

UNIVERSITE PARIS 13  
CRESS SORBONNE PARIS CITE  
EQUIPE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE

Année 2017

N°

---

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 13**

*Discipline : Biologie - Santé Publique*

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 2017 par

**Solia ADRIOUCH**

Née le 26 décembre 1983 à Avignon

<p><b>Prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires : comportement alimentaire et apports en polyphénols</b></p>
---

Thèse dirigée par :

**Monsieur le Professeur Serge HERCBERG**

**Encadrement scientifique : Monsieur le Docteur Léopold FEZEU**

Co-Encadrement scientifique : Madame la Docteure Mathilde TOUVIER

JURY :

Madame la Docteure Claudine MANACH Rapporteur

Monsieur le Professeur Nicholas DANCHIN Rapporteur

Monsieur le Professeur Sébastien CZERNICHOW Examineur

Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL Examineur

Monsieur le Professeur Serge HERCBERG Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Léopold FEZEU Encadrant scientifique

Madame la Docteure Mathilde TOUVIER Co-encadrante scientifique

# Remerciements

---

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Serge Herberg pour l'opportunité qu'il m'a donnée de réaliser ce travail et son encadrement. Je remercie également Madame la professeure Pilar Galan, d'avoir co-veillé à mon bien être au sein de l'unité. Merci, à tous les deux, de votre sympathie à mon égard et de votre accompagnement formateur.

Je tiens à remercier mes encadrants scientifiques, Madame la docteure Mathilde Touvier et Monsieur le docteur Léopold Fezeu, de m'avoir supportée pendant 3 ans, pour le temps qu'ils m'ont consacré, leurs encouragements, leurs relectures attentives ainsi que pour leurs hautes qualités scientifiques.

A Monsieur le directeur de l'école doctorale, Monsieur le professeur Dominique Ledoux, pour ses conseils et son soutien aux doctorants.

Aux membres du jury de cette thèse, pour l'évaluation de ce travail et l'intérêt qu'ils manifestent pour cette thématique. Je remercie grandement Madame la docteure Claudine Manach et Monsieur le professeur Nicolas Danchin Monsieur d'avoir accepté la charge de travail d'être rapporteurs. Je remercie également Monsieur le professeur Sébastien Czernichow et Monsieur le professeur Pierre Lombraïl pour l'intérêt porté aux travaux de cette thèse et aux questions de santé publique.

A tous les membres de l'EREN et de l'ESEN pour ces 7 années passées ensemble, les échanges personnels et professionnels, leur amitié, l'entraide et leur solidarité.

Je remercie tout particulièrement l'ensemble des doctorant(e)s, chercheur(e)s et personnel de l'EREN qui m'ont tous aidée à avancer, de près ou de loin, soutenue et appris énormément de choses. Je vous remercie pour votre esprit d'échanges de savoirs, de solidarité et pour votre bonne humeur.

A l'amitié des personnes qui ont joué un rôle important dans le suivi et l'avancée de mes travaux. Je tiens à remercier très chaleureusement Madame la docteure Emmanuelle Kesse-Guyot qui a été très présente et disponible pour m'aider. Merci pour tes grandes qualités scientifiques et pour ton empathie sincère à mon égard. Je remercie aussi énormément Madame la docteure Caroline Méjean, de m'avoir donné envie de faire une thèse et de m'avoir témoigné cette estime personnelle. Je remercie immensément Sandrine Péneau, Benjamin Allès, Katia Castebon pour leurs conseils bienveillants et les nombreux échanges amicaux. Je remercie également Chantal Julia pour les nombreux échanges d'informations et son esprit d'entraide. Un grand merci également à Charlotte

Voegtlin, Florence Charpentier et Charlie Ménard pour les cheveux blancs partagés en construisant la table « polyphénols ».

Je remercie également de tout coeur, tou(te)s mes ami(e)s co-doctorant(e)s qui ont partagé mon bureau.

