



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



## ARTICLE ORIGINAL

# La population âgée hémodialysée : évaluer et prendre en charge le risque de déclin cognitif

## The elderly population on haemodialysis: evaluation, prevention and treatment of cognitive decline

Valéry Antoine<sup>a,\*</sup>, Marc Souid<sup>b</sup>, Laure Bodenan<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Consultation de la mémoire, unité mobile de gériatrie, hôpital de Poissy, CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Les Maisonnées, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

<sup>b</sup> Service de néphrologie et hémodialyse, hôpital de Poissy, CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

<sup>c</sup> Service de gériatrie, hôpital de Poissy, CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Les Maisonnées, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

Reçu le 12 septembre 2005 ; accepté le 14 novembre 2006

### MOTS CLÉS

Sujet âgé ;  
Dialyse ;  
Démence ;  
Maladie d'Alzheimer ;  
Démence vasculaire ;  
Insuffisance rénale  
chronique

**Résumé** Les personnes très âgées constituent désormais un groupe important dans les centres de dialyse. Les données épidémiologiques récentes font envisager une prévalence et une incidence importantes des troubles cognitifs chez les patients hémodialysés âgés : cette population est fréquemment exposée à des pathologies qui altèrent le fonctionnement cérébral, et cumule des facteurs de risque de démences neurodégénératives et vasculaires. En cas de déclin cognitif et/ou de symptômes psychocomportementaux, la multiplicité des mécanismes possibles implique un bilan étiologique exhaustif. L'altération des fonctions cognitives, par ses conséquences médicales, sociales et économiques, peut faire discuter l'indication et les bénéfices tirés de l'hémodialyse chez ces patients. Ces arguments plaident pour une évaluation systématique des performances cognitives des patients hémodialysés très âgés, et pour une meilleure collaboration entre néphrologues, gériatres et consultations de la mémoire. L'évaluation multidisciplinaire pourrait participer dans l'avenir à mieux définir les axes d'intervention possibles en prévention primaire et secondaire du déclin cognitif dans la population très âgée.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

**Abbreviations :** IRC, insuffisance rénale chronique ; IRCT, insuffisance rénale chronique terminale ; MA, maladie d'Alzheimer ; DV, démence vasculaire ; DM, démence mixte ; MCI, mild cognitive impairment (déclin cognitif léger) ; AVC, accident vasculaire cérébral ; ACFA, arythmie complète par fibrillation auriculaire.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [valeryantoine@aol.com](mailto:valeryantoine@aol.com) (V. Antoine).

**KEYWORDS**

Elderly;  
Dialysis;  
Dementia;  
Alzheimer's disease;  
Vascular dementia

**Abstract** Epidemiological data suggest a large prevalence of cognitive impairment in elderly patients on haemodialysis. They are frequently exposed to pathologies that affect the brain, and hold a plurality of risk factors for neurodegenerative and vascular dementia. Cognitive dysfunctions, because of their medical and socio-economical consequences, may lead to discuss the indication for haemodialysis and its profit for the elderly patient. These facts highlight the advantage of a regular assessment of cognitive functions in this population. They also suggest the need in the future of a multidisciplinary intervention for these patients, for a better evaluation of interventions aimed on primary and secondary prevention of cognitive decline in the elderly group.

© 2006 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Introduction

Les français de plus de 75 ans représentent aujourd'hui 4,5 millions de personnes et l'effectif de cette classe d'âge va presque tripler d'ici 2050 ([insee.fr](http://insee.fr)). Cette croissance démographique attendue souligne l'attention à porter aux pathologies dont la prévalence augmente au cours du vieillissement. Certaines de ces pathologies, par leurs complications (majoration de la morbidité et du handicap, altération de la qualité de vie) et par les coûts liés à leur prise en charge, deviennent de véritables enjeux de santé publique pour les cliniciens et les économistes de la santé. C'est le cas de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et des syndromes démentiels [1-7].

Un nombre croissant de sujets très âgés débute désormais la dialyse. Les données 2003 du registre français REIN (Renal Epidemiology and Information Network) montraient que l'âge moyen de début du traitement de suppléance était de 70 ans ([8], [www.soc-nephrologie.org/REIN](http://www.soc-nephrologie.org/REIN)). De plus, l'espérance de vie des sujets en cours de dialyse ne cesse d'augmenter [1,2,9-13], ce qui participe aussi à expliquer l'émergence en centre de dialyse d'une importante population âgée. Les syndromes démentiels touchent dans la population générale 10 % des sujets de plus de 65 ans et 17,8 % des sujets âgés de 75 ans et plus [3,14]. Des études récentes suggèrent que la prévalence dans l'IRC terminale (IRCT) des troubles cognitifs et de la démence pourrait être plus du double de celle observée dans la population générale [15-19]. L'IRC, bien avant le stade terminal, pourrait aussi être un facteur de risque de troubles cognitifs [20-23] et s'accompagner d'un risque majoré de démence [20]. Les syndromes démentiels, longtemps considérés comme une contre-indication à l'épuration extrarénale, et qui de plus, peuvent survenir une fois la dialyse débutée, posent aux néphrologues des problèmes de diagnostic et de prise en charge spécifiques [5]. Par leurs conséquences médico-sociales et économiques multiples, ils peuvent faire discuter l'indication et les bénéfices tirés de l'hémodialyse. Ils soulèvent aussi de nouveaux enjeux éthiques, socio-économiques et juridiques auxquels les néphrologues pourraient être dans l'avenir de plus en plus souvent confrontés [2,4,6,24,25]. L'évaluation des bénéfices tirés de la dialyse par les patients âgés est nécessaire, d'autant que l'augmentation du nombre de candidats très âgés à la dialyse pose aussi des problèmes liés à la limitation des postes disponibles. Aussi, dans l'optique d'une optimisation de l'évaluation des bénéfices de l'hémodialyse en termes de survie, de morbidité et de

qualité de vie, l'analyse des fonctions supérieures mérite une attention particulière dans le groupe des patients âgés.

Dans ce cadre, l'objectif de ce travail est une mise au point sur les données récentes qui plaident pour l'intérêt du repérage des troubles cognitifs chez les sujets hémodialysés âgés, puis sur les perspectives de prise en charge spécifique à ces patients.

## Incidence et prévalence des troubles cognitifs dans l'insuffisance rénale

### Dans le cadre de l'IRCT

Quatre études en centre de dialyse montraient que 24 à 60 % des patients âgés présentaient un déclin cognitif (MMSE < 24) [1-4,15-17,26] (Tableau 1). De même, l'étude de 80 patients hémodialysés a montré qu'ils présentaient des performances cognitives (globales, mais aussi fonctions exécutives et mémoire verbale) inférieures aux normes établies pour la population générale [23]. Une autre étude a mesuré les performances psychométriques (mémoire, fluence verbale, fonctions exécutives) de 330 sujets hémodialysés de plus de 55 ans. Seuls 13 % des patients avaient des performances considérées comme normales, et la fréquence des troubles cognitifs sévères augmentait avec l'ancienneté en dialyse. Trente-sept pour cent des sujets présentaient des troubles cognitifs sévères (aux moins deux tests < 2DS) [27]. Si dans ces études, l'étiologie des troubles cognitifs n'était pas précisée, une étude japonaise rapportait chez des patients hémodialysés âgés de 65 ans et plus une incidence de la démence de 4,2 % : maladie d'Alzheimer et démences vasculaires (MA et DV). L'incidence de la DV était 7,4 fois plus élevée que dans la population générale âgée [18].

Ces résultats suggéraient donc la possibilité d'une prévalence plus élevée des syndromes démentiels chez les patients hémodialysés âgés. De plus, la prévalence de la démence dans l'IRCT pourrait être sous-estimée. En effet, l'exclusion a priori de la dialyse de patients très âgés et/ou affectés d'une lourde comorbidité persiste (ils échappent donc aux relevés épidémiologiques quand ils ne sont pas adressés au néphrologue) [1,2,7].

### Dans le cadre de l'IRC avant le stade de dialyse

Une étude transversale de 160 patients (âge moyen : 62,5 ± 14,3 ans) présentant une IRC (clairance de la créatinine < 60 ml/min) a montré qu'ils présentaient des

**Tableau 1** Prévalence du déclin cognitif (MMSE < 24) chez des patients hémodialysés

	N	Âge : moyenne (dispersion)	Ancienneté en dialyse (en mois) : moyenne (dispersion)	Score MMSE (sur 30) : moyenne	Troubles cognitifs (MMSE < 24) : pourcentage de patients (%)
Fazekas, 1995 [26] Autriche Âge > 18 ans	30	58 (37-69)	-	22,9	60
Sehgal, 1997 [15] États-Unis Âge ≥ 75 ans	51	-	-	20,7	60
Antoine, 2002 [16] France Âge ≥ 70 ans	18	77,4 (72-87)	55,3 (4-164)	24,5	39
Antoine, 2004 [17] France Âge ≥ 75 ans	33	80 (75-90)	52 (3-228)	25,7	24

MMSE : mini mental status examination de Folstein.

performances cognitives (fonctions exécutives et mémoire verbale) moindres que celles observées dans la population générale. Cette diminution se majorait avec le degré de sévérité de l'IRC [23].

