

9

Effets de l'alcool sur les performances cognitives du sujet âgé

Les démences sont l'une des causes majeures de la perte d'autonomie et de l'entrée en institution des personnes âgées. Avec une prévalence d'environ 5 %, on peut estimer qu'il existe en France, en 2000, 350 000 à 400 000 personnes démentes (Berr, 1998). Le vieillissement de la population laisse présager une augmentation de ces chiffres. Le DSM-IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition*) définit la démence comme le fait de présenter une altération importante des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie dans les activités de la vie de tous les jours. Où se situe la limite entre un trouble de la mémoire isolé et un véritable début de démence ? La survenue d'une démence n'est pas, en règle générale, un phénomène brutal. C'est le stade ultime d'une détérioration cognitive dont la vitesse varie considérablement d'un individu à l'autre. La maladie d'Alzheimer (MA), démence dégénérative, représente environ 70 % des démences chez le sujet âgé, les démences d'origine vasculaire représentant la majorité des autres cas (Fratiglioni, et coll., 2000a).

Facteurs de risque de démence

Les études conduites depuis une dizaine d'années ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque ou de protection dont la relation avec la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou d'une détérioration cognitive a été complètement ou partiellement établie (Fratiglioni, 1996 ; Launer et coll., 1999). L'âge est ainsi le premier facteur de risque de démence et de MA, l'incidence de la maladie augmentant de manière exponentielle avec l'âge.

Le polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine E est un élément important dans cette pathologie : la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E augmente fortement le risque de maladie d'Alzheimer (*odds ratio* de 4 à 8 selon les études) et, plus généralement, de troubles cognitifs. À ces deux facteurs, on doit ajouter le niveau d'études, les sujets ayant un bas niveau d'études présentant un risque de démence plus important (Letenneur et coll., 2000). Actuellement, la place des facteurs de risque de pathologies vasculaires est de plus en

plus mise en avant dans les démences, que l'on parle de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire (Guo et coll., 1997).

Effets d'une consommation modérée d'alcool sur la démence

Alors que les effets négatifs d'une forte consommation d'alcool sur la santé et sur le fonctionnement cognitif du sujet âgé ne font pas l'objet de controverses, les effets liés à des consommations modérées dans le fonctionnement cognitif sont discutés. L'hypothèse d'un rôle bénéfique potentiel d'une consommation modérée d'alcool est un des corollaires de travaux relativement anciens réalisés chez des sujets jeunes (Baum-Baiker, 1985). Parmi les effets bénéfiques d'une consommation légère ou modérée était décrite l'amélioration de certaines performances cognitives (résolution de problèmes, mémoire à court terme), avec un effet facilitant limité à la période de consommation. D'autres effets comme une réduction de la réponse physiologique au stress, une amélioration de l'expression des affects et une diminution des symptômes dépressifs étaient également observés. La consommation régulière modérée d'alcool serait associée à des facultés cognitives supérieures en comparaison avec des sujets abstinents (Peele et Brodsky, 2000). De plus, l'alcool à dose modérée, dont les effets positifs sur les maladies vasculaires sont maintenant reconnus, pourrait également avoir des effets sur le fonctionnement cognitif.

Cette hypothèse d'une relation entre consommation modérée d'alcool et réduction du risque de déclin cognitif doit maintenant être examinée au vu des résultats d'études dont la méthodologie s'est améliorée dans les dix dernières années.