En particulier, je tenais à remercier Aurélie Lampuré, d'avoir eu l'envie naturelle de partager son savoir méthodologique, je n'oublierai pas les longues heures passées à chercher des solutions à mes côtés. Je remercie aussi Julia Baudry pour ses analyses pertinentes, son aide très précieuse, ses relectures et sa joie d'échanger. Je remercie aussi Karen Assmann et ses pouvoirs magiques de m'avoir autant aidée et soutenue pour tant de choses. Je remercie également Wendy Si Hassen, Philippine Fassier, Géraldine Camilleri, Pauline Ducrot, Moufidath Abidjade, Marc Bénard, pour les échanges d'informations, votre aide généreuse et votre amitié. Vous n'avez jamais hésité à donner de votre temps pour m'aider et je serai éternellement reconnaissante du rôle que vous avez joué dans ma thèse.

Je tenais à remercier toutes les anciennes collègues et amies de l'Eren pour leur grand soutien et leur amitié : Marion Valette, Camille Lassalle, Camille Pouchieu, Soizic Gueho, Rose Aris, Marie Ajanohun, Fatoumata Diallo, Aurélie Malon, Pauline Macouillard, Géraldine Camilleri, Clothilde Polet, Alexandra Lisi, Emmanuelle Kesse-Guyot, Caroline Méjean, Sandrine Péneau, Jagatjit Mohinder, Mohand Aït Oufella, Mehdi Menai, Charlie Ménard. Merci de m'avoir accueillie si chaleureusement à Paris et de m'avoir aussi bien intégrée à l'Eren.

Un merci particulier à Camille Lassalle pour son aide précieuse et nos discussions dans cette thématique.

Je ne pourrais oublier de remercier Rose Aris, pour son aide, son soutien immense, son amitié et sa loyauté que j'apprécie tant.

Merci également à tous les nouvellement croisés avec qui j'ai moins échangé, sur la voie du départ, et que j'aurais aimé connaître un peu plus longtemps à l'Eren : Frédéric, Claudia, Camille, Roland, Bernard et Lucie en espérant trouver l'occasion de vous revoir.

Je remercie également Jagatjit Mohinder et Anouar Nechba pour leur aide diverse et leur amitié.

J'ai beaucoup apprécié les co-amateurs des brunchs studieux et solidaires qui m'ont accompagnée et les nombreuses souris qui ont dansé studieusement avec moi dans cette bonne humeur légendaire. Il me sera difficile de retrouver des collègues aussi sympas et engagés.

Je remercie également toute ma famille nombreuse et mes amis proches pour leur soutien indéfectible. Un merci particulier à Sabah Ikhlef et la famille Dussey pour leur soutien et leur amitié.

Enfin, merci à mes chers petits polyphénols, ou « ppp » comme j'aime les appeler, avec qui, en trois ans, j'ai lié un lien d'affection indéniable.

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS</b> .....	<b>14</b>
I.    PUBLICATIONS INTERNATIONALES .....	14
II.   COMMUNICATIONS LORS DE CONGRES ET SEMINAIRES .....	15
A. <i>Communications orales</i> .....	15
B. <i>Communications affichées</i> .....	15
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>17</b>
<b>ETAT DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>19</b>
I.    PHYSIOPATHOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE DES PRINCIPALES MALADIES CARDIOMETABOLIQUES .....	19
1.    Origine des principales pathologies cardiovasculaires, l'athérosclérose .....	19
2.    L'endothélium vasculaire : fonction endothéliale et contrôle de l'homéostasie .....	20
3.    La dysfonction endothéliale et la formation de la lésion athérosclérotique à l'origine des MCV : mécanisme physiopathologique .....	24
1.    Maladies coronariennes .....	25
2.    Accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires .....	26
4.    Quelques données sur l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires .....	27
II.   TROUBLES CARDIOMETABOLIQUES : FACTEURS DE RISQUE CLINIQUES DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES .....	31
A. <i>Pression artérielle élevée et hypertension</i> .....	33
B. <i>Intolérance au glucose, hyperglycémie et diabète de type 2</i> .....	35
C. <i>Dyslipidémies</i> .....	37
1.    Définition et seuils de lipides circulants recommandés .....	37
2.    Prévalence des dyslipidémies .....	38
3.    Associations avec les maladies cardiovasculaires .....	39
D. <i>Syndrome métabolique</i> .....	40
E. <i>Surpoids et obésité</i> .....	42
III.  FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES LIES AU MODE DE VIE .....	44
A. <i>Consommation de tabac</i> .....	44
B. <i>Activité physique faible et sédentarité</i> .....	45