Dans une autre étude transversale d'une population âgée ambulatoire ( $n=3034$ , âge moyen : 74 ans, 42 % de race noire), l'IRC (clairance de la créatinine < 60 ml/min) était associée à une majoration du risque de troubles cognitifs (mesurés par le MMSE modifié), gradué avec le degré d'IRC : OR : 1,32 (IC 95 % : 1,03-1,69) et OR : 2,43 (IC 95 % : 1,38-4,29) pour une clairance de la créatinine respectivement comprise entre 45 et 59 ml/min et inférieure à 45 ml/min. Ce risque persistait après ajustement avec des facteurs confondants potentiels (antécédents cardiovasculaires, diabète, HTA, AVC incident, valeur à l'inclusion du dosage plasmatique des lipides, de la CRP et de l'interleukine 6) [21].

Dans une autre étude transversale d'une population sélectionnée ( $n=1015$ , femmes ménopausées, âge moyen : 66,7 ans, antécédent coronaire), l'IRC était corrélée à l'altération des performances cognitives (efficacité globale, fonctions exécutives, langage, mémoire). Les femmes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min avaient un risque cinq fois supérieur de troubles cognitifs, comparées à celles dont la clairance de la créatinine était supérieure à 60 ml/min, indépendamment de l'âge, de l'origine ethnique, et d'autres facteurs confondants potentiels (facteurs de risque vasculaires dont diabète et hypercholestérolémie, dépression). Il apparaissait une augmentation de 25 % du risque de présenter des troubles de l'efficacité cognitive globale pour une diminution de 10 ml/min de filtration glomérulaire [22].

Ainsi, ces études plaident pour que le risque associé à l'IRC de développer des troubles cognitifs ne soit pas du type « tout ou rien ». Il semble se majorer avec le degré d'atteinte de la fonction rénale. Cependant, il existait des limites à l'interprétation de ces études. En effet, il s'agissait d'études transversales, dans des populations sélectionnées, ce qui en limite les possibilités d'extrapolation à la population générale. En particulier, les données ne concernaient pas les sujets vivant en institution (où la prévalence des syndromes démentiels est majorée), et une sous-

estimation du poids de l'IRC dans la survenue de troubles cognitifs est donc possible. De plus, l'ensemble des facteurs confondants possibles n'étaient pas pris en compte (niveau d'études, ApoE4, homocystéine, anémie, hyperparathyroïdie, degré de sévérité de la comorbidité cardiovasculaire...). L'imputabilité de l'IRC comme facteur de causalité direct impliqué dans l'apparition des troubles cognitifs reste donc à préciser. Enfin, ces études ne précisaient pas l'étiologie ni les conséquences des troubles cognitifs sur la vie quotidienne (et en particulier, si les critères du diagnostic de syndrome démentiel étaient réunis).

Seule l'étude conduite par Seliger et al. [20] montrait un risque majoré de DV (pure ou mixte) incidente chez des sujets âgés de 65 ans et plus, vivant au domicile et présentant une IRC. L'élévation de la créatininémie était associée à une majoration de 37 % du risque de démence incidente (IC 95 % : 1,06-1,78), après ajustement à de possibles facteurs confondants (âge, sexe, origine ethnique, poids, niveau d'éducation, insuffisance coronaire, diabète, HTA, tabagisme, génotype de l'ApoE, athérome carotidien) dont les AVC anciens ou incidents, suggérant que d'autres facteurs que les AVC interviennent dans l'association observée. Cependant, le recueil des cas de démence incidente était rétrospectif.

Enfin, ces études illustraient l'hétérogénéité et les difficultés méthodologiques selon les fonctions cognitives évaluées, les tests psychométriques choisis et la définition de leur seuil pathologique, les modalités de définition de l'IRC ou de son stade évolutif. En particulier, chez le sujet âgé, la masse musculaire est très variable d'un individu à l'autre, et l'estimation de la fonction rénale par les formules de Cockcroft et Gault [28] ou Levey et al. [29] n'est pas validée.

## Enjeux médicoéconomiques

L'altération des fonctions cognitives, par ses conséquences médicales, sociales et économiques, est source de nouvelles questions pour les néphrologues et les économistes de la santé (Tableau 2). Pour ces derniers, la prise en charge de l'IRC est source de dépenses de santé importantes et les efforts actuels destinés à mieux évaluer les bénéfices tirés de la dialyse sont aussi motivés par l'exigence d'un usage optimal des ressources

**Tableau 2** Enjeux posés par la présence de troubles cognitifs chez les patients hémodialysés âgés*Enjeux concernant le clinicien*

Décision de mise en route d'un traitement de suppléance

Lieu et moment de l'évaluation cognitive (avant, pendant ou après la séance de dialyse)

Part du syndrome urémique et des comorbidités confusiogènes potentiellement réversibles dans le déclin cognitif

Bénéfices tirés de l'hémodialyse sur les fonctions cognitives, stade optimal d'initiation et dose de dialyse pour les majorer [174-177]

Capacité du patient à donner son consentement éclairé (début de la dialyse et choix des modalités)

Pertinence des mesures éducatives

Possibilités de présence régulière aux séances, de compliance aux traitements médicamenteux et au régime

Risque de troubles psychocomportementaux gênant le déroulement de la dialyse

Modalités de repérage de symptômes chez des patients non/mal communicants (douleur...) [178]

Risques évolutifs en termes de qualité de vie

Risque de demande d'allègement voire d'interruption de la dialyse [179-182]

Modalités d'accompagnement de l'entourage (aides, informations sur le pronostic)

Place accordée aux directives anticipées [9,11,12,55,183-187]

Désignation d'une personne de confiance

Implication dans le plan d'aide médicosocial

Demande de protection juridique

Conseils de prévention des risques domestiques (gaz...) ou extérieurs (conduite automobile...)

*Enjeux concernant les économistes de la santé [4]*

Évaluation du nombre nécessaire de poste d'hémodialyse en centre (les troubles cognitifs rendent plus difficile la dialyse à domicile)

Prévision des modalités et du coût des transports vers les centres

Évaluation des besoins en personnel soignant [6,15] (la charge de travail est majorée quand les patients présentent des troubles cognitifs)

Moyens nécessaires à la formation du personnel soignant (pour enseigner les besoins et les abords particuliers nécessaires pour ces patients)

Prévision de structures de repli faciles d'accès en cas de nécessité d'hospitalisation (surtout si la morbidité est majorée et que les hospitalisations sont prolongées par rapport aux patients n'ayant pas de troubles cognitifs) [15]

Promotion des techniques de dialyse dans les services de soins de longue durée (place de la dialyse péritonéale)

Développement des structures d'aides à domicile.

allouées par la collectivité. Les troubles cognitifs du sujet âgé (non dialysé) sont corrélés à une majoration de la morbidité, de la perte d'autonomie, et des coûts de prise en charge [4]. Aussi, les économistes de la santé doivent estimer les besoins, logistiques et financiers, pour assurer au mieux le traitement et la surveillance de ces patients, et pallier les conséquences de l'entrée en dépendance. De nouvelles questions se posent aussi aux cliniciens dans l'optique d'une diminution de la morbidité et de l'amélioration de la qualité de vie. Pour y répondre, l'évaluation systématique des fonctions cognitives paraît donc indispensable dès le stade d'IRC, puis régulièrement renouvelée dans le suivi des patients.

## Repérer les troubles cognitifs

Les fonctions cérébrales supérieures, cognitives et comportementales, incluent les systèmes mnésiques, le langage, les capacités attentionnelles, sensorielles élaborées (visuelles, auditives, somatosensorielles) et praxiques, les fonctions exécutives et leurs composantes comportementales. Les modalités de révélation des troubles cognitifs peuvent donc être très diverses (plainte mnésique, manque du mot, troubles psychiques et comportementaux...) [30-32] (Fig. 1).

L'identification des manifestations précoces de l'atteinte du système nerveux central est difficile. L'anosognosie associée aux syndromes démentiels peut faire méconnaître au patient ses difficultés et l'interrogatoire de son entourage, à la recherche de difficultés évocatrices de troubles cognitifs dans la vie quotidienne, est souvent riche d'enseignements (Fig. 1). En cas de symptômes, des manifestations non spécifiques et parfois fluctuantes (apathie, asthénie, ralentissement, vigilance ou vivacité diminuée, troubles de mémoire ou de l'attention-concentration, modifications de la personnalité, troubles du sommeil, symptomatologie anxiodépressive) peuvent être rattachés au syndrome urémique, à la dialyse et aux médicaments associés, mais peuvent aussi être les premiers signes d'une démence [17,22] (Tableau 3).

