie ou lorsque le déclin cognitif s'accélère ». Une autre explication pourrait être que les profils d'évolution de la maladie étant très hétérogènes même au début du processus neurodégénératif, les sujets consulteraient parce qu'ils présenteraient une forme plus évolutive que les autres. Une autre étude se basant également sur une cohorte clinique de patients présentant soit une démence vasculaire, soit une maladie d'Alzheimer à composante cérébrovasculaire, soit une maladie d'Alzheimer probable et ayant consulté au CMRR de Lille-Bailleul a été publiée en 2009. Dans une étude secondaire, Bruandet et al. ont démontré que plus le délai entre les premiers symptômes et la première consultation au CMRR était court, plus la survie était prolongée ¹⁹⁷. Néanmoins, la validité du datage des premiers symptômes, demandés lors de la première consultation au CMRR, pose question ; elle dépend, en effet, de la sévérité du stade de la pathologie à la première consultation au

CMRR. Par ailleurs, cette première consultation au CMRR n'est peut être pas la première consultation auprès d'un spécialiste : le diagnostic a pu être posé bien avant cette consultation pour une large proportion de patients (ce qui n'est cependant pas précisé dans l'article) du fait de l'expertise des CMRR comme centres de recours pour les cas compliqués.

Le problème du « timing » de la première consultation est une limite importante dans les études que nous avons menées sur PAQUID et 3 Cités. En effet, nous ne nous sommes intéressés au recours aux soins qu'à un seul temps : au moment où le diagnostic de démence a été posé. Les sujets classés « sans recours » ont tout à fait pu rapporter les problèmes cognitifs à un médecin après l'entretien de suivi et nous ne pouvons pas l'évaluer précisément. Le suivi des individus déments dans les cohortes populationnelles est délicat, avec une censure par intervalle relativement importante, les conséquences de la maladie (décès, perdus de vue, refus de visite, incapacité intellectuelle...) ne permettant pas toujours de suivre correctement tous les déments lorsque les intervalles de suivi s'échelonnent de deux à trois ans. Dans l'étude PAQUID, sur les 86 déments incidents au suivi à 10 ans qui ne s'étaient pas plaints à un médecin, 45 n'ont jamais été revus à un suivi ultérieur et parmi les 41 qui ont été suivis au moins une fois, 7 ont été mis sous anti-démence après le diagnostic. Dans l'étude des 3 Cités, sur les 50 déments incidents qui ne s'étaient pas plaints à un médecin au suivi à 2 ans, 15 n'ont pas été revus au suivi à 4 ans ni au suivi à 7 ans. Sur les 35 sujets revus à un de ces suivis, 10 ont été traités par un anti-démence. Ces exemples illustrent bien la difficulté d'apprécier la notion de « timing » de la consultation. Néanmoins, l'intérêt principal de notre travail portait sur le recours précoce, au moment du diagnostic, avec comme hypothèse sous-jacente le fait que ce recours précoce pouvait entraîner un bénéfice sur la survie ultérieure. Dans cette hypothèse, nous considérons un recours plus tardif comme de moindre importance. Une deuxième limite de notre étude réside dans le fait que les troubles du comportement n'ont pas été mesurés de manière suffisamment précise dans la cohorte des 3 Cités et n'étaient pas du tout mesurés dans la cohorte PAQUID. Etant donné qu'ils sont des facteurs pronostiques délétères sur la survie des déments ¹⁹⁸⁻¹⁹⁹ et qu'ils influencent certainement le timing de l'accès aux soins, l'absence d'une évaluation correcte pourrait avoir biaisé nos résultats. Le projet COGICARE qui a lieu actuellement sur deux centres de l'étude des 3 Cités (Bordeaux et Montpellier) prévoit un suivi fréquent (tous les six mois) et sur dix-huit mois de près de 150 déments incidents aux suivis à 7 ans ou à 10 ans, avec une évaluation standardisée des troubles du comportement, basée sur l'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Cette étude devrait nous permettre d'avoir une perception plus fine de l'évolution naturelle de

la maladie aux stades débutants sur les troubles du comportement. Ainsi nous pourrions explorer dans quelle mesure ils affectent le parcours de soins des déments. Une autre limite de notre travail concerne la non prise en compte de certaines pathologies notamment les pathologies respiratoires et les cancers dont l'impact sur la survie des personnes âgées est majeur ²⁰⁰. Le poids des comorbidités dans la survie des déments mérite d'être discuté en particulier dans le contexte du cancer ²⁰¹ et pourrait être étendu à d'autres problèmes de santé ²⁰². En effet, une étude rétrospective dans le cadre de Medicare sur plus de 100 000 patients cancéreux a suggéré que la présence d'une démence (diagnostic posé dans les trois années précédant le diagnostic de cancer) pouvait influencer la prise en charge globale du cancer. La présence d'une démence pourrait conditionner à la fois le dépistage (les cancers sont diagnostiqués plus tardivement chez les déments) et la prise en charge. Les praticiens confrontés à la problématique d'un consentement non éclairé du patient et à la prescription d'examens invasifs potentiellement traumatisants (mammographie, coloscopie...) feraient le choix de ne pas « aller plus loin » ²⁰³. Cependant, dans l'étude sur les assurés de Medicare, la surmortalité des déments cancéreux n'était pas expliquée par le diagnostic plus tardif des cancers chez les déments pouvant aussi suggérer un traitement moins intensif et une adaptation des pratiques médicales face à cette population fragile ²⁰⁴. Prioriser les soins appropriés dans un contexte de fragilité est un processus complexe ; face à ces situations, le médecin doit faire le choix entre les recommandations médicales et les conséquences d'un examen ou d'un traitement sur les bénéfices éventuels en termes de survie et de qualité de vie. Ces hypothèses soulevées dans le contexte du cancer peuvent également être envisagées pour d'autres contextes et doivent questionner sur la fiabilité des pathologies auto-déclarées dans une population fragile (certaines pathologies dont le dépistage implique des examens invasifs et/ou un traitement intensif pourraient être moins fréquemment recherchées).