Consommation d'alcool et maladie d'Alzheimer

Dans les premières études cas-témoins sur la maladie d'Alzheimer, les consommations d'alcool ont été étudiées au même titre que de nombreux autres facteurs de risque potentiels comme le tabac, les antécédents familiaux, l'éducation, les traumatismes crâniens ou l'exposition à l'aluminium. Tabac et alcool sont très souvent les deux facteurs analysés et publiés conjointement. Les résultats de ces études ne permettaient pas de dégager de tendances en faveur d'un rôle de la consommation d'alcool dans le risque de démence chez les sujets âgés. Les effectifs étaient souvent faibles, d'où l'intérêt de la publication en 1991 d'une métaanalyse (Graves et coll., 1991) qui regroupait six études américaines et européennes (Italie, Pays-Bas) permettant de quantifier la consommation. Cette analyse ne montrait aucun effet de la consommation d'alcool sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, quel que soit le niveau de consommation considéré (nul, léger, modéré, élevé). Dans ces études cas-témoins, où l'information sur la consommation d'alcool des cas ne

Tableau 9-I : Consommation d'alcool et performances cognitives chez le sujet âgé (études transversales)

| Références Études | Population | Méthodologie | Résultats |
|--|---|--|---|
| Hendrie et coll., 1996 Indianapolis, États-Unis | 2 040 H/F Afro-Américains > 65 ans (âge moyenne : 74 ans) Échantillon représentatif | Consommation d'alcool détaillée par semaine, analyse en 4 classes (actuelle et passée) Test composite sur l'ensemble de la cognition et tests de mémoire | ↗ scores à tous les tests pour 4-10 verres/semaine vs abstinentes ou > 10 verres/semaine Identique si consommation actuelle ou passée Ajustement sur âge, sexe, éducation, AVC, HTA, dépression et antécédents familiaux de démence |
| Christian et coll., 1995 US army, États-Unis | 4 739 H jumeaux Nés entre 1917 et 1927 | Consommation d'alcool recueillie en 1970 et 1990 par questionnaire sur une semaine puis 7 groupes (non-buveurs, ex-buveurs et buveurs actuels en quintiles) Évaluation téléphonique de la cognition | Effet protecteur modeste retrouvé chez les anciens buveurs avec des consommations modérées Ajustement sur âge et éducation |
| Elwood et coll., 1999 Caerphilly study of heart disease and stroke, Grande-Bretagne | 1 870 H 55-69 ans Échantillon représentatif | Consommation d'alcool hebdomadaire basée sur déclarations puis 6 groupes (non-buveurs, ex-buveurs et buveurs actuels en quartiles) Batterie complète de tests cognitifs dont le MMSE | Aucune relation significative quel que soit le test ↘ fonctions cognitives pour ex-buveurs (sujets plus d'antécédents médicaux) Ajustement sur âge, classe sociale, médicaments et dépression |
| Carmelli et coll. 1999 Boston, États-Unis | 589 H (étude de jumeaux) 63 ans Population de Christian et coll., 1995 | Analyse transversale au sein d'une cohorte Consommation d'alcool évaluée en verres/semaine à 3 examens 3 tests cognitifs (DSS, BVRT, MMSE) | ↘ mauvaise performance pour < 1 verre/jour (OR : 0,6, IC 95 % 0,4-0,9) Ajustement sur âge, éducation et facteurs cardiovasculaires |

H : hommes ; F : femmes ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; BVRT : *Benton visual retention test* ; DSS : *Digit symbol substitution* ; MMSE : *mini-mental state examination*

peut être obtenue que grâce à un informant, les biais de recueil sont importants. De plus, les cas étudiés étaient le plus souvent recrutés dans des cliniques neurologiques et n'étaient pas représentatifs de la maladie. L'analyse de la littérature, faite par Tyas en 1996, est basée sur une dizaine d'études et concluait aussi à l'absence d'association entre consommation d'alcool et risque de MA, tout en remarquant l'exclusion des cas avec fortes consommation d'alcool. La seule observation d'un effet protecteur de l'alcool dans une étude sur les formes préséniles (débutant avant 60 ans) de la MA était qualifiée de « surprenante » (Ferini-Strambi et coll., 1990) et n'était pas du tout reprise dans la discussion.