C.	<i>Consommation d'alcool</i> .....	48
D.	<i>Facteurs nutritionnels impliqués dans les maladies cardiovasculaires</i> .....	49
1.	Importance de la nutrition et du régime alimentaire.....	49
1.	<i>Nutriments et aliments impliqués dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires : facteurs nutritionnels protecteurs et délétères pour la santé cardiovasculaire</i> .....	52
2.	Typologies et scores alimentaires .....	56
1.	Le Programme National Nutrition Santé (PNNS).....	57
2.	Score d'adéquation aux recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS-GS) .....	58
3.	Nouveaux scores nutritionnels basés sur des systèmes de profilage de la qualité nutritionnelle des aliments – mise au point sur le score proposé par la Food Standard Agency (FSA-NPS) .....	59
4.	Les polyphénols et la santé cardiovasculaire .....	63
1.	Intérêt d'étudier les polyphénols en épidémiologie .....	69
2.	Données mécanistiques et modes d'action possible des polyphénols sur la santé cardiovasculaire .....	70
3.	Etudes épidémiologiques ayant évalué les effets des polyphénols sur la santé cardiovasculaire .....	75
	<b>OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE</b> .....	<b>79</b>
	<b>POPULATIONS ET METHODES</b> .....	<b>80</b>
I.	POPULATIONS ET DESCRIPTION DES COHORTES .....	80
A.	<i>L'étude SU.VI.MAX (1994-2007)</i> .....	80
1.	Contexte et objectifs de l'essai .....	80
2.	Population cible et effectifs .....	81
3.	Rappel des résultats majeurs de l'essai.....	81
4.	Collecte des données et suivi .....	82
B.	<i>L'étude NutriNet-Santé</i> .....	86
1.	Présentation générale de l'étude .....	86
2.	Collecte et traitement des données .....	88
3.	Données sociodémographiques, socioéconomiques et de mode de vie du « kit d'inclusion » .....	88
4.	Données de santé.....	89
5.	Données anthropométriques .....	90
6.	Données d'activité physique .....	91
7.	Données alimentaires .....	91
II.	TABLE DE COMPOSITION AYANT PERMIS D'ÉVALUER LES APPORTS EN POLYPHENOLS.....	96
1.	Présentation de la base Phenol-Explorer® .....	96
2.	Adaptations de la table Phenol – Explorer® aux aliments de la table de composition SU.VI.MAX et NutriNet-Santé et aux spécificités des données des enregistrements de 24h.....	97
III.	COMPOSANTES DU CALCUL DU SCORE FSA-NPS POUR LES ALIMENTS.....	104
IV.	METHODES STATISTIQUES COMMUNES AUX ETUDES PRESENTEES .....	105
	<b>RESULTATS</b> .....	<b>108</b>
I.	PARTIE 1: ASSOCIATIONS PROSPECTIVES ENTRE UN SCORE INDIVIDUEL MESURANT LA QUALITE GLOBALE DE L'ALIMENTATION (SCORE FSA-NPS DI) ET LE RISQUE DE MCV DANS LA COHORTE SU.VI.MAX ET LA COHORTE NUTRINET-SANTE. ....	108