Enfin, nous avons travaillé ici uniquement sur la survie des sujets déments (indicateur relativement facile à recueillir), mais pas sur d'autres aspects du pronostic comme par exemple l'entrée en institution ou l'évolution cognitive et fonctionnelle. Un travail sur l'impact du recours sur l'entrée en institution, nécessitant une recherche complémentaire d'informations, est actuellement en cours dans l'étude des 3 Cités. Cependant, si l'institutionnalisation est un marqueur intéressant, il doit être relativisé car il ne reflète qu'en partie l'évolution clinique des sujets ; le choix de l'institutionnalisation dépend en effet également de paramètres extérieurs à la maladie notamment du choix personnel de l'entourage, sa capacité à se mobiliser pour prendre en charge le proche malade, de la

disponibilité de places en institution et évidemment des moyens financiers. Enfin, les difficultés inhérentes au suivi des déments dans PAQUID et dans l'étude des 3 Cités ne nous ont pas permis d'explorer ni l'évolution clinique de la maladie après le diagnostic ni les ajustements sociaux et familiaux autour du malade qui peuvent aussi influencer sur leur pronostic. L'étude COGICARE grâce à ses suivis rapprochés et détaillés, devrait nous permettre d'évaluer l'évolution cognitive et fonctionnelle selon le recours aux soins. Au delà des bénéfices sur ces aspects, les études sur l'intérêt d'un diagnostic plus précoce devraient également concerner des indicateurs de santé universels qui préoccupent les familles et les malades et qui ne sont pas spécifiques à la pathologie ²⁰⁵ : la qualité de vie, le bien être physique et psychologique des malades et des aidants, la survie sans dépendance lourde.

4.6 Conclusion

Les études en population apportent des informations très intéressantes sur les profils socio-démographiques et cliniques des sujets déments en fonction de leur recours aux soins qui viennent en complément des études basées sur des populations « cliniques ». Les patients inclus dans les essais cliniques publiés diffèrent des déments en population qui ne sont pas encore diagnostiqués ou qui ne le seront jamais. Dans un large échantillon de déments incidents de la cohorte des 3 Cités, nous montrons que les sujets ayant recours aux soins et ceux sans recours diffèrent sur plusieurs caractéristiques et notamment sur le déclin fonctionnel et les troubles du comportement : il existerait donc bien une démence « clinique » connue des spécialistes présentant des caractéristiques et peut-être une évolution différente et une démence « silencieuse » inconnue des spécialistes et parfois même des médecins généralistes. Très peu d'études ont abordé cet aspect. Une étude récente a montré que des sujets présentant des troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment) recrutés dans des consultations mémoire présentaient un taux de conversion vers la démence 3,5 fois plus élevé que des MCI dépistés en population générale et que cette différence était certainement expliquée par une plus grande dépendance fonctionnelle ²⁰⁶. Selon les auteurs, les sujets MCI recrutés en consultation mémoire seraient à un état plus avancé dans le processus neurodégénératif et donc seraient plus dépendants. Une autre hypothèse peut néanmoins être évoquée, la population clinique présenterait une forme plus évolutive et cette évolutivité aurait entraîné une consultation médicale. On retrouve ces différents profils d'évolution fonctionnelle dès l'entrée dans la maladie chez les déments de la cohorte des 3 Cités.

Etant donné les risques potentiels auxquels sont exposés les sujets déments même aux stades débutants (mauvaise observance médicamenteuse, risques domestiques, conduite automobile...), les diagnostiquer plus précocement semble être un enjeu de santé publique. Les résultats obtenus dans les cohortes PAQUID et 3 Cités concernant l'impact du recours aux soins sur la survie de déments incidents ne plaident cependant pas en faveur du diagnostic précoce. Néanmoins, trop de limites existent dans ces études pour considérer cette réponse définitive. Les résultats vont à l'encontre de notre hypothèse initiale, notamment sur le pronostic vital des déments de 3 Cités. Par ailleurs, en raison de la discordance des résultats entre Paquid et l'étude des 3 Cités et des importantes limites méthodologiques, nous n'avons pas encore soumis ces résultats.

De nouvelles recherches nécessitent d'être entreprises pour évaluer l'impact réel d'un diagnostic précoce en documentant de façon plus précise le recours aux soins, les déterminants de ce recours aux soins et en évaluant l'impact de ce recours sur des indicateurs variés du pronostic, comme l'évolution cognitive, fonctionnelle, les troubles du comportement et l'entrée en institution. Des essais en recherche interventionnelle, c'est-à-dire en conditions réelles, seraient certainement nécessaires pour évaluer l'impact réel du recours mais ne pourront être entrepris que si de nouveaux arguments, plus convaincants, sont mis en évidence ou si de nouveaux traitements apparaissent.