Seules deux études longitudinales ont porté sur les cas incidents de démence et de maladie d'Alzheimer. La première étude (Hebert et coll., 1992), américaine, ne privilégiait dans la présentation des résultats aucune hypothèse. L'analyse aurait pu permettre de mettre en évidence aussi bien un rôle délétère de l'alcool en quantité importante sur le fonctionnement cognitif que son rôle protecteur en quantité modérée. Le suivi sur 3 ans a permis de diagnostiquer 76 cas incidents de démences chez 513 hommes et femmes de plus de 65 ans, sélectionnés comme un groupe à risque de démences dans la population générale. Aucune association significative n'était retrouvée à partir de l'étude des consommations déclarées pour l'année précédant l'inclusion. Le nombre de sujets et de cas de démences limitait la puissance de cette étude, dont l'analyse incluait les facteurs de risque classiques (âge, sexe, éducation).

La deuxième étude longitudinale, française, l'étude PAQUID (« QUID des personnes âgées »), a porté sur 2 273 sujets de plus de 65 ans vivant initialement à leur domicile. Au cours des 3 années de suivi, 96 cas incidents de démence, dont 66 de MA, ont été diagnostiqués selon les critères les plus fréquemment proposés dans la littérature (Orgogozo et coll., 1997). Dans le questionnaire initial, le nombre de verres de vin habituellement consommés était recherché. Le risque de démence était significativement diminué dans le groupe consommant 3 à 4 verres standards/jour, la référence étant les non-consommateurs, abstinents ou buvant moins d'un verre/semaine (risque relatif (RR) : 0,19, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,05-0,66), après ajustement sur l'âge, le sexe, l'éducation, la profession et le niveau initial cognitif estimé par le *mini-mental state examination* (MMSE). Dans les deux autres catégories de consommation, les risques relatifs ne sont pas significatifs pour les sujets qui boivent moins de 2 verres par jour (RR : 0,81, IC 95 % : 0,5-1,3) ou plus de 5 verres par jour (RR : 0,31, IC 95 % : 0,04-2,4). Des chiffres similaires sont retrouvés si l'on restreint l'analyse aux cas de MA (RR : 0,28, IC 95 % : 0,08-0,99 dans le groupe consommant 3 à 4 verres standards/jour). Les données n'ont pas été analysées séparément selon le sexe, mais l'analyse est ajustée sur ce facteur. Depuis cette première publication, une nouvelle analyse a été publiée utilisant des modèles statistiques plus complexes, prenant en compte les modalités de constitution de l'échantillon (Lemeshow et coll., 1998) ; les résultats obtenus sont similaires.

Aucune autre étude sur des cas incidents de démence n'a fait l'objet de publications à ce jour, et le risque d'un biais de publication (non publication de résultats négatifs) est possible.

Consommation d'alcool et fonctionnement cognitif

Même si une détérioration cognitive n'est pas nécessairement suivie d'une évolution vers la démence, il est légitime d'examiner la relation alcool-fonctions cognitives. Ce type d'études repose sur les données alcool rapportées par le sujet.

Études transversales

Dans les études transversales où consommation d'alcool et performances cognitives sont appréciées dans la même période, ce biais d'interrogatoire peut être différentiel si les sujets présentant des troubles cognitifs ont des réponses modifiées par ces troubles. Ce problème vient s'ajouter à celui habituel des sous-déclarations intentionnelles qui peuvent être ou non différentielles (selon la morbidité associée ou le sexe par exemple). Dans toutes les études présentées dans les tableaux 9.I et 9.II, il existe des différences importantes dans le mode de recueil des consommations d'alcool et le traitement statistique de ces données. Les consommations peuvent être relevées sur une journée ou être basées sur un volume hebdomadaire. L'abstinence peut être définie au moment de l'interrogatoire ou sur l'ensemble de la vie du sujet. Ces disparités rendent difficiles les comparaisons entre études. De plus, toutes ces enquêtes n'ont pas inclus les mêmes variables de confusion (sexe, âge, éducation, profession, revenus...).

Les résultats des analyses transversales sont globalement en faveur d'un effet protecteur de doses modérées d'alcool (Hendrie et coll., 1996 ; Christian et coll., 1995 ; Launer et coll., 1996 ; Dufouil et coll., 1997 ; Elias et coll., 1999), mais celui-ci n'est pas constamment retrouvé (Hebert et coll., 1993 ; Elwood et coll., 1999). Les effets observés pourraient différer selon le sexe.