Pour repérer le déclin cognitif, plusieurs tests psychométriques rapides d'utilisation ont été validés (MMSE, batterie cognitive « B2C »...) [33-38], avec une sensibilité et une spécificité propre à chacun pour le repérage des démences. Ainsi, le MMSE n'explore que très peu les fonctions de l'hémisphère droit et les fonctions exécutives. Il manque donc de sensibilité pour le dépistage des lésions focales et des lésions sous-corticofrontales, notamment vasculaires [33]. Des échelles sont aussi utiles pour étudier la répercussion des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne (ADL : *activities of daily living* et IADL : *instrumental activities of daily living*) [39,40] (Tableau 4). L'intérêt du repérage de ces incapacités est double : faciliter l'établissement d'un plan d'aide et, comme véritables symptômes d'alerte, conduire le méde-

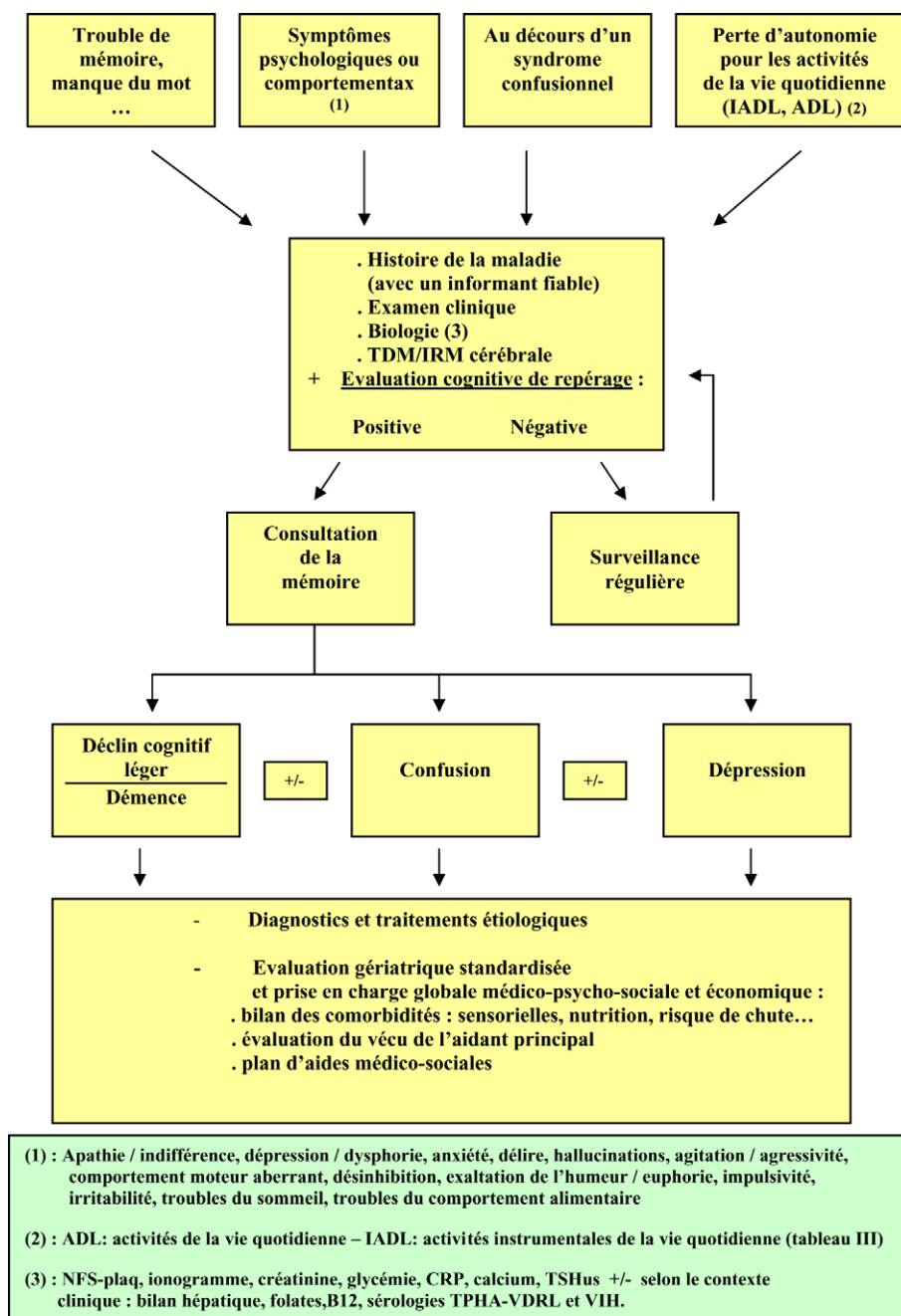


Figure 1 Démarche face à une suspicion de troubles cognitifs [26-28,191].

cin à réaliser une évaluation psychométrique pour rechercher une déficience intellectuelle pouvant les expliquer. En effet, la perte d'autonomie peut être corrélée à un risque de démence [41]. Elle peut cependant être aussi rattachée à bien d'autres étiologies (troubles sensoriels, pathologie périphérique de l'appareil locomoteur...) qu'il faudra rechercher pour évaluer leur participation éventuelle à la perte d'autonomie du patient.

En cas d'anomalie retrouvée à ces tests, surtout en l'absence d'étiologie confusionnelle retrouvée, les patients peuvent être adressés à une consultation de la mémoire. Un examen neuropsychologique complet visera à établir la réalité et la gravité de difficultés intellectuel-

les et de troubles psychocomportementaux, en préciser le mécanisme (psychique ou organique, global ou focal), en étudier la corrélation avec d'éventuelles anomalies de l'imagerie cérébrale et permettre d'en observer le mode évolutif [42] (Fig. 1).

L'interprétation de difficultés révélées par les tests psychométriques doit tenir compte de nombreux paramètres. Par exemple :

- les performances des patients aux tests dépendent de leur âge, de leur langue maternelle, de leurs niveaux d'étude, culturel et socioprofessionnel ; un déficit sensoriel (presbycusie ou baisse de l'acuité visuelle liée au vieillisse-



**Tableau 3** Prévalence des symptômes chez des sujets hémodialysés > 75 ans [17]

N = 35	(1)	(2)
Symptômes	(%)	(%)
Troubles de mémoire	77	10
Impression de se sentir rapidement fatigué	74	42
Troubles du sommeil	65	19
Envie de dormir dans la journée	61	0
Nervosité, anxiété, stress	61	23
Tristesse	55	23
Difficultés à se concentrer	39	10
Se sentir souvent à bout de force	35	26
Maux de tête	23	3

(1) : dans le mois précédent ; (2) : symptômes invalidants (gêne importante, plus d'une fois par semaine).

**Tableau 4** Exemples d'items à recueillir pour le repérage du déclin cognitif : [31,34,39-41]

*Perte d'autonomie (nécessité d'aide) pour des activités de la vie quotidienne*

ADL : soins corporels, habillement, transferts, utilisation des toilettes, continence, alimentation

IADL : utiliser le téléphone<sup>a</sup>, faire les courses, utiliser les moyens de transport<sup>a</sup>, prendre ses médicaments<sup>a</sup>, gérer son argent<sup>a</sup> ; et aussi pour les femmes : faire la cuisine, le ménage, et entretien du linge

*Diminution des performances aux items de la batterie cognitive courte « B2C<sup>b</sup> »*

Orientation temporelle (heure, jour de la semaine, date du jour, mois, année)

Mémorisation et rappel différé de 5 mots avec indication si nécessaire

Dessiner une horloge, y inscrire les chiffres tels qu'ils sont placés sur le cadran d'une horloge, et placer les aiguilles pour marquer 4 heures moins 20

Énoncer le plus d'éléments appartenant à une même catégorie sémantique pendant une minute (ex : animaux)

ADL : activités de la vie quotidienne ; IADL : activités instrumentales de la vie quotidienne.

<sup>a</sup> Pour le diagnostic de démence, la nécessité d'aide pour au moins un de ces items à une sensibilité de 94 % et une spécificité de 71 %.

<sup>b</sup> Administration : 12 minutes ; sensibilité et spécificité : 94 % et 85 % pour différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer en comparaison à un groupe témoin ; sensibilité et spécificité : 63 % et 96 % pour différencier les patients atteints de maladie d'Alzheimer en comparaison à un groupe de patients déprimés.

ment, rétinopathie diabétique) ou des troubles du langage (après un AVC ou chez des patients d'origine étrangère) peuvent gêner l'évaluation, mais constituent aussi des facteurs précipitants du déclin cognitif et de l'entrée en dépendance. Ces limites ne doivent donc pas faire exclure les patients d'une évaluation, mais en faire adapter les modalités ;

- une asthénie inhabituelle, une douleur chronique, une pathologie évolutive quelconque, aiguë ou chronique, sont source de troubles de l'attention et de concentration, voire de syndrome confusionnel et représentent autant de biais qui peuvent diminuer les performances des patients pendant l'évaluation ;

- le bilan neuropsychologique complet, astreignant par sa durée et par la confrontation du patient à des situations d'échec, peut être source de troubles de l'attention et d'une majoration de manifestations anxiodépressives diminuant les performances aux tests proposés.

## Étiologies des troubles cognitifs

*L'âge n'affecte pas significativement par lui seul le fonctionnement cognitif.* En dépit des modifications cérébrales qui surviennent avec l'avancée en âge, une personne âgée peut longtemps maintenir ses capacités cognitives. La plasticité neuronale conserve et remodèle les circuits neuronaux. Le déclin cognitif physiologique lié à l'âge n'est pas responsable par lui-même d'un syndrome démentiel. Il doit être bien différencié des pathologies, en particulier neurovasculaires et/ou dégénératives, dont la fréquence croît avec l'âge, mais qui ne sont pas liées à une « usure structurelle » qui accompagne le vieillissement. Bien d'autres pathologies coïncidentes peuvent aussi participer à l'altération du fonctionnement intellectuel (confusion, dépression...) [43,44]. Ainsi, chez une personne âgée, ce n'est qu'en présence de ces pathologies que surviendra un déclin cognitif significatif, dont la sévérité, le mode évolutif et la répercussion sur la vie quotidienne pourront le faire correspondre aux critères du diagnostic de déclin cognitif léger (ou « MCI » : *mild cognitive impairment*) ou/puis de syndrome démentiel (les patients présentant un déclin cognitif léger aboutissent en quelques années à une MA ou à une DV dans respectivement 48 et 56 % des cas) [44-46] (Tableau 5).