5 Discussion générale

La question du diagnostic précoce des démences et l'efficacité d'interventions à des stades débutants sont les thématiques du World Alzheimer Report 2011¹⁴⁷. Les auteurs de ce rapport soulignent que les preuves de l'efficacité des interventions dirigées vers les patients (stimulation cognitive, psychoéducation, activité physique) sont limitées et lorsque des bénéfices sont démontrés ils le sont sur un très court terme et uniquement dans le cadre d'essais sur des échantillons de petites tailles. Les interventions dirigées vers les aidants notamment la psycho-éducation ont démontré des preuves d'efficacité sur la dépression et le fardeau des aidants. Cependant ces programmes requièrent de ces derniers une participation active et continue pour être efficaces ; ils concernent de fait les proches éprouvant des difficultés inhérentes aux problèmes présentés par le malade. Ainsi, les essais dont les résultats sont les plus prometteurs, REACH 2¹³⁶ et REACH VA²⁰⁷ (application pratique du programme REACH 2 dans des centres médicaux pour anciens combattants) concernaient des aidants de patients présentant déjà un stade évolué de la démence (les MMSE moyens étaient respectivement de 12 pour REACH 2 et de 15 pour REACH VA). La pertinence des programmes de psycho-éducation reste à démontrer dans les stades plus précoces. Les interventions de type case management sont présentées comme prometteuses pour retarder les institutionnalisations des déments surtout à des stades modérés. L'analyse de la littérature que nous avons menée suggère que cette efficacité serait liée à la bonne adéquation entre à la fois le ciblage de la population, la nature de l'intervention et la recherche d'intégration dans le paysage sanitaire et social. Néanmoins, trop peu d'essais de bonne qualité ont été publiés pour tirer des conclusions définitives. Un seul essai mené aux Etats-Unis a explicitement ciblé les malades diagnostiqués depuis moins d'une année sans critères de gravité avec une intervention partant des cabinets de médecine générale⁸⁰. Ce modèle ne semble pas applicable en France. Une prise en charge préventive à destination de patients nouvellement diagnostiqués et en soutien des spécialistes méritait donc d'être testée dans notre contexte sanitaire et social. C'est la raison pour laquelle l'essai AIDALZ actuellement en cours a été envisagé ; les auxiliaires d'évaluation d'AIDALZ ont notamment pour objectif la détection de situations à risque d'évoluer afin d'intervenir en amont de la situation de crise ; les résultats devraient permettre d'apporter des éléments de réponse sur la pertinence d'une intervention inspirée du case management pour les stades débutants de la maladie. Si des bénéfices étaient démontrés (notamment sur les troubles du comportement, critère de jugement principal), ils confirmeraient l'importance de diagnostiquer plus précocement la maladie et souligneraient

l'intérêt d'une approche préventive dès le diagnostic et proposée aux familles et aux malades lorsqu'ils ne posent pas encore problème. Cette démarche était prévue initialement dans le plan Alzheimer 2008-2012 dans le cadre des Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer au travers du référent pour chaque cas diagnostiqué ; la gestion de cas intervenant uniquement sur les situations complexes. Même si chaque cas s'adressant à une MAIA et ne répondant pas aux critères de complexité pour la gestion de cas est informé ou orienté vers un professionnel faisant office de référent (professionnel d'un Services de Soins Infirmiers A Domicile, d'un Centre Local d'Information et de Coordination ou évaluateurs de l'Allocation Personnalisée à l'Autonomie), cette « prise en charge » s'organise le plus souvent sans un réel suivi et sans concertation systématique avec les médecins. L'entrée en gestion de cas a lieu s'il existe un risque de rupture d'équilibre de la situation du malade à cause de facteurs environnementaux (épuisement de l'aidant, isolement social) ou comportementaux (refus d'aide, dénutrition, troubles comportementaux...). Le gestionnaire de cas, en concertation avec la famille et les différents professionnels concernés, essaie d'apporter une réponse pour faire face à la complexité. Néanmoins, entre le diagnostic et l'émergence des premières difficultés, une approche à visée préventive avec un suivi actif en fonction des besoins et à la demande serait pertinente. En effet, les dispositifs d'aide aux malades et à leurs proches sont multiples en France et manquent encore de visibilité : les prestations proposées par les caisses de retraite (aide ménagère, aide au retour à domicile après une hospitalisation), les services d'aide à la personne (aide ménagère, auxiliaire de vie, garde de nuit...), les aides financières (Aide Personnalisée à l'Autonomie, Prestation de Compensation du Handicap), les Services de Soins Infirmiers à Domicile, les structures associatives, les services d'information et de coordination (Centre Local d'Information et de Coordination, réseaux, Centres Communaux d'Action Sociale...), les structures de répit (accueil de jour, hébergement temporaire) peuvent être nécessaires au fil de l'évolution de la maladie et lorsque de nouveaux besoins surgissent. En outre, le plan Alzheimer prévoit également de diversifier la filière d'accompagnement aux différents stades de la maladie avec notamment les équipes spécialisées Alzheimer et les plateformes de répit et d'accompagnement. Les premières se développent pour intervenir à domicile sur prescription médicale pour délivrer à des malades à un stade léger ou modéré, une prestation de réhabilitation et de stimulation des capacités restantes dans le cadre de services de soins infirmiers à domicile ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD). De plus, afin d'élargir l'offre pour répondre aux besoins très divers des aidants, des plateformes d'accompagnement et de répit ont également été développées. Ces plateformes ont un champ d'intervention territorial plus large que

l'accueil de jour classique avec parfois des prestations organisées à l'extérieur de la structure (notamment garde de nuit).

Certaines familles assurent toutes seules l'accompagnement de leur proche malade, n'ont pas besoin d'aide ou n'ont pas besoin de soutien pour mettre en place ces aides. D'autres n'en sont pas capables et vont encapsuler leurs difficultés jusqu'à la situation de crise. L'instauration d'un suivi systématique dès le diagnostic via un référent pourrait faciliter l'accès aux aides nécessaires au bon moment, détecter les signes précurseurs de crise et informer les médecins spécialistes de la réalité de la situation au domicile. Un exemple concret et assez courant semble être les problèmes de conduite automobile qui se posent très précocement et qui sont alors souvent ignorés des médecins. Cette approche pourrait également motiver les médecins généralistes à orienter plus précocement vers les spécialistes en cas de doute. Lorsque la situation évolue défavorablement et devient complexe, l'entrée en gestion de cas avec le suivi intensif prévu prendrait le relai. Les premiers retours des auxiliaires d'évaluation d'AIDALZ montrent des situations et des niveaux d'attente très hétérogènes des familles avec pour certaines une réelle satisfaction relative aux contacts fréquents et aux conseils fournis par l'auxiliaire d'évaluation.

L'amélioration de la prise en charge des personnes âgées fragiles dont les malades d'Alzheimer est une question centrale pour nos sociétés. Au-delà de l'enjeu financier et sanitaire, la question éthique est prépondérante et doit concerner tout le monde, du médecin qui reconnaît les premiers troubles à chaque membre de la famille. Il semble exister un réel intérêt à déployer largement les nouveaux dispositifs prévus par le plan Alzheimer dont les MAIA.