Études longitudinales

Deux études longitudinales ont montré une association entre faible consommation d'alcool et déclin des fonctions cognitives, relation observée seulement chez les femmes (Dufouil et coll., 2000 ; Elias et coll., 1999). En France, l'étude EVA (Étude du vieillissement artériel) a été réalisée chez des hommes et des femmes âgés initialement de 60 à 70 ans, dont les fonctions cognitives ont été étudiées longitudinalement après évaluation de la consommation d'alcool. Dans l'analyse transversale (Dufouil et coll., 1997), une augmentation de la probabilité d'avoir de meilleures performances cognitives est observée chez les femmes pour deux classes de consommation quotidienne, moins

Tableau 9-II : Consommation d'alcool et évolution des performances cognitives chez le sujet âgé (études longitudinales*)

| Référence Étude | Population | Méthodologie | Résultats |
|---|--|--|---|
| Herbert et coll., 1993 Étude EPESE (East Boston), États-Unis | 456 H/745 F > 65 ans À risque de démence | Étude longitudinale sur 3 ans incluant données sur la démence Consommation/semaine analysée qualitativement et quantitativement Cognition : mémoire immédiate, empan de chiffres, orientation | ↗ performance pour empan de chiffres pour consommation < 15 ml vs abstinent Aucune autre relation, pas d'effet dose Ajustement sur âge, sexe, éducation, revenus et tabac |
| Launer et coll., 1996 <i>Zutphen elderly study</i> , Pays-Bas | 489 H Âge moyen : 75 ans | Étude transversale et longitudinale (suivi 3 ans) Consommation habituelle sur le mois précédent par questionnaire nutritionnel, puis quantification par verre (soit 13,2 g alcool) Cognition évaluée par MMSE | ↘ mauvaise performance pour 1-2 verres/jour (OR : 0,5 ; 0,3-0,9) Résultats ajustés sur âge, éducation, tabac et facteurs cardiovasculaires Aucun effet sur l'évolution longitudinale (faible déclin) |
| Dufouil et coll., 1997 Étude EVA, France | 574 H/815 F 60-70 ans | Étude transversale et longitudinale (suivi 4 ans) Consommation habituelle sur 1 semaine, puis en verres/jour Cognition : batterie de 10 tests et MMSE en longitudinal : changement de score ou perte de 3 points au MMSE en 4 ans Recherche interaction gène(ApoE)-environnement | ↘ bonne performance chez les femmes < 2 verres/jour (OR : 1,7 ; 1,0-2 ; 9), 2-5 verres/jour (OR : 2,5 ; 1,1-5,7) Aucun effet chez les hommes Ajustement sur âge, éducation, revenus, dépression, tabac et facteurs cardiovasculaires ↗ (NS) protection contre déclin cognitif chez non porteuses allèle ε4 de l'apoE pour toutes les classes d'alcool ; relation inverse chez ε4 + |
| Dent et coll., 1997 Vétérans, Australie | 209 H 64 ans en 1982, 73 ans pour les tests | Cognition étudiée 9 ans après alcool Consommation par méthode de fréquence quantitative en 1982 et 1991 Cognition : 18 tests neuropsychologiques en 1991 Scanner cérébral : recherche d'une atrophie | Aucune association entre scores aux tests et consommation d'alcool (qualifiée de « élevée ») |
| Elias et coll., 1999 <i>Framingham heart study</i> États-Unis | 733 H/1 053 F 55-88 ans | Étude transversale et longitudinale pour l'alcool Consommation hebdomadaire actuelle et passée (dans les 24 ans précédant les tests) puis somme des consommations Batterie complète neuropsychologique avec score composite | ↗ performance aux fonctions explorées chez les femmes pour consommations 2-4 verres/jour vs abstinentes Liaison très forte avec les consommations passées Pas d'effet chez les hommes pour les mêmes niveaux Ajustement sur âge, éducation, CSP, facteurs et maladies cardiovasculaires |
| Galanis et coll., 2000 <i>Honolulu – Asia aging study</i> , États-Unis | 3 556 H 71-93 ans | Cognition étudiée 18 ans après alcool Consommation mensuelle à partir de deux questionnaires successifs Cognition : échelle globale (CASI) | ↘ mauvaise performance pour = 1 verre/jour (OR : 0,6 ; 0,4-0,8) Ajustement sur âge, éducation, tabac et AVC |