Dans les études publiées, l'IRC et l'IRCT étaient plus associées au risque de DV que de MA, suggérant que le poids de la maladie cérébrovasculaire puisse expliquer le lien entre IRC et démence [5,20]. Cependant, dans l'étude de Kurella et al., l'ajustement à la survenue d'un AVC ne modifiait pas la mise en évidence d'un risque majoré de troubles cognitifs lié à l'IRC, suggérant que d'autres mécanismes que l'AVC interviennent pour expliquer la survenue de troubles cognitifs dans l'IRC [21].

*Chez les patients âgés en IRC(T), de nombreuses pathologies peuvent être impliquées dans l'altération du fonctionnement cognitif :* accumulation de toxiques liée au syndrome urémique et mal épurés par la dialyse, complications métaboliques et endocriniennes liées à l'IRC [23,47], effets secondaires liés à la technique de dialyse, comorbidités psychiatriques ou organiques associées à l'IRC [13,22]. Ces pathologies peuvent induire des lésions fixes responsables d'une démence ; des lésions fixes responsables de troubles limités à certains champs cognitifs (séquelle d'AVC), mais pouvant aussi démasquer une démence préexistante mais discrète ; ou des troubles réversibles pouvant entraîner des troubles cognitifs et aussi révéler un syndrome démentiel sous-jacent (Tableau 6).

En cas de troubles cognitifs, les mécanismes sont souvent plurifactoriels (confusion ± dépression ± démence...) [28]. Ainsi, après un AVC, des troubles anxiodépressifs, des douleurs chroniques de désafférentation ou d'algoneurodystrophie, des déficits focaux liés au(x) territoire(s) atteint(s) par la maladie vasculaire, l'émergence d'un syndrome démentiel d'origine vasculaire (lésion focale étendue ou ischémie sous-corticale) ou mixte (avec une

**Tableau 5** Principaux critères diagnostique du syndrome démentiel (DSM IV) [32,188-190]*Syndrome démentiel*

Développement de déficits cognitifs multiples impliquant simultanément

Un trouble de la mémoire (incapacité à apprendre une information nouvelle et à évoquer une connaissance antérieure)

Un déficit cognitif manifeste dans au moins l'un des quatre aspects suivants

a) Aphasie (perturbation du langage)

b) Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)

c) Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)

d) Troubles des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

Les déficits cognitifs entraînent des troubles significatifs dans la vie sociale et professionnelle et représentent une chute importante du niveau de fonctionnement préalablement maîtrisé

Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires, que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une affection médicale (les déficits ne doivent pas être mieux expliqués par un trouble psychiatrique isolé : dépression majeure, schizophrénie)

Les déficits ne doivent pas se manifester dans le cadre d'un syndrome confusionnel

*Syndrome confusionnel*

Perturbation de la conscience (baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement) avec diminution de la capacité à mobiliser, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention

Modification du fonctionnement cognitif (tel un déficit de la mémoire, une désorientation, un trouble du langage) ou bien survenue d'une perturbation des perceptions qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution

La perturbation s'installe en un temps court (habituellement quelques heures ou jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée

Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est due aux conséquences physiologiques directes d'une affection médicale générale

**Tableau 6** Comorbidités associées à l'IRCT pouvant entraîner ou majorer une atteinte cognitive [191]*Comorbidités spécifiquement liées à l'hémodialyse*

Encéphalopathie urémique : dose de dialyse inadéquate, dégradation de la fonction rénale résiduelle, mauvaise assiduité aux séances [22,192]

Dyséquilibre syndrome : œdème cérébral et/ou démyélinisation osmotique

HypoTA per dialyse

Hypoxémie per dialyse

*Comorbidités susceptibles d'être plus fréquentes chez les patients hémodialysés âgés*

Anémie [120,162-164]

Carences vitaminiques folates, B12, B1 [193]

Comitialité [194]

Syndrome infectieux [195]

Toxique : alcool, drogues

Médicament (effet secondaire, surdosage)

Encéphalopathie hypertensive

Séquelles d'AVC, d'hématome sous-dural

Pathologie évolutive quelconque, aiguë ou chronique [198]

Avec atteinte du SNC : encéphalopathies anoxique, hypercapnique...

Sans atteinte primitive du SNC et majorant les troubles en cas de déclin cognitif préexistant : pneumopathie, fécalome, etc.

Douleurs chroniques

Syndrome anxiodépressif [196]

Syndrome d'apnée du sommeil [197]

Insuffisance cardiaque (bas débit cérébral)

Baisse de l'acuité visuelle (HTA, diabète)

Hypoacousie

Asthénie

pathologie neurodégénérative associée) sont autant de mécanismes qui peuvent s'associer pour expliquer des troubles cognitifs.

Les causes possibles, en s'additionnant, compliquent le diagnostic étiologique. La prise d'un temps de recul (par exemple pour juger de l'éventuel effet d'une dialyse débutée récemment, de la correction d'un trouble métabolique, de l'effet d'un antidépresseur...) peut permettre d'apprécier le profil évolutif, et de faire la part des troubles réversibles, avant de poser le diagnostic de syndrome démentiel. Pour pouvoir proposer un traitement spécifique, un bilan étiologique exhaustif est donc indispensable, en tenant compte des facteurs étiologiques médicaux mais aussi sociaux, fréquemment associés dans le grand âge. L'origine

multifactorielle des carences en vitamine B12 et en folates, auxquelles les patients hémodialysés âgés paraissent fréquemment exposés, l'illustre bien [48-54]. Les circonstances qui conduisent à ces déficits chez les sujets âgés combinent en effet souvent des facteurs médicaux et sociaux :

- carence d'apport : anorexie (iatrogénie, dépression, constipation chronique, toxiques urémiques...), perte du goût, régimes abusifs, troubles dentaires, altération cognitive et/ou déficit fonctionnel et facteurs socioéconomiques empêchant l'approvisionnement et/ou la préparation de repas équilibrés, une conservation optimale des aliments ou de la teneur en vitamines thermolabiles (folates) si les repas sont réchauffés ; impact d'hospitalisations fréquentes et/ou prolongées sur le statut nutritionnel ;

- défaut d'absorption (atrophie gastrique, maladie de Biermer) ; augmentation des besoins en cas d'hypercatabolisme (syndrome inflammatoire) ou du fait d'un traitement par érythropoïétine [48-55] ; interférence médicamenteuse chez des patients souvent polymédiqués ; perte de vitamines hydrosolubles pendant la dialyse.

## Étiologie des syndromes démentiels

*La MA et les DV (par AVC cortical étendu, multiple ou stratégique ; lacunes ; leucoaraïose étendue) sont les deux principales étiologies des syndromes démentiels [3,14,56-58]. Elles peuvent s'associer et l'on parle alors de démence mixte (DM), ou de « déficit cognitif d'origine vasculaire » associé à la MA [59]. De nombreuses études ont montré que l'exposition aux facteurs de risque et pathologies cardiovasculaires intervient à la fois dans l'apparition et le développement du déclin cognitif de la MA [58-62]. Qu'ils soient d'ordre génétique, démographique, ou acquis, la majorité de ces facteurs de risque est aussi liée au risque de maladie athéromateuse, d'hypoperfusion, d'hypoxie et d'ischémie cérébrale, et donc d'AVC et de DV [59-62]. Leur présence précède souvent de loin les manifestations cliniques [60], et c'est l'exposition à ces facteurs de risque au cours de la vie à l'âge moyen qui contribue le plus au risque de développer des troubles cognitifs [62]. Le risque relatif attribuable à chacun serait variable, et l'HTA pourrait compter jusqu'à deux tiers du risque [62].*

Les patients hémodialysés âgés sont particulièrement exposés aux facteurs de risque de DV et de MA [13] :

- l'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des démences neurodégénératives et vasculaires, et de nombre de leurs facteurs de risque : AVC ischémiques, HTA, DNID, arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), maladie athéromateuse [59] ;
- chez les patients hémodialysés, par rapport à la population générale, l'incidence et la prévalence des AVC hémorragiques ou ischémiques sont majorées. Les hématomes sous-duraux sont aussi fréquents [26,63-68]. Une étude a montré pour des patients dialysés respectivement de sexe masculin et féminin, en comparaison avec la population générale, un risque relatif d'AVC de 6,1 et 9,7 [69]. La prévalence des AVC ischémiques peut de plus être sous-estimée : les infarctus cérébraux asymptomatiques (quand les fonctions cognitives ne sont pas évaluées), détectés par scanner ou IRM, sont fréquents [26,70-72]. Or, si la survenue d'un AVC majore le risque de DV, elle accroît aussi de 50 % le risque de MA [60,61,73-77], surtout en cas de préexistence d'une HTA, d'un diabète, d'une pathologie cardiaque [85], qui sont des circonstances fréquentes chez les sujets âgés hémodialysés. De plus, les patients âgés atteints d'infarctus cérébral cliniquement silencieux présentent un risque majoré de déclin cognitif, de syndrome démentiel et de MA [78-80]. Des micro-infarctus peuvent aussi précéder la MA [61,81] ;
- si l'IRC est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire [82-84], la fréquence de la pathologie athéromateuse (notamment carotidienne) [68,85-88] ou d'autres

étiologies d'AVC comme l'ACFA [89], et la chronicité et la sévérité des facteurs de risque vasculaire, fréquemment associées à l'IRCT, pourraient participer à expliquer le risque cérébrovasculaire majoré [90,91] : HTA, diabète [1,2,7,92,93] ; hyperparathyroïdie et troubles du métabolisme phosphocalcique favorisant les calcifications vasculaires, dyslipidémies, hyperhomocystéinémie (85 à 100 % des patients hémodialysés) [21,22,48,66,67,94-96], inflammation chronique et majoration du stress oxydatif [97] ;

- l'âge, l'HTA, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'anticoagulation systémique pendant la dialyse, un défaut d'agrégation plaquettaire lié au syndrome urémique peuvent majorer le risque d'AVC hémorragique, et la transformation hémorragique d'un AVC ischémique serait plus fréquente chez les sujets âgés hémodialysés [64,66] ;
- la pathologie à l'origine de l'IRCT peut aussi s'accompagner d'une atteinte cérébrale vasculaire et/ou parenchymateuse (polykystose rénale, vascularites, dysglobulinémies, maladie de Von Hippel Lindau...) qui expose aux AVC [47,98-100] ;
- l'utilisation d'érythropoïétine peut s'accompagner d'HTA et d'hyperviscosité sanguine, et exposer au risque cérébrovasculaire (encéphalopathie hypertensive avec possibles comitialités et lésions de la substance blanche, thrombose cérébrale liée à une polyglobulie de constitution rapide) [101-106].