6 Bibliographie

1. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Projections démographiques pour la France, ses régions et ses départements (Horizon 2030/2050).In: Résultats I, INSEE Résultats, 2003:(16):3-38.
2. Crimmins EM. Trends in the health of the elderly. *Annu Rev Public Health.* 2004;25:79-98.
3. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2269-76.
4. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 2007 Aug 7;147(3):156-64.
5. The coming crisis of long-term care. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1755.
6. Robine JM, Michel JP, Herrmann FR. Who will care for the oldest people in our ageing society? *BMJ.* 2007 Mar 17;334(7593):570-1.
7. Michel JP, Robine JM, Herrmann F. [Tomorrow, who will take care of the elderly? The oldest old support ratio]. *Bull Acad Natl Med.* 2010 Apr-May;194(4-5):793-801; discussion -4.
8. Clarfield AM, Bergman H, Kane R. Fragmentation of care for frail older people--an international problem. Experience from three countries: Israel, Canada, and the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1714-21.
9. Turner S, Iliffe S, Downs M, Wilcock J, Bryans M, Levin E, et al. General practitioners' knowledge, confidence and attitudes in the diagnosis and management of dementia. *Age Ageing.* 2004 Sep;33(5):461-7.
10. van der Roest HG, Meiland FJ, Comijs HC, Derksen E, Jansen AP, van Hout HP, et al. What do community-dwelling people with dementia need? A survey of those who are known to care and welfare services. *Int Psychogeriatr.* 2009 Oct;21(5):949-65.
11. Nadeau B. [Case management : at the crossroads of clinical and community intervention.]. *Sante Ment Que.* 1989;14(2):51-9.
12. Inspection Générale des Affaires Sociales. Améliorer la prise en charge des maladies chroniques : les enseignements des expériences étrangères de "Disease Management". Septembre 2006.
13. Beland F, Bergman H, Lebel P, Clarfield AM, Tousignant P, Contandriopoulos AP, et al. A system of integrated care for older persons with disabilities in Canada: results from a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Apr;61(4):367-73.
14. Bernabei R, Landi F, Gambassi G, Sgadari A, Zuccala G, Mor V, et al. Randomised trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ.* 1998 May 2;316(7141):1348-51.
15. Boulton C, Wieland GD. Comprehensive primary care for older patients with multiple chronic conditions: "Nobody rushes you through". *JAMA.* 2010 Nov 3;304(17):1936-43.
16. Challis D, Darton R, Johnson L, Stone M, Traske K. An evaluation of an alternative to long-stay hospital care for frail elderly patients: I. The model of care. *Age Ageing.* 1991 Jul;20(4):236-44.
17. Wilhelmson K, Duner A, Eklund K, Gosman-Hedstrom G, Blomberg S, Hasson H, et al. Continuum of care for frail elderly people: Design of a randomized controlled study of a multi-professional and multidimensional intervention targeting frail elderly people. *BMC Geriatr.* 2011 May 14;11(1):24.

18. Eklund K, Wilhelmson K. Outcomes of coordinated and integrated interventions targeting frail elderly people: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Soc Care Community*. 2009 Sep;17(5):447-58.
19. Barberger-Gateau P, Alioum A, Peres K, Regnault A, Fabrigoule C, Nikulin M, et al. The contribution of dementia to the disablement process and modifying factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(3-4):330-7.
20. République Française. Plan Alzheimer 2008-2012 [Ressource électronique]. Disponible sur : www.plan-alzheimer.gouv.fr/
21. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med*. 2007 Dec;22 Suppl 3:391-5.
22. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2009.php>. Consulté le 08/09/2011.
23. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. Point de repère numéro 20. 2008.
24. Lopponen M, Raiha I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivela SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing*. 2003 Nov;32(6):606-12.
25. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Jul-Aug;11(4):223-9.
26. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Brook CP, Reiss BB, Roth M. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ*. 1988 Oct 29;297(6656):1107-10.
27. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 15;122(6):422-9.
28. Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl*. 2005 Mar(146):8-14.
29. Wilkinson D, Sganga A, Stave C, O'Connell B. Implications of the Facing Dementia Survey for health care professionals across Europe. *Int J Clin Pract Suppl*. 2005 Mar(146):27-31.
30. Berr C, Vercambre MN, Akbaraly TN. [Epidemiology of Alzheimer's disease: methodological approaches and new perspectives]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2009 Dec;7 Spec No 1:7-14.
31. Tuppin P, Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Primary health care use and reasons for hospital admissions in dementia patients in France: database study for 2007. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(3):225-32.
32. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Apr;159(4):405-11.
33. Ernst RL, Hay JW, Fenn C, Tinklenberg J, Yesavage JA. Cognitive function and the costs of Alzheimer disease. An exploratory study. *Arch Neurol*. 1997 Jun;54(6):687-93.
34. Drame M, Fierobe F, Lang PO, Jolly D, Boyer F, Mahmoudi R, et al. Predictors of institution admission in the year following acute hospitalisation of elderly people. *J Nutr Health Aging*. 2011 May;15(5):399-403.
35. Gaugler JE, Duval S, Anderson KA, Kane RL. Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2007;7:13.
36. Nygaard HA, Albrektsen G. Risk factors for admission to a nursing home. A study of elderly people receiving home nursing. *Scand J Prim Health Care*. 1992 Jun;10(2):128-33.