* : pour certaines de ces études, des données transversales sont également disponibles ; CASI : *Cognitive abilities screening instrument* ; CSP : catégorie socioprofessionnelle

de 2 verres et 2 à 5 verres. Aucun effet n'est observé chez les hommes. Dans le suivi longitudinal des fonctions cognitives pendant 4 ans (Dufouil et coll., 2000), la consommation d'alcool était associée à une diminution du risque de détérioration cognitive chez les femmes non porteuses de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, tandis qu'une association opposée était observée chez les porteuses de l'allèle $\epsilon 4$. Ces tendances étaient toutefois à la limite de la signification.

Ces observations limitées aux femmes sont en accord avec les résultats obtenus dans l'étude de Framingham (Elias et coll., 1999) où des données sur les consommations d'alcool recueillies dans les 25 ans précédant l'évaluation cognitive ont été analysées. Comme dans EVA, l'association entre consommation modérée (moins d'un verre/jour) et meilleure performance n'est observée que chez les femmes, que l'on regarde la consommation contemporaine de l'évaluation ou la consommation passée.

Une étude publiée par Galanis et coll. (2000) menée sur une population uniquement masculine, constituant initialement une cohorte sur les maladies cardiovasculaires, vient compléter ces résultats limités aux femmes. Cette étude montre une diminution du risque de mauvaise performance chez les hommes consommant moins de 1 verre/jour (consommation étudiée 18 ans avant la cognition). Deux des études longitudinales qui ne portaient que sur des hommes n'ont pas montré d'association (Launer et coll., 1996 ; Dent et coll., 1997). Plusieurs hypothèses permettant d'expliquer les différences hommes-femmes ont été proposées (différences de métabolisme, de statut hormonal ou de mode de vie...), sans qu'aucune ne soit vraiment convaincante.

En conclusion, chez les plus de 60 ans, la littérature permet de proposer mais pas de confirmer l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'alcool à dose modérée sur les fonctions cognitives. Dans l'attente de publications sur les grandes cohortes en cours, il est prématuré de donner un poids important à cette hypothèse qui est pourtant cohérente avec les données obtenues dans le domaine cardiovasculaire.

Ces études doivent être interprétées en tenant compte de certaines particularités des études chez les sujets âgés. Elles incluent généralement peu de sujets ayant des consommations élevées ; cette observation doit en partie s'expliquer par une sélection des sujets liée à des biais de survie/mortalité. Les abstinents actuels peuvent correspondre à deux populations : des sujets ayant toujours été abstinents, et les ex-consommateurs. Or cette dernière catégorie comprend des buveurs devenus abstinents pour des raisons médicales et présentant une morbidité plus élevée pour différentes pathologies susceptibles d'influencer les fonctions cognitives. Enfin, contacts et implications sociales présentés comme plus importants chez les consommateurs modérés n'ont jamais été pris en compte dans ces analyses, alors qu'ils sont de plus en plus mis en avant comme