*Le risque d'atteinte cérébrale ischémique peut aussi être majoré par l'altération de la perfusion cérébrale observée chez les hémodialysés [26,59,64,65,107], et potentiellement aggravée par une anémie, une hypoxie, une hypotension :*

- l'anémie, qui, classiquement se majore avec le degré d'IRC [21,108], et dont la prévalence augmente avec l'âge, reste en cas d'IRCT relativement fréquente malgré l'érythropoïétine. Elle peut entraîner une diminution des apports cérébraux en oxygène, malgré l'élévation compensatrice du débit cérébral, d'autant plus que les patients hémodialysés paraissent présenter une diminution globale du métabolisme cérébral de l'oxygène, indépendante du niveau d'hémoglobine. Elle pourrait participer aux mécanismes qui conduisent à l'ischémie cérébrale [65,66,107,109] ;
- les modifications hydroélectrolytiques accompagnant la séance de dialyse peuvent favoriser l'émergence d'une atrophie cérébrale en altérant l'hydratation tissulaire [26,65,66,110], et les épisodes d'hypotension accentuant l'hypoperfusion cérébrale. Ils pourraient favoriser la constitution d'œdème et d'infarctus cérébral, et l'émergence d'une DV [33,74]. Ces épisodes d'hypotension s'observent dans 20 à 40 % des cas, avec une fréquence croissante avec l'âge des patients comme avec certaines comorbidités fréquentes chez les patients âgés hémodialysés : HTA, diabète, insuffisance cardiaque, mais aussi hypoxémie, anémie ou sténose carotidienne qui favorisent aussi la genèse d'une hypotension par diminution du débit sanguin cérébral et de son contenu en oxygène [111,112], auxquels s'ajoutent souvent les effets de médicaments hypotenseurs [55,113] ;
- une hypoxémie (chute de la PaO<sub>2</sub> de 5 à 35 mmHg) survient chez 90 % des patients dans le premier quart



d'heure de dialyse [114,115], et se corrige une à deux heures après la séance. Ses conséquences sont majorées chez les patients ayant une réserve cardiaque et/ou pulmonaire diminuée [55]. Elle est favorisée par la baisse progressive de la teneur en oxygène du sang artériel (Pa O<sub>2</sub>) associée au vieillissement normal (par diminution de la diffusion alvéolocapillaire et modification du rapport ventilation/perfusion). L'avancée en âge s'accompagne de plus d'une majoration de la prévalence de certaines pathologies hypoxémiantes (BPCO, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance cardiaque...) qui peuvent aussi participer à la diminution de la PaO<sub>2</sub> [116].

Ainsi, tous ces contextes pathologiques pourraient se révéler être de véritables facteurs de risque plus spécifiquement gériatriques, car survenant sur un terrain vasculaire cérébral fragilisé (artériosclérose, lipohyalinose, angiopathie amyloïde cérébrale) sur lequel les capacités d'autorégulation du débit sanguin cérébral ou d'extraction de l'oxygène pourraient être altérées, favorisant alors l'ischémie cérébrale [59].

Les patients hémodialysés âgés peuvent être aussi plus spécifiquement exposés à une autre étiologie de syndrome démentiel : l'intoxication aluminium chronique. Elle est devenue exceptionnelle en France, résultant d'un accident sur le circuit de l'eau. Elle peut aussi s'observer en cas d'ingestion chronique de boissons, d'aliments ou de médicaments contenant de l'aluminium (chélateurs du phosphore et anti-acides), expliquant que des centres utilisant une eau de dialyse sans aluminium puissent aussi rapporter de rares cas [63,117,118].

## Prévention primaire des DV et de la MA

L'implication des facteurs de risque et pathologies cérébro-cardiovasculaires dans le déclin cognitif a justifié plusieurs études d'intervention en prévention primaire. S'il n'existe pas de résultat concernant spécifiquement les sujets âgés dialysés, les données obtenues dans la population générale âgée peuvent constituer des pistes de réflexion pour l'avenir, d'autant que ces pathologies représentent des causes fréquentes de morbidité chez les patients âgés hémodialysés comme chez les patients déments [13,59] :

- en cas d'HTA [119-122], l'étude SYST-EUR montrait un bénéfice du traitement de l'HTA systolique sur les fonctions cognitives de sujets non déments âgés de 60 ans et plus (réduction au bout de deux ans de l'incidence des démences de près de 50 %). L'utilisation éventuelle d'un diurétique thiazidique en limite les extrapolations aux patients en IRC [119]. Pour cette même raison, les résultats de l'étude PROGRESS sur la diminution du risque de récurrence d'AVC et de déclin cognitif en cas d'AVC récurrent, ne peuvent pas non plus s'appliquer directement aux patients dialysés âgés [123]. Après 80 ans, le bénéfice du traitement anti-hypertenseur doit être nuancé. Il semble permettre une diminution du risque d'AVC [121,124,125] mais le bénéfice sur la diminution de la mortalité n'est pas démontré. Cependant, chez le sujet très âgé, la survie sans handicap reste un objectif thérapeutique majeur

auquel semble répondre ce traitement, ce qui justifierait son initiation ou son maintien même après 80 ans [121]. La définition de l'objectif tensionnel optimal se fera au cas par cas, et la pression artérielle sera réduite très progressivement, pour permettre l'autorégulation du débit cérébral [126] ;

- Chez les sujets âgés en ACFA chronique, l'utilisation des antivitamines K au long cours est plus efficace que les anti-agrégants plaquettaires dans la prévention des AVC [127], et pourrait aussi prévenir l'émergence d'un syndrome démentiel [128] ;
- Les AINS n'ont pas montré jusque-là de bénéfice sur la prévention du déclin cognitif. Cependant, l'aspirine et les AINS, en plus de leur effet anti-agrégant, auraient un bénéfice lié à leur activité anti-inflammatoire [129]. Une nouvelle étude de prévention primaire est en cours [130]. En cas de sténose carotidienne serrée symptomatique, la chirurgie carotidienne pourrait aussi permettre une amélioration des performances cognitives [61] ;
- les données des études randomisées PROSPER [131] et HPS [132] ont apporté de nouveaux arguments pour le bénéfice des statines chez les sujets à risque vasculaire, jusqu'à 82 ans, quel que soit leur niveau de cholestérol, surtout si le traitement est prolongé. Cependant, ce bénéfice reste controversé chez les octogénaires [133,134]. De plus, il n'a pas été montré de bénéfices sur la prévention du déclin cognitif [129,135]. Enfin, la possibilité de survenue comme effet indésirable des statines d'un déclin cognitif reste à préciser [136,137]. Une partie de leurs bénéfices serait liée à leurs effets non lipidiques (amélioration de la réactivité endothéliale, effet anti-inflammatoire, stabilisation de la plaque d'athérome, modulation de l'angiogenèse, activité antithrombotique) [138], bénéfiques sur la perfusion cérébrale [60] ;
- L'étude de l'intérêt du traitement hormonal substitutif de la ménopause a été décevante. Un estrogène conjugué équin seul ou associé à l'acétate de médroxyprogestérone pourrait augmenter le risque de déclin cognitif et de démence chez les femmes âgées de plus de 65 ans (risque relatif de 2,05) [62,139]. Cette association a aussi été corrélée, après un suivi de 5,6 ans, à un risque majoré d'AVC ischémique de 44 % chez des femmes âgées de plus de 50 ans [140].

Ainsi, le bénéfice direct de la prise en charge des facteurs de risque cérébro-cardiovasculaires en prévention primaire du déclin cognitif reste peu documenté. Ces limites, contradictoires avec les données épidémiologiques, pourraient s'expliquer par une administration trop tardive de ces traitements alors que la maladie est déjà à un stade avancé (même si asymptomatique), une durée de traitement insuffisante, la présence possible d'effets indésirables (effet prothrombotique du traitement estroprogestatif et des anti-COX II) [62].