37. Foley DJ, Ostfeld AM, Branch LG, Wallace RB, McGloin J, Cornoni-Huntley JC. The risk of nursing home admission in three communities. *J Aging Health*. 1992 May;4(2):155-73.
38. Luppá M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brahler E, Riedel-Heller SG. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing*. 2010 Jan;39(1):31-8.
39. Banaszak-Holl J, Fendrick AM, Foster NL, Herzog AR, Kabeto MU, Kent DM, et al. Predicting nursing home admission: estimates from a 7-year follow-up of a nationally representative sample of older Americans. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004 Apr-Jun;18(2):83-9.
40. Min LC, Reuben DB, MacLean CH, Shekelle PG, Solomon DH, Higashi T, et al. Predictors of overall quality of care provided to vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Oct;53(10):1705-11.
41. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2635-45.
42. Braddock CH, 3rd, Edwards KA, Hasenberg NM, Laidley TL, Levinson W. Informed decision making in outpatient practice: time to get back to basics. *JAMA*. 1999 Dec 22-29;282(24):2313-20.
43. DeVoe JE, Wallace LS, Fryer GE, Jr. Patient age influences perceptions about health care communication. *Fam Med*. 2009 Feb;41(2):126-33.
44. Williams SL, Haskard KB, DiMatteo MR. The therapeutic effects of the physician-older patient relationship: effective communication with vulnerable older patients. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):453-67.
45. Ostbye T, Yarnall KS, Krause KM, Pollak KI, Gradison M, Michener JL. Is there time for management of patients with chronic diseases in primary care? *Ann Fam Med*. 2005 May-Jun;3(3):209-14.
46. Harris DP, Chodosh J, Vassar SD, Vickrey BG, Shapiro MF. Primary care providers' views of challenges and rewards of dementia care relative to other conditions. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Dec;57(12):2209-16.
47. Ahmad S, Orrell M, Iliffe S, Gracie A. GPs' attitudes, awareness, and practice regarding early diagnosis of dementia. *Br J Gen Pract*. 2010 Sep;60(578):e360-5.
48. Renshaw J, Scurfield P, Cloke L, Orrell M. General practitioners' views on the early diagnosis of dementia. *Br J Gen Pract*. 2001 Jan;51(462):37-8.
49. Cahill S, Clark M, O'Connell H, Lawlor B, Coen RF, Walsh C. The attitudes and practices of general practitioners regarding dementia diagnosis in Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;23(7):663-9.
50. Pucci E, Angeleri F, Borsetti G, Brizioli E, Cartechini E, Giuliani G, et al. General practitioners facing dementia: are they fully prepared? *Neurol Sci*. 2004 Feb;24(6):384-9.
51. Pentzek M, Abholz HH, Ostapczuk M, Altiner A, Wollny A, Fuchs A. Dementia knowledge among general practitioners: first results and psychometric properties of a new instrument. *Int Psychogeriatr*. 2009 Dec;21(6):1105-15.
52. Olafsdottir M, Foldevi M, Marcusson J. Dementia in primary care: why the low detection rate? *Scand J Prim Health Care*. 2001 Sep;19(3):194-8.
53. Institut National de Prévention et d'Education pour la santé. Baromètres santé médecins généralistes 2009. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1343.pdf>.
54. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.*; 2007.
55. Cour des Comptes. *La prise en charge des personnes âgées dépendantes*. Novembre 2005.
56. Cours de Comptes. *Les personnes âgées dépendantes*. 2010.

57. Centre de gestion Scientifique de Mines-Paris Tech. La coordination dans le champs sanitaire et médico-social. Enjeux organisationnels et dynamiques professionnelles. 2011.
58. Haut Comité de la population et de la famille Rapport de la Commission d'études des problèmes de la vieillesse, présidée par Mr Laroque, Paris, La documentation française, p 4., 1962.
59. Lettre Circulaire du 16 septembre 2004 relative aux CLIC et aux réseaux de santé gérontologiques.
60. Inspection Générale des Affaires Sociales. Contrôle et évaluation du fonds d'aide à la qualité des soins de ville (FAQSV) et de la dotation de développement des réseaux (DDR). Rapport de synthèse. Mai 2006;Rapport n°2006 022.
61. Krumholz HM, Currie PM, Riegel B, Phillips CO, Peterson ED, Smith R, et al. A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1432-45.
62. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med*. 1996 May 1;124(9):832-7.
63. Zitter M. Disease management: a new approach to health care. *Med Interface*. 1994 Aug;7(8):70-2, 5-6.
64. Faxon DP, Schwamm LH, Pasternak RC, Peterson ED, McNeil BJ, Bufalino V, et al. Improving quality of care through disease management: principles and recommendations from the American Heart Association's Expert Panel on Disease Management. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1527-30.
65. Woodward BW. Disease management: opportunity for pharmaceutical care? *Hosp Pharm*. 1995 Jul;30(7):596, 9-603, 6-8.
66. Peikes D, Chen A, Schore J, Brown R. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. *JAMA*. 2009 Feb 11;301(6):603-18.
67. Matheson D WA, Psacharopoulos D. Boston Consulting Group. Realizing the Promise of Disease Management. Payer Trends And Opportunities In The United States 2006.
68. Hebert R, Durand PJ, Dubuc N, Tourigny A. PRISMA: a new model of integrated service delivery for the frail older people in Canada. *Int J Integr Care*. 2003;3:e08.
69. Somme D, Carrier S, Trouve H, Gagnon D, Dupont O, Couturier Y, et al. [Level of evidence for case management in Alzheimer's disease: a literature review]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2009 Dec;7 Spec No 1:29-39.
70. Gary TL, Bone LR, Hill MN, Levine DM, McGuire M, Saudek C, et al. Randomized controlled trial of the effects of nurse case manager and community health worker interventions on risk factors for diabetes-related complications in urban African Americans. *Prev Med*. 2003 Jul;37(1):23-32.
71. Krein SL, Klamerus ML, Vijan S, Lee JL, Fitzgerald JT, Pawlow A, et al. Case management for patients with poorly controlled diabetes: a randomized trial. *Am J Med*. 2004 Jun 1;116(11):732-9.
72. Choe HM, Mitrovich S, Dubay D, Hayward RA, Krein SL, Vijan S. Proactive case management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus by a clinical pharmacist: a randomized controlled trial. *Am J Manag Care*. 2005 Apr;11(4):253-60.
73. Gabbay RA, Lendel I, Saleem TM, Shaeffer G, Adelman AM, Mauger DT, et al. Nurse case management improves blood pressure, emotional distress and diabetes complication screening. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Jan;71(1):28-35.
74. Shea S, Weinstock RS, Starren J, Teresi J, Palmas W, Field L, et al. A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse,

medically underserved patients with diabetes mellitus. *J Am Med Inform Assoc.* 2006 Jan-Feb;13(1):40-51.