1.	Objectifs et populations d'études .....	109
2.	Méthodes .....	109
1.	Données alimentaires retenues .....	109
2.	Événements cardiovasculaires étudiés.....	109
3.	Analyses statistiques communes.....	109
4.	Ajustements spécifiques à SU.VI.MAX.....	110
5.	Ajustements spécifiques à NutriNet-Santé. ....	110
3.	Résultats dans la cohorte SU.VI.MAX.....	111
4.	Résultats dans la cohorte NutriNet-Santé.....	115
5.	Discussion et mise en perspective avec la littérature .....	119
6.	Conclusion .....	123
<b>II.</b>	<b>PARTIE 2 : CONSOMMATIONS ALIMENTAIRES DE POLYPHENOLS, ANTHROPOMETRIE, ET RISQUE CARDIOVASculaire .....</b>	<b>124</b>
<b>A.</b>	<b><i>Aliments riches en polyphénols et risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX.</i></b>	<b>124</b>
1.	OBJECTIFS ET POPULATION D'ETUDE .....	125
2.	METHODES .....	125
1.	Détermination des événements cardiovasculaires .....	125
2.	Données nutritionnelles .....	126
3.	Analyses statistiques .....	126
3.	RESULTATS .....	127
4.	DISCUSSION ET MISE EN REGARD DE LA LITTERATURE .....	132
5.	CONCLUSION .....	136
<b>B.</b>	<b><i>Apports en polyphénols totaux et spécifiques et variation du poids sur 6 ans dans une population d'âge intermédiaire .....</i></b>	<b>137</b>
1.	OBJECTIF ET POPULATION D'ETUDE.....	137
2.	METHODES .....	137
1.	Données anthropométriques, alimentaires et critères définis.....	137
3.	Analyses statistiques .....	139
4.	RESULTATS .....	141
1.	Caractéristiques des sujets .....	141
2.	Apports en polyphénols .....	144
3.	Changements des paramètres anthropométriques dans le temps .....	144
4.	Apports en polyphénols et changements anthropométriques dans le temps .....	145
5.	DISCUSSION.....	152
6.	CONCLUSION .....	154
<b>C.</b>	<b><i>Apports en polyphénols totaux et spécifiques et risque de maladie cardiovasculaire dans la cohorte NutriNet-Santé .....</i></b>	<b>156</b>
1.	OBJECTIF ET POPULATION D'ETUDE.....	156
2.	METHODES .....	156
1.	Détermination des cas.....	156
2.	Données alimentaires et covariables .....	156
3.	Analyses statistiques .....	157

3.	Résultats.....	158
4.	Discussion.....	166
5.	Conclusion.....	170
III.	PARTIE 3 : PREVENTION SECONDAIRE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET CARDIOMETABOLIQUES: COMMENT LES PATIENTS ADHERENT- ILS AUX RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES ?.....	172
1.	OBJECTIFS ET POPULATION D'ETUDE.....	173
2.	METHODES.....	173
1.	Détermination des maladies étudiées et des apports nutritionnels .....	173
2.	Analyses statistiques .....	173
3.	RESULTATS .....	174
4.	DISCUSSION.....	188
5.	CONCLUSION.....	191
	<b>DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>192</b>
I.	DISCUSSION SUR LES ASPECTS METHODOLOGIQUES .....	194
1.	Forces méthodologiques générales des études .....	194
2.	Limites méthodologiques générales .....	194
II.	PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET IMPLICATIONS.....	198
A.	<i>Polyphénols et santé cardiovasculaire.....</i>	<i>198</i>
1.	Vers une optimisation des études épidémiologiques prospectives .....	198
1.	Mises à jour de la table Phenol-Explorer® et optimisation des données de consommation alimentaire dans NutriNet-Santé.....	198
2.	Prise en compte de la biodisponibilité dans les études épidémiologiques portant sur les liens entre polyphénols et santé.....	199
2.	Vers une approche pluridisciplinaire et mécanistique de l'épidémiologie nutritionnelle.....	200
B.	<i>Approche holistique de l'alimentation via les scores nutritionnels et santé cardio-métabolique .....</i>	<i>204</i>
1.	Score FSA-NPS DI et risque de maladies cardiovasculaires .....	204
2.	Atteinte des recommandations nutritionnelles, connaissances, et croyances chez les patients atteints de pathologies cardio-métaboliques .....	205
III.	SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS DE CETTE THESE EN PERSPECTIVE AVEC LEUR PORTEE EN SANTE PUBLIQUE .....	207
1.	Article 1 et 2 : associations entre le score FSA-NPS-DI et le risque de maladies cardiovasculaires .....	207
2.	Articles 3 et 5 : mise en évidence d'associations entre apports en polyphénols totaux et spécifiques et risque de maladies cardiovasculaires .....	208
3.	Article 4 : Association entre consommation en polyphénols et adiposité .....	209
4.	Articles 3, 4 et 5 : risque de MCV et apport total en polyphénols.....	210
5.	Article 6 : évaluation des recommandations et prévention secondaire et tertiaire des maladies cardiométaboliques .....	211
	<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>213</b>
	<b>REFERENCES .....</b>	<b>215</b>
	<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>258</b>