## Prise en charge en cas de démence

En cas de MA, il faut discuter la place des traitements symptomatiques spécifiques. Leur utilisation dans le cadre de l'IRCT et de l'hémodialyse fait l'objet de recommandations particulières [141]. Les anticholinestérasiques ont montré un

intérêt dans le ralentissement du déclin cognitif et la prévention des troubles psychocomportementaux. Leur bénéfice est probable dans les DV et les DM, même si leur AMM est toujours limitée à la MA. Leur efficacité reste très inconstante d'un patient à l'autre, et ils n'ont pas montré d'effet sur la réduction de la mortalité [141-145]. L'intérêt de la mémantine, documenté dans la MA aux stades modéré à sévère, reste discuté dans les DV [146-148]. À part, la rééducation orthophonique peut avoir une place dans la stimulation cognitive. La mise en place d'aides sociales (extension du 100 %, demande d'allocation personnalisée dépendance, réduction de parts d'imposition...) et la demande d'une protection juridique doivent aussi se discuter.

Dans l'optique de la prévention secondaire du déclin cognitif, il n'existe pas d'étude concernant spécifiquement les patients âgés hémodialysés. Du fait des critères d'inclusion des études d'intervention en la population générale, les conséquences de la persistance ou de l'apparition d'une exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire et l'intérêt de leur traitement, sont moins documentés dans les contextes du grand âge et/ou en cas de syndrome démentiel. De même, si l'hyperhomocystéinémie est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire, de démence et de MA [149], le bénéfice clinique de la normalisation des taux sériques par vitaminothérapie reste controversé chez les patients déments ou ayant fait un AVC [150,151]. L'intérêt d'un traitement hormonal estroprogestatif chez des patientes ménopausées atteintes de MA n'est pas non plus démontré [152].

Des études seront donc nécessaires dans l'avenir. Elles devront tenir compte que l'avancée en âge, l'émergence d'un syndrome démentiel et la présence d'un terrain vasculaire altéré peuvent :

- compliquer le repérage des facteurs de risques vasculaires : affirmation clinique ou échographique d'une insuffisance cardiaque difficile [153] ; fiabilité discutable de la mesure en consultation du niveau de pression artérielle au repos [154] comme à l'orthostatisme [112] ; difficile repérage des facteurs de risque qui risquent de passer inaperçus (AVC surtout si le déclin cognitif ou la perte d'autonomie sont déjà évolués, antécédents d'accident ischémique transitoire échappant à un interrogatoire minutieux [155], épisodes d'ACFA paroxystique [156], infarctus indolores [âge, diabète], symptomatologie angineuse exprimée de manière atypique en cas de troubles cognitifs [troubles psychocomportementaux...], diminution des capacités fonctionnelles masquant une symptomatologie qui apparaît habituellement à l'effort) ;
- s'accompagner d'une évolution de l'impact relatif des déterminants du risque vasculaire et donc des cibles prioritaires de la prévention secondaire : baisse possible de la pression artérielle au cours de la MA [154] ; l'impact de l'HTA, de l'insuffisance coronaire et de l'insuffisance cardiaque sur le risque d'AVC ischémique décline avec l'âge, alors que l'impact de l'ACFA persiste même après 90 ans [155]. En particulier, les événements qui peuvent s'accompagner d'hypoxémie et/ou d'hypoperfusion cérébrale, déjà fréquents comme nous l'avons exposé chez les patients hémodialysés âgés, sont aussi plus fréquents en cas de démence. Instabilité neurocardiovasculaire

(syndrome du sinus carotidien, hypotension orthostatique et syndrome vasovagal), insuffisance cardiaque, anémie, événements hypoxiques pourraient participer à la genèse de lésions ischémiques de la substance blanche et être particulièrement impliqués dans la genèse et l'aggravation du déclin cognitif [111,112,116,120,157-164]. En particulier, l'hypotension orthostatique est fréquente chez les sujets âgés dialysés, et l'implication possible dans son mécanisme de survenue de nombreux facteurs de risque de MA (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, AVC) laisse envisager sa fréquence dans ce contexte. De plus, chez les patients atteints de syndrome démentiel, les troubles psychocomportementaux peuvent être à l'origine de la prescription de psychotropes parmi lesquels nombreux sont ceux qui peuvent favoriser une hypotension orthostatique [111,112] voire des AVC [165].

Ainsi, ces contextes pathologiques survenant sur un terrain vasculaire cérébral fragilisé [80,166] pourraient se révéler être de véritables facteurs de risque spécifiquement gériatriques, favorisant l'ischémie cérébrale, en particulier dans les régions sous-corticales [158,159]. Des études seraient nécessaires pour documenter l'intérêt de leur prise en compte en prévention primaire ou secondaire dans le contexte de l'hémodialyse des personnes âgées.

Enfin, la limitation par le risque iatrogène des mesures de prévention cardiovasculaire pourrait être par elle-même l'un des principaux facteurs de risque propre à la population âgée hémodialysée [167]. S'il existe des risques spécifiques aux molécules utilisées, les sujets âgés dialysés sont particulièrement exposés au risque iatrogène du fait de la modification de la pharmacocinétique des spécialités proposées (IRCT, hypo-albuminémie), des fréquents facteurs de risque de chute, notamment en cas d'hypotension orthostatique (qui fait aussi craindre des complications traumatiques majorées en cas de traitement anticoagulant), de la polymédication (qui majore le risque d'interactions médicamenteuses). Enfin, l'existence de troubles cognitifs soulève aussi le problème de l'observance du traitement (alors qu'une bonne compliance à long terme est nécessaire pour assurer le meilleur bénéfice) [167-170].

## Conclusion

De nombreuses questions restent à résoudre pour optimiser la prise en charge dans les centres d'hémodialyse d'une population émergente très âgée et à fort risque de déclin cognitif. Elles justifieraient d'une meilleure coopération entre néphrologues, gériatres, et consultations de la mémoire [25,171]. Le diagnostic précoce du déclin cognitif prend tout son intérêt dans la mesure où une prise en charge globale médicosociale est possible, et qu'elle peut participer à majorer la survie, diminuer la morbidité et améliorer la qualité de vie du patient comme de son aidant. L'évaluation gériatrique standardisée, médicosociale, dès le stade de pré-dialyse puis régulièrement dans le suivi des patients, pourrait participer à l'identification de critères de bonne pratique clinique, pour optimiser la qualité technique mais aussi relationnelle des soins et améliorer la prise en charge sociale.

Bien en amont, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires paraît un axe d'intervention prioritaire pour prévenir la dégradation de la fonction rénale et l'altération des fonctions cognitives [59,172,173]. Du fait de la forte prévalence de l'IRC dans la population générale, le risque attribuable à l'IRC comme facteur contribuant aux troubles cognitifs reste une piste importante à explorer. Des études longitudinales seront nécessaires dans l'avenir pour étudier l'histoire naturelle et les conséquences des troubles cognitifs qui surviennent au cours de l'IRC, et préciser les moyens pour en améliorer le repérage, le diagnostic étiologique, le traitement et la prévention. Ces perspectives pourraient s'avérer d'autant plus intéressantes que les patients en IRCT pourraient constituer un modèle de vieillissement cérébral accéléré.

## Références

- [1] Berthouix F, Gellert E, Jones E, Mendel S, Valderrabano F, Briggs D, et al. Epidemiology and demography of treated end-stage renal failure in the elderly : from the European renal association registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (Suppl 7):65-8.
- [2] Mignon F, Michel C, Mentre F, Viron B. Worldwide demographics and future trends of the management of renal failure in the elderly. *Kidney Int* 1993;43(suppl 41):18-26.
- [3] Ramarosan H, Helmer C, Barbeger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. PAQUID: prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2003;159:405-11.
- [4] Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, Gold G, Michel JP. The economical impact of dementia. *Presse Med* 2005;34 (1):35-41.
- [5] Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):448-62.
- [6] Delaroziere JC, Gentile S, Devictor B, Bongiovanni I, Sambuc R, Robert A, et al. Ansec: caractéristiques épidémiologiques des patients dialysés âgés de 75 ans et plus dans la région Provence-Alpes-Cote d'Azur. *Presse Med* 2003;32 (39):1835-9.
- [7] Jungers P, Choukroun G, Robino C, Taupin P, Labrunie M, Man NK, Landais P. Épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale en Île-de France : enquête coopérative prospective en 1998. *Nephrologie* 2000;21(5):239-46.
- [8] Stengel B, Landais P. Data collection about the case management of end-stage renal insufficiency. Feasibility study. *Nephrology Epidemiologic and Information Network (REIN)*. *Nephrologie* 1999;20(1):29-40.
- [9] Ismail N. Renal replacement therapy in the elderly: an old problem with new solutions. *Nephrol Dial Transplant* 1997 (12):873-6.
- [10] Byrne C, Vernon P, Cohen J. Effect of age and diagnosis on survival of older patient beginning chronic dialysis. *JAMA* 1994(1):34-6.
- [11] Winchester JF, Rakowski TA. End-stage renal disease and its managements in older adults. *Clin Geriatr Med* 1998;14(2): 255-63.
- [12] Lamping D, Constantinovici N. NTDS Group: Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000(356):1543-50.
- [13] Antoine V. L'initiation de la dialyse après 75 ans : données récentes sur la morbidité et la mortalité. *Revue Geriatr* 2003;28(9):723-34.
- [14] Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(suppl 5):S4-9.
- [15] Sehgal AR, Grey SF, De Ore DB, Withehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30(1): 41-9.
- [16] Antoine V. Hémodialyse et troubles cognitifs chez le sujet âgé : à propos de l'étude des performances cognitives de 18 patients hémodialysés âgés de 70 ans et plus. Mémoire pour le diplôme d'université « Maladie d'Alzheimer et démences apparentées dans le grand âge », Professeur O. Saint-Jean, Université Paris-VI, 2001-2002.
- [17] Antoine V, Souid M, André C, Barthélémy F, Saint-Jean O. Symptômes et qualité de vie de 35 patients hémodialysés âgés de 75 ans et plus. *Nephrologie* 2004;25(3):89-96.
- [18] Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002;91(2):344-7.
- [19] Kimmel, Thamer M, Richard CH, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1998; 105(3):214-21.
- [20] Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7): 1904-11.
- [21] Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2127-33.
- [22] Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, Wenger NK, Chertow GM. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):66-76.
- [23] Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52 (11):1863-9.
- [24] Viron B. Pour une prise en charge non discriminatoire des patients âgés par les méthodes d'épuration extrarénale. *Nephrologie* 1990;11:349-51.
- [25] Luke RG, Beck LH. Gerontologizing nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1824-7.
- [26] Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kappeller P, Offenbacher H, Kreijs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 1995;134(1-2):83-8.
- [27] Murray A. The prevalence of cognitive impairment in hemodialysis patients and associated risk factors. *Neurology* 2005;64(Suppl1) [abstr 69:P01.141].
- [28] Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- [29] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.
- [30] Benoit M, Robert PH, Staccini P, Brocker P, Guerin O, Lechowski L, et al. REAL.FR Group. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* 2005;9 (2):95-9.
- [31] ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Février 2000.
- [32] Lechowski L, Forette B, Teillet L. Diagnosis of dementia. *Rev Med Intern* 2004;25(5):363-75.
- [33] Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B. Laurent B pour le GRECO : *mini-mental state examination*