75. Taylor CB, Miller NH, Reilly KR, Greenwald G, Cunning D, Deeter A, et al. Evaluation of a nurse-care management system to improve outcomes in patients with complicated diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1058-63.

76. McMahan GT, Gomes HE, Hickson Hohne S, Hu TM, Levine BA, Conlin PR. Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jul;28(7):1624-9.

77. Hiss RG, Armbruster BA, Gillard ML, McClure LA. Nurse care manager collaboration with community-based physicians providing diabetes care: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ.* 2007 May-Jun;33(3):493-502.

78. Laramee AS, Levinsky SK, Sargent J, Ross R, Callas P. Case management in a heterogeneous congestive heart failure population: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 14;163(7):809-17.

79. Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2002 Mar 25;162(6):705-12.

80. Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI, Pearson ML, Della Penna RD, Ganiats TG, et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 21;145(10):713-26.

81. Chien WT, Lee YM. A disease management program for families of persons in Hong Kong with dementia. *Psychiatr Serv.* 2008 Apr;59(4):433-6.

82. Boulton C, Green AF, Boulton LB, Pacala JT, Snyder C, Leff B. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: evidence for the Institute of Medicine's "retooling for an aging America" report. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Dec;57(12):2328-37.

83. Pacala JT, Boulton C, Hepburn KW, Kane RA, Kane RL, Malone JK, et al. Case management of older adults in health maintenance organizations. *J Am Geriatr Soc.* 1995 May;43(5):538-42.

84. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé. Rapport sur la Maladie d'Alzheimer et les Maladies Apparentées. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454asp>. 2005.

85. Ministère de la Santé et de la Solidarité. Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Avril 2007.

86. Pimouguet C, Le Goff M, Thiebaut R, Dartigues JF, Helmer C. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb 8;183(2):E115-27.

87. Institut National de Veille Sanitaire. Etude ENTRED 2007-2010.

88. Assurance Maladie. Points de repère. Les bénéficiaires d'affection de longue durée au 31 décembre 2006 Septembre 2007.

89. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):CD001481.

90. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM, Jack L, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med.* 2002 May;22(4 Suppl):15-38.

91. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Jr., et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ.* 2002 Oct 26;325(7370):925.

92. Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, Knight K, Gano AD, Jr., Levan RK, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med.* 2004 Aug 1;117(3):182-92.
93. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med.* 2005 Sep 20;143(6):427-38.
94. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, Hasselblad V, Gano AD, Jr., Ofman JJ, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care.* 2005 Apr;11(4):242-50.
95. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, Grimshaw JM, Sundaram V, Rushakoff RJ, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA.* 2006 Jul 26;296(4):427-40.
96. Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Mar;23(3):390-404.
97. Goetzel RZ, Ozminkowski RJ, Villagra VG, Duffy J. Return on investment in disease management: a review. *Health Care Financ Rev.* 2005 Summer;26(4):1-19.
98. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Tarantini L, Cioffi G, Gregori D, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Oct;11(10):739-47.
99. Kim H, Ross JS, Melkus GD, Zhao Z, Boockvar K. Scheduled and unscheduled hospital readmissions among patients with diabetes. *Am J Manag Care.* 2010 Oct;16(10):760-7.
100. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc.* 1995 Sep;95(9):1009-17.
101. Ridgeway NA, Harvill DR, Harvill LM, Falin TM, Forester GM, Gose OD. Improved control of type 2 diabetes mellitus: a practical education/behavior modification program in a primary care clinic. *South Med J.* 1999 Jul;92(7):667-72.
102. Hiss RG, Gillard ML, Armbruster BA, McClure LA. Comprehensive evaluation of community-based diabetic patients: effect of feedback to patients and their physicians: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):690-4.
103. Polonsky WH, Earles J, Smith S, Pease DJ, Macmillan M, Christensen R, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3048-53.
104. Ko GT, Li JK, Kan EC, Lo MK. Effects of a structured health education programme by a diabetic education nurse on cardiovascular risk factors in Chinese Type 2 diabetic patients: a 1-year prospective randomized study. *Diabet Med.* 2004 Dec;21(12):1274-9.
105. Lynch WD, Chen CY, Bender J, Edington DW. Documenting participation in an employer-sponsored disease management program: selection, exclusion, attrition, and active engagement as possible metrics. *J Occup Environ Med.* 2006 May;48(5):447-54.
106. Assurance Maladie. Sophia. Point d'information. 10 mars 2011.
107. Zarit SH, Femia EE. A future for family care and dementia intervention research? Challenges and strategies. *Aging Ment Health.* 2008 Jan;12(1):5-13.
108. Leutz WN. Five laws for integrating medical and social services: lessons from the United States and the United Kingdom. *Milbank Q.* 1999;77(1):77-110, iv-v.