facteurs protecteurs de la cognition (Fratiglioni et coll., 2000b). Les hypothèses biologiques proposées pour expliquer une relation consommation d'alcool-performances cognitives sont en relation avec les facteurs de risque vasculaire et surtout différents facteurs biologiques (HDL-cholestérol, facteurs de l'hémostase, facteurs inflammatoires...). Aucun des travaux publiés ne prend en compte ces facteurs. En revanche, les études les plus récentes ont inclus des données sur certains facteurs de risque cardiovasculaires ou sur les pathologies vasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUM-BAICKER C. The psychological benefits of moderate alcohol consumption : a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* 1985, **15** : 305-322
- BERR C. Combien de démences dans 20 ans ? In : Actes du 9^e Congrès de la Fondation nationale de gérontologie. « Démences et Longévité ». FORETTE F et coll., éd. Paris, 1998 : 173-175
- CARMELLI D, SWAN GE, REED T, SCHELLENBERG GD, CHRISTIAN JC. The effect of apolipoprotein E epsilon 4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology* 1999, **18** : 125-133
- CHRISTIAN JC, REED T, CARMELLI D, PAGE WF, NORTON JAJ, BREITNER JC. Self-reported alcohol intake and cognition in aging twins. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 414-416
- DENT OF, SULWAY MR, BROE GA, CREASEY H, KOS SC et coll. Alcohol consumption and cognitive performance in a random sample of Australian soldiers who served in the Second World War. *Br Med J* 1997, **314** : 1655-1657
- DUFOUIL C, DUCIMETIERE P, ALPEROVITCH A. Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. *Am J Epidemiol* 1997, **146** : 405-412
- DUFOUIL C, TZOURIO C, BRAYNE C, BERR C, AMOUYEL P, ALPEROVITCH A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiology* 2000, **11** : 280-284
- ELIAS PK, ELIAS MF, DAGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, WOLF PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 580-589
- ELWOOD PC, GALLACHER JE, HOPKINSON CA, PICKERING J, RABBITT P et coll. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 1999, **53** : 9-14
- FERINI-STRAMBI L, SMIRNE S, GARANCINI P, PINTO P, FRANCESCHI M. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset : a case control study. *Neuroepidemiology* 1990, **9** : 39-49
- FRATIGLIONI L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol Scand* 1996, **93** : 33-40

FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETILER MM, COPELAND JR et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000a, **54** : S10-S15

FRATIGLIONI L, WANG HX, ERICSSON K, MAYTAN M, WINBLAD B. Influence of social network on occurrence of dementia : a community- based longitudinal study. *Lancet* 2000b, **355** : 1315-1319

GALANIS DJ, JOSEPH C, MASAKI KH, PETROVITCH H, ROSS GW, WHITE L. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men : the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000, **90** : 1254-1259

GRAVES AB, VANDUIJN CM, CHANDRA V, FRATIGLIONI L, HEYMAN A et coll. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for alzheimer's disease. A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : S48-S57

GUO Z, VIITANEN M, FRATIGLIONI L, WINBLAD B. Blood pressure and dementia in the elderly : Epidemiologic perspectives. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 68-73

HEBERT LE, SCHERR PA, BECKETT LA, ALBERT MS, ROSNER B et coll. Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function : a longitudinal study in a defined community of older persons. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 881-891

HEBERT LE, SCHERR PA, BECKETT LA, FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS et coll. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 347-355

HENDRIE HC, GAO S, HALL KS, HUI SL, UNVERZAGT FW. The relationship between alcohol consumption, cognitive performance, and daily functioning in an urban sample of older black Americans. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1158-1165

LAUNER LJ, FESKENS EJ, KALMIJN S, KROMHOUT D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 219-227

LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, LETENNEUR L, OTT A et coll. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999, **52** : 78-84

LEMESHOW S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, LAFONT S, ORGOGOZO JM, COMMENGES D. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations : The association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 298-306

LETENNEUR L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME, OTT A et coll. Education and the risk for Alzheimer's disease : Sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol* 2000, **151** : 1064-1071

ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, LAFONT S, LETENNEUR L, COMMENGES D et coll. Wine consumption and dementia in the elderly : A prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997, **153** : 185-192

PEELE S, BRODSKY A. Exploring psychological benefits associated with moderate alcohol use : a necessary corrective to assessments of drinking outcomes ? *Drug Alcohol Dependence* 2000, **60** : 221-247

TYAS SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease ? A critical assessment of the evidence and its implications. *Addict Biol* 1996, **1** : 237-254