- (MMSE) : outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. *Press Med* 1999;28(21):1141-8.
- [34] Robert PH, Schuck S, Dubois B, Lepine JP, Gallarda T, Olie JP, et al. Validation of the Short Cognitive Battery (B2C). Value in screening for Alzheimer's disease and depressive disorders in psychiatric practice. *Encephale* 2003;29(3 Pt 1):266-72.
- [35] Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. Les cinq mots, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. *Presse Med* 2002;31(36):1696-9.
- [36] Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(6):548-61.
- [37] Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207-17.
- [38] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
- [39] Katz S, Dowtow TD, Cash HR. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
- [40] Lawton M, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
- [41] Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Rouch I, Letenneur L, Dartigues JF. Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999;54(5):293-303.
- [42] Bakchine S. Choix des tests neuropsychologiques. *Rev Praticien* 2003;53:410-5.
- [43] Croisile B. Le vieillissement cognitif : le futur âge d'or des neurones ?. *Rev Geriatr* 2003;28:395-402.
- [44] Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78(10):1290-308.
- [45] Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-5.
- [46] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94.
- [47] Burn DJ. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):810-21.
- [48] Billion S, Tribout B, Cadet E, Queinnee C, Rochette J, Wheatley P, et al. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):455-61.
- [49] Haller J, Weggemans RM, Lammi-keefe CJ, Ferry M. Changes in the vitamin status of elderly Europeans: plasma vitamins A, E, B6, B12, folic acid and carotenoids. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(suppl 2):S32-46.
- [50] Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996;275:1893-6.
- [51] Koehler MK, Romero LJ, Stauber PM, et al. Vitamins supplementation and others variables affecting serum homocystein and methylmalonic acid concentrations in elderly male and women. *J Am Clin Nutr* 1996;15:364-76.
- [52] Krasinski SD, Russel RM, Samloff IM, et al. Fundic atrophic gastritis in an elderly population: effect on haemoglobin and several serum indicators. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:800-6.
- [53] Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;21:2917-21.
- [54] Ortega RM, Manas LR, Andres SP, et al. Functional and psychiatric deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. *J Nutr* 1996;126:1992-9.
- [55] Ismail N, Hakim RM, Oreopoulos DG, Patrikarea A. Renal replacement therapies in the elderly: part 1: hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *Am J Kid Dis* 1993;6:759-82.
- [56] Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(suppl 5):S10-5.
- [57] Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, et al. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(suppl 5):S28-33.
- [58] Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia. Pathophysiology, incidence and treatment. *CNS Drugs* 1999;12:35-48.
- [59] Antoine V, Rigaud AS. Maladie d'Alzheimer : prendre en compte les facteurs de risque cardio-vasculaires. *Rev Med Interne* 2005 (à paraître).
- [60] De la Torre JC. Alzheimer's disease is a vasocognopathy: a new term to describe its nature. *Neurol Res* 2004;26:517-24.
- [61] De la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3:184-90.
- [62] Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 2004;35(suppl1):2620-2.
- [63] Rob PM, Niederstadt C, Reusche E. Dementia in patients undergoing long-term hemodialysis: aetiology, differential diagnoses, epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15(9):691-9.
- [64] Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31(6):991-6.
- [65] Lass P, Buscombe JR, Harber M, Davenport A, Hilson AJ. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multi-infarct dementia. *Clin Nucl Med* 1999;24(8):561-5.
- [66] Agildere AM, Kurt A, Yildirim T, Benli S, Atinors N. MRI of neurological complications in end-stage renal failure patients on hemodialysis: pictorial review. *Eur Radiol* 2001;11(6):1063-9.
- [67] Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T, et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23(2):86-90.
- [68] Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001;89(1):31-6.
- [69] Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2623-31.
- [70] Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):131-8.
- [71] Yokoyama S, Hirano H, Uomizu K, Kajiya Y, Tajitsu K, Kusumoto K. High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45(11):556-60 (discussion 560).
- [72] Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003;64(2):610-5.



- [73] Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The nun study. *JAMA* 1997;277:813-7.
- [74] Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J. Stroke and the risk of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1707-12.
- [75] Erkinjuntii T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm* 2002;63 (suppl):91-109.
- [76] Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer's disease. *Stroke* 2004;35(suppl 1):2623-7.
- [77] Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, et al. Pre-existing dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors and outcome. *Stroke* 1997;28:2429-36.
- [78] Liebetrau M, Steen B, Hamman GF, Skoog I. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke* 2004;35:1816-20.
- [79] Hauw JJ, Zekry D, Seilhean D, Forette B, Gallinari C, Laurent M, et al. Neuropathology of the cerebral vessels of centenarians. *J Mal Vasc* 2002;27:S13-8.
- [80] Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hoffman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- [81] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348(13):1215-22.
- [82] Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27(9):1479-86.
- [83] Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):705-11.
- [84] Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997;28(3):557-63.
- [85] Gale CR, Ashurst H, Phillips NJ, Moat SJ, Bonham JR, Martyn CN. Renal function, plasma homocysteine and carotid atherosclerosis in elderly people. *Atherosclerosis* 2001;154(1):141-6.
- [86] Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(8):639-41.
- [87] Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Motoyama K, Shinohara K, Matsumoto N, et al. Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl1):S186-90.
- [88] Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S88-90.
- [89] Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):897-902.
- [90] Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44(5):1086-90.
- [91] Seliger SL, Gillen DL, Longstreth Jr. WT, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64(2):603-9.
- [92] Iseki K, Fukiyama K, Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1808-13.
- [93] Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2623-31.
- [94] Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Kaudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam scan study. *Neurology* 2002;59(9):1375-80.
- [95] Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, Brown EA. Relationship of renal function to homocysteine and lipoprotein(a) levels: the frequency of the combination of both risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):916-23.
- [96] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-83.
- [97] Dantoine TF, Debord J, Charnes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(11):2082-8.
- [98] Crassard I, Bousser MG. Ischaemic strokes. Mechanisms and causes. *Rev Praticien Monogr (Paris)* 1998;48(2):138-44.
- [99] Grünfeld JP, Joly D. Maladies rénales héréditaires : expression à l'âge adulte. *Rev Praticien (Paris)* 1997;47(14):1556-69.
- [100] Meenakshi-Sundaram S, Palanirajan S, Mani R, Sridhar R, Jithendrian JJ, Sundar B. Cognitive dysfunction in cholesterol embolic disease. *J Neurol Sci* 2004;225(1-2):161-4.
- [101] Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. Erythropoietin-associated hypotensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 1997;49(3):686-9.
- [102] Pascual J, Teruel JL, Liano F, Ortuno J. Decreased blood pressure after a year of erythropoietin. *Nephron* 1991;85:374-5.
- [103] Eschbach JW, Aquilina T, Haley NR, Fan MH, Blagg CR. The long term effects of recombinant human erythropoietin on cardio-vascular system. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl1):S98-S103.
- [104] Walter J, Gal J, Taraba I. The beneficial effect of low dose and gradual increase of erythropoietin treatment in hemodialysis patients. *Artif Organs* 1995;19(1):76-80.
- [105] Beccari M. Seizures in dialysis patients treated with recombinant erythropoietin. Review of the literature and guidelines for prevention. *Int J Artif Organs* 1994;17(1):5-13.
- [106] Finelli PF, Carley MD. Cerebral venous thrombosis associated with epoetin alfa therapy. *Arch Neurol* 2000;57:260-2.
- [107] Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Floch E, Valetitsch H, Kappeller P, et al. Pattern of cerebral blood flow and cognition in patients undergoing chronic haemodialysis treatment. *Nucl Med Commun* 1996;17(7):603-8.
- [108] Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissen AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999;33(6):1122-30.
- [109] Mathew RJ, Rabin P, Stone WJ, Wilson WH. Regional cerebral blood flow in dialysis encephalopathy and primary degenerative dementia. *Kidney Int* 1985;28:64-8.
- [110] Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas D. Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron* 2001;87(2):143-7.