109. Counsell SR, Callahan CM, Clark DO, Tu W, Buttar AB, Stump TE, et al. Geriatric care management for low-income seniors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Dec 12;298(22):2623-33.
110. Wolff JL, Giovannetti ER, Boyd CM, Reider L, Palmer S, Scharfstein D, et al. Effects of guided care on family caregivers. *Gerontologist*. 2010 Aug;50(4):459-70.
111. Gagnon AJ, Schein C, McVey L, Bergman H. Randomized controlled trial of nurse case management of frail older people. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Sep;47(9):1118-24.
112. Gravelle H, Dusheiko M, Sheaff R, Sargent P, Boaden R, Pickard S, et al. Impact of case management (Evercare) on frail elderly patients: controlled before and after analysis of quantitative outcome data. *BMJ*. 2007 Jan 6;334(7583):31.
113. Boulton C, Reider L, Leff B, Frick KD, Boyd CM, Wolff JL, et al. The effect of guided care teams on the use of health services: results from a cluster-randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011 Mar 14;171(5):460-6.
114. Leff B, Reider L, Frick KD, Scharfstein DO, Boyd CM, Frey K, et al. Guided care and the cost of complex healthcare: a preliminary report. *Am J Manag Care*. 2009 Aug;15(8):555-9.
115. Counsell SR, Callahan CM, Tu W, Stump TE, Arling GW. Cost analysis of the Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders care management intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Aug;57(8):1420-6.
116. Hebert R, Raiche M, Dubois MF, Gueye NR, Dubuc N, Tousignant M. Impact of PRISMA, a coordination-type integrated service delivery system for frail older people in Quebec (Canada): A quasi-experimental study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010 Jan;65B(1):107-18.
117. Pimouguet C, Lavaud T, Dartigues JF, Helmer C. Dementia case management effectiveness on health care costs and resource utilization: a systematic review of randomized controlled trials. *J Nutr Health Aging*. 2010 Oct;14(8):669-76.
118. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998 Dec;51(12):1235-41.
119. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):42-6.
120. Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, Gilbert JR, Muir G, Tew M. A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990 Apr;38(4):446-54.
121. Weinberger M, Gold DT, Divine GW, Cowper PA, Hodgson LG, Schreiner PJ, et al. Social service interventions for caregivers of patients with dementia: impact on health care utilization and expenditures. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Feb;41(2):153-6.
122. Newcomer R, Miller R, Clay T, Fox P. Effects of the Medicare Alzheimer's disease demonstration on Medicare expenditures. *Health Care Financ Rev*. 1999 Summer;20(4):45-65.
123. Miller R, Newcomer R, Fox P. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on nursing home entry. *Health Serv Res*. 1999 Aug;34(3):691-714.
124. Fox P, Newcomer R, Yordi C, Arnsberger P. Lessons learned from the Medicare Alzheimer Disease Demonstration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000 Apr-Jun;14(2):87-93.
125. Newcomer R, Yordi C, DuNah R, Fox P, Wilkinson A. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on caregiver burden and depression. *Health Serv Res*. 1999 Aug;34(3):669-89.

126. Newcomer R, Spitalny M, Fox P, Yordi C. Effects of the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration on the use of community-based services. *Health Serv Res.* 1999 Aug;34(3):645-67.
127. Chu. P, Joy Edwards, Ron Levin, Jim T. The use of clinical case management for early stage Alzheimer's patients and their families. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.* 2000 September/October;15(5).
128. Wright LK, Litaker M, Laraia MT, DeAndrade S. Continuum of care for Alzheimer's disease: a nurse education and counseling program. *Issues Ment Health Nurs.* 2001 Apr-May;22(3):231-52.
129. Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, Kivela SL, Sivenius J, Sulkava R. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Oct;49(10):1282-7.
130. Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, Austrom MG, Damush TM, Perkins AJ, et al. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2148-57.
131. Chodosh J, Berry E, Lee M, Connor K, DeMonte R, Ganiats T, et al. Effect of a dementia care management intervention on primary care provider knowledge, attitudes, and perceptions of quality of care. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Feb;54(2):311-7.
132. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006 Nov 14;67(9):1592-9.
133. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *Jama.* 1996 Dec 4;276(21):1725-31.
134. Roth DL, Mittelman MS, Clay OJ, Madan A, Haley WE. Changes in social support as mediators of the impact of a psychosocial intervention for spouse caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Psychol Aging.* 2005 Dec;20(4):634-44.
135. Mittelman MS, Roth DL, Coon DW, Haley WE. Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2004 May;161(5):850-6.
136. Belle SH, Burgio L, Burns R, Coon D, Czaja SJ, Gallagher-Thompson D, et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 21;145(10):727-38.
137. Brodaty H, Mittelman M, Gibson L, Seeher K, Burns A. The effects of counseling spouse caregivers of people with Alzheimer disease taking donepezil and of country of residence on rates of admission to nursing homes and mortality. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009 Sep;17(9):734-43.
138. Eloniemi-Sulkava U, Saarenheimo M, Laakkonen ML, Pietila M, Savikko N, Kautiainen H, et al. Family care as collaboration: effectiveness of a multicomponent support program for elderly couples with dementia. Randomized controlled intervention study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Dec;57(12):2200-8.
139. Chien WT, Lee IY. Randomized controlled trial of a dementia care programme for families of home-resided older people with dementia. *J Adv Nurs.* 2011 Apr;67(4):774-87.
140. Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G, Rijmen F, Droes RM, Pot AM, et al. Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud.* 2011 Feb 26.
141. Callahan CM, Boustani M, Sachs GA, Hendrie HC. Integrating care for older adults with cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2009 Aug;6(4):368-74.
142. Lam LC, Lui VW, Luk DN, Chau R, So C, Poon V, et al. Effectiveness of an individualized functional training program on affective disturbances and functional skills in

mild and moderate dementia--a randomized control trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb;25(2):133-41.

143. Gaugler JE, Wall MM, Kane RL, Menk JS, Sarsour K, Johnston JA, et al. The effects of incident and persistent behavioral problems on change in caregiver burden and nursing home admission of persons with dementia. *Med Care*. 2010 Oct;48(10):875-83.

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

145. Schneider LS. Care plans for people with Alzheimer's disease. *BMJ*. 2010;340:c2626.

146. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.

147. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. Disponible par www.alzco.uk/worldreport2011.

148. Toepper M, Beblo T, Thomas C, Driessen M. Early detection of Alzheimer's disease: a new working memory paradigm. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Mar;23(3):272-8.