- [111] Kenny RA, Kalaria R, Ballard C. Neurocardiovascular instability in cognitive impairment and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:183-95.
- [112] Boddaert J, Belmin J. L'hypotension orthostatique du sujet âgé et son traitement. *Presse Med* 2003;32:1707-15.
- [113] Raja RM. Sodium profiling in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl8):42-5.
- [114] Nielsen AL, Jensen HA, Hegbrant J, Brinkenfeldt H, Thunborg P. Oxygen status during haemodialysis. The Cord-Group. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:195-200.
- [115] Jones JG, Bembridge JL, Sapsford DJ, Turney JH. Continuous measurements of oxygen saturation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(2):110-6.
- [116] Paniel-Madjlessi S, Oasi C. Letonturier : Conséquences cliniques de l'hypoxémie au niveau cérébral chez le sujet âgé. *Rev Geriatr* 2001;26:371-8.
- [117] Kutlay S, Nergizoglu G, Duman N, Atli T, Keven K, Erturk S, et al. Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001;23(6):781-7.
- [118] Gault PM, Allen KR, Newton KE. Plasma aluminium: a redundant test for patients on dialysis? *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt 1):51-4.
- [119] Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
- [120] Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment and prevention. *Am Geriatr Soc* 2003;51(suppl5):S296-304.
- [121] Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, al Fagard R. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6.
- [122] Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994;272:1932-8.
- [123] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, Mac Mahon S, et al. PROGRESS collaborative group: effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
- [124] Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
- [125] Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial (HYVET). *J Hypertens* 2003;21(12):2409-17.
- [126] Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. *Lancet* 2001;358:1026-7.
- [127] Kamath S, Lip GY. Atrial fibrillation in the elderly: anticoagulation strategies and indications in the very elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:357-62.
- [128] Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1873-8.
- [129] Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol and misfolded proteins. *Lancet* 2004;363:1139-46.
- [130] Nelson M, Reid C, Beilin L, Donnan G, Johnston C, Krum H, et al. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly (ASPREE). *Drugs Aging* 2003;20:897-903.
- [131] Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen E, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- [132] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- [133] Aronow WS. Effects of statins on mortality and cardiovascular events in elderly high-risk persons. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:718.
- [134] Foody JM, Krumholz HM. Are statins indicated for the primary prevention of CAD in octogenarians? Antagonist viewpoint. *Am J Cardiol* 2003;12:357-60.
- [135] Miller LJ, Chacko R. The role of cholesterol and statins in Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:91-8.
- [136] King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrel TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1663-7.
- [137] Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss : analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871-80.
- [138] Lévesque H. Les effets non lipidiques des statines au cours de l'athérosclérose. *Rev Med Intern* 2004;25:783-5.
- [139] Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2947-58.
- [140] Wasser-Theil S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in post-menopausal women: WHIM study. *JAMA* 2003;289:2673-84.
- [141] Zahir K, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal: neurologie. *Maladie d'Alzheimer*. 195-206. Paris: MEDITATIONS International; 2002.
- [142] Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9314):1283-90.
- [143] Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kerzetz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebocontrolled study. *Neurology* 2003;61(4):479-86.
- [144] Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week multicenter international randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2003;34(10):2323-30.
- [145] Pratt RD. Patient populations in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203(4):57-65.
- [146] Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3) (CD003154).
- [147] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia : a randomised, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33(7):1834-9.
- [148] Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. MMM 500 group: a double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(6):297-305.
- [149] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-93.

- [150] Malouf M, Grimley EJ, Aersa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4) (CD004514).
- [151] Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention : from observational to interventional trials. *Lancet Neurol* 2004;3:493-5.
- [152] Rigaud AS, André G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ, Loria-Kanza Y. Traitement estroprogestatif en association avec la rivastigmine chez des femmes ménopauses atteintes de la maladie d'Alzheimer. Résultats d'une étude contrôlée sur 28 semaines. *Presse Med* 2003;32:1649-54.
- [153] Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in french hospitals. The myocardiopathy and Heart Failure Working Group of the french society of cardiology, the national college of general hospitals cardiologists and the french geriatric society. *Eur Heart J* 2000;21:763-9.
- [154] Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS, Le groupe REAL.FR. Relations entre la pression artérielle et les fonctions cognitives. Données du réseau français sur la maladie d'Alzheimer REALFR. *Rev Med Int* 2003;24(suppl3): 292-300.
- [155] Minier D, Osseby GV, Couvreur G, Moreau T, Giroud M. Accidents vasculaires cérébraux : épidémiologie actualisée. *Neurologies* 2002;5:222-31.
- [156] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, GARDIN JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. The Cardio-vascular Health Study. *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
- [157] Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 2002;203:7-10.
- [158] Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1:426-36.
- [159] Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997;28:652-9.
- [160] Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention. *Med Clin North Am* 2002;86:477-99.
- [161] Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neuroreport* 1999;10:2377-81.
- [162] Evans RW, et al. Cognitive function, mood, and P3 latency: effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia* 1991;29(1):35-45.
- [163] Silverberg DS, Blum M, Peer G, Iaina A. Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998;80:1-5.
- [164] Stivelman JC. Benefits of anemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl3):29-35.
- [165] Smith DA, Beier MT. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events : examining the evidence and postulating hypotheses for an underlying mechanism. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:129-32.
- [166] Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1431-8.
- [167] Ferchichi S, Antoine V. Du bon usage du médicament chez la personne âgée. *Rev Med Interne* 2004;25:582-90.
- [168] Moroney JT, Tseng CL, Palk MC, Mohr JP, Desmond DW. Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:824-9.
- [169] Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 9:20-3.
- [170] Bellelli G, Bianchetti A, Trabucchi M. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation. Comprehensive geriatric evaluation should be routine before treatment is started. *BMJ* 2000;321:1157.
- [171] Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2543-8.
- [172] Susuki H, Saruta M. Calcium Antagonist in Progressive Renal Insufficiency Study Group: Effects of Calcium Antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly : a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23:189-201.
- [173] Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The A-C-E Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
- [174] Tilki HE, Akpolat T, Tunali G, Kara A, Onar MK. Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. Abstract. *Ups J Med Sci* 2004;109(1):43-8.
- [175] Williams MA, Sklar AH, Burright RG, Donovick PJ. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004;43(4):705-11.
- [176] Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;49 (5):1435-40.
- [177] Umans JG, Pliskin NH. Attention and mental processing speed in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5):749-51.
- [178] Rainfray M, Brochet B, de Sarasqueta AM, Michel P. CLUD. Assessment of pain in elderly hospitalised patients. A transversal descriptive survey. *Presse Med* 2003;32(20):924-9.
- [179] Birmele B, Francois M, Pengloan J, Francais P, Testou D, Brillet G, et al. Death after withdrawal from dialysis: the most common cause of death in a French dialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3):686-91.
- [180] Cohen LM, Germain MJ, Poppel DM. Practical considerations in dialysis withdrawal: "to have that option is a blessing". *JAMA* 2003;289(16):2113-9.
- [181] Sekkarie MA, Moss AH. Withholding and withdrawing dialysis: the role of physician specialty and education and patient functional status. *Am J Kidney Dis* 1998;31(3):464-72.
- [182] Van Biesen W, Lameire N, Veys N, Vanderhaegen B. From curing to caring: one character change makes a world of difference. Issues related to withholding/withdrawing renal replacement therapy (RRT) from patients with important co-morbidities. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(3): 536-40.
- [183] Mallick N, El Marasi A. Dialysis in the elderly: to treat or not to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1999(14):37-9.
- [184] Spike J. Narrative unity and the unravelling of personal identity: dialysis, dementia, stroke, and advance directives. *J Clin Ethics* 2000;11(4):367-72.
- [185] Ahmed S, Addicott C, Qurehi M, Pendleton N, Clague JE, Horan MA. Opinions of elderly people on treatment for end-stage renal disease. *Gerontology* 1999;45:156-9.
- [186] Schatell D. Life options patient opinion study identifies keys to a long life for dialysis patients. Abstract. *Nephrol News Issues* 1999;13(4):24-6.
- [187] Charmes JP. Démence, dialyse des personnes âgées et problèmes éthiques. In: Rein et système nerveux central. Colombes: Gambio éditeur; 2002.
- [188] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

- [189] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
- [190] Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):473-80.
- [191] Antoine V, Soud M, Barthélémy F. La population âgée hémodialysée : émergence d'un groupe à fort risque de déclin cognitif. *Rev Geriatr* 2005;30:127-36.
- [192] Rozeman CA, et al. Encephalopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(12):1213-8.
- [193] Hung SC, Hung SH, Tarnez DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):941-7.
- [194] Chow KM, Wang AY, Hui AC, Wag TY, Szeto CC, Li PK. Non convulsive epilepticus status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):400-5.
- [195] Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997(suppl 62):79-82.
- [196] Antoine V, Edy T, Soud M, Barthelemy F, Saint-Jean O. Concerning: aging, the beginning of dialysis, the beginning of dependence: repercussions on the psychopathology of the very old dialysis patient. *Nephrologie* 2004;25(3):83-8.
- [197] Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial* 1997;13:88-92.
- [198] Rolland Y, Rumeau P, Vellas B. L'évaluation gériatologique Standardisée. *Rev Geriatr* 2001;26:151-6.