149. Relkin N. Screening and early diagnosis of dementia. *Am J Manag Care*. 2000 Dec;6(22 Suppl):S1111-8; discussion S9-24.

150. Banerjee S, Wittenberg R. Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;24(7):748-54.

151. Williamson J, Stokoe IH, Gray S, Fisher M, Smith A, McGhee A, et al. Old People at Home. Their Unreported Needs. *Lancet*. 1964 May 23;1(7343):1117-20.

152. Pentzek M, Fuchs A, Wiese B, Cvetanovska-Pllashniku G, Haller F, Maier W, et al. General practitioners' judgment of their elderly patients' cognitive status. *J Gen Intern Med*. 2009 Dec;24(12):1314-7.

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

154. 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 Oct-Dec;23(4):306-14.

155. Boise L, Camicioli R, Morgan DL, Rose JH, Congleton L. Diagnosing dementia: perspectives of primary care physicians. *Gerontologist*. 1999 Aug;39(4):457-64.

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

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

158. Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):407-15.

159. Bamford C, Eccles M, Steen N, Robinson L. Can primary care record review facilitate earlier diagnosis of dementia? *Fam Pract*. 2007 Apr;24(2):108-16.

160. Fillit H, Hill JW, Futterman R. Health care utilization and costs of Alzheimer's disease: the role of co-morbid conditions, disease stage, and pharmacotherapy. *Fam Med*. 2002 Jul-Aug;34(7):528-35.

161. Wilkins CH, Wilkins KL, Meisel M, Depke M, Williams J, Edwards DF. Dementia undiagnosed in poor older adults with functional impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Nov;55(11):1771-6.

162. Lehmann SW, Black BS, Shore A, Kasper J, Rabins PV. Living alone with dementia: lack of awareness adds to functional and cognitive vulnerabilities. *Int Psychogeriatr*. 2010 Aug;22(5):778-84.
163. Tierney MC, Charles J, Naglie G, Jaglal S, Kiss A, Fisher RH. Risk factors for harm in cognitively impaired seniors who live alone: a prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Sep;52(9):1435-41.
164. Soniat BA. Dementia patients who live alone: research and clinical challenges. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Sep;52(9):1576-7.
165. Bond J, Graham N, Padovani A, Mackell J, Knox S, Atkinson J. Screening for cognitive impairment, Alzheimer's disease and other dementias: opinions of European caregivers, payors, physicians and the general public. *J Nutr Health Aging*. 2010 Aug;14(7):558-62.
166. Brayne C, Fox C, Boustani M. Dementia screening in primary care: is it time? *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2409-11.
167. Direction Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques. « La démographie médicale à l'horizon 2030 : de nouvelles projections nationales et régionales ». Février 2009.
168. Carcaillon L, Peres K, Pere JJ, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis: a major prognostic factor for survival in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(6):439-45.
169. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003 Nov-Dec;22(6):316-25.
170. Radloff L.S. The CES-D scale : A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
171. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970 Spring;10(1):20-30.
172. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86.
173. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*. 1966 Oct;21(4):556-9.
174. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
175. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973 Oct;123(575):467-70.
176. Benton A. Manuel pour l'application du Test de Rétention Visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris, 1965.
177. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol Aging*. 1955;19:393-4.
178. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998 Dec;12(4):335-9.
179. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994 May-Aug;5(3-4):130-2.
180. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1113-24.
181. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.

182. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D. (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. (French version of the CES-D. Description and translation from the self-assessment scale). *Psychiatr Psychobiol.* 1989;4:163-6 (in French).
183. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Nov;40(11):1129-34.
184. Lagaay AM, van der Meij JC, Hijmans W. Validation of medical history taking as part of a population based survey in subjects aged 85 and over. *BMJ.* 1992 Apr 25;304(6834):1091-2.
185. Dartigues JF, Fabrigoule C, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM. [Memory, aging and risk factors. Lessons from clinical trials and epidemiologic studies]. *Therapie.* 2000 Jul-Aug;55(4):503-5.
186. Breteler MM, Claus JJ, van Duijn CM, Launer LJ, Hofman A. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev.* 1992;14:59-82.
187. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008 Nov;64(5):492-8.
188. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass.* 1958;53:457.
189. Cox DR. Regression models and Life-Tables. *J Royal Stat Soc.* 1972;34:187.
190. Forette F, Henry JF, Orgogozo JM, Dartigues JF, Pere JJ, Hugonot L, et al. Reliability of clinical criteria for the diagnosis of dementia. A longitudinal multicenter study. *Arch Neurol.* 1989 Jun;46(6):646-8.
191. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001 May 8;56(9):1133-42.
192. Waldemar G, Phung KT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Iliffe S, et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Jan;22(1):47-54.
193. Guidelines for the diagnosis of dementia and Alzheimer's disease. The Dementia Study Group of the Italian Neurological Society. *Neurol Sci.* 2000 Aug;21(4):187-94.
194. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3584.
195. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):501-9.
196. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ.* 2008 Feb 2;336(7638):258-62.
197. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Feb;80(2):133-9.
198. Russ TC, Batty GD, Starr JM. Cognitive and behavioural predictors of survival in Alzheimer disease: results from a sample of treated patients in a tertiary-referral memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Sep 29.
199. Torpilliesi T, Bellelli G, Trabucchi M. Delirium superimposed on dementia is more predictive of adverse outcomes than dementia alone. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;25(4):435-6.

200. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011 Sep 6;155(5):300-8.
201. Raik BL, Miller FG, Fins JJ. Screening and cognitive impairment: ethics of forgoing mammography in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Mar;52(3):440-4.
202. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3230-5.
203. Raji MA, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer: implications for cancer care. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 13;168(18):2033-40.
204. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Oct;52(10):1681-7.
205. Tinetti ME, Studenski SA. Comparative effectiveness research and patients with multiple chronic conditions. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2478-81.
206. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1151-7.
207. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system--REACH VA. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):353-9.