# Liste des illustrations

---

Figure 1 : Schéma de la structure des artères et position de l'endothélium vasculaire, d'après Lusic (Lusic 2000). .....	21
Figure 2 : Rôles de l'endothélium vasculaire, d'après Vanhoutte (Vanhoutte 1991). .....	23
Figure 3 : Développement de la lésion athérosclérotique d'après Sanz et Fayad (Sanz and Fayad 2008). .....	24
Figure 4 : Répartition des causes de décès par MCV chez les hommes (en haut) et les femmes (en bas) en Europe, Source : World Health Organization Mortality Database (Nichols et al. 2014). .....	28
Figure 5 : Evolution des taux standardisés (sur l'âge) de décès par cardiopathies ischémiques de 1990 à 2008, d'après les données du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), rapport Drees 2011, (DRESS 2011). .....	30
Figure 6 : Evolution des taux standardisés (sur l'âge) de décès par maladie cérébrovasculaire de 1990 à 2008, d'après les données du CépiDc, (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), rapport Drees 2011, (DRESS 2011). .....	30
Figure 7 : Risque de mortalité par maladie coronarienne (gauche) ou AVC (droite) associé à l'IMC chez des individus issus de 4 continents différents, âgés entre 35 et 89 ans, d'après une méta-analyse récente (Global BMI et al. 2016). .....	43
Figure 8 : Relation schématisée (résultats compilés de méta-analyses) dose-réponse entre degré d'activité physique et risque relatif d'événements cardiovasculaires, adapté de Shiroma et al., (Shiroma and Lee 2010). .....	47
Figure 9 : Graphique en forêt des risques relatifs associés à la mortalité par maladies cardiovasculaires (coronaires et cérébrovasculaires) associé à la consommation d'alcool d'après Ronksley et al. , (Ronksley et al. 2011). .....	49
Figure 10 : Figure illustrant les résultats de deux grands essais contrôlés randomisés WHI (en haut) et PREDIMED (en bas). CHD indique une maladie coronarienne; CI, intervalle de confiance; HR, hazard ratio; MI, infarctus du myocarde ; CHD ; maladie cardiovasculaire, adapté de Mozaffarian et al. (Mozaffarian 2016). .....	52

Figure 11 : Proposition initiale du logo 5C issu du rapport Hercberg (Hercberg 2013) à gauche et évolution en logo Nutriscore, proposée par l'INPES. ....	59
Figure 12 : Elaboration du score de qualité nutritionnelle FSA-NPS DI au niveau de l'individu à partir du score FSA-NPS des aliments. ....	62
Figure 13 : Résumé des voies d'actions possibles des polyphénols dans la prévention des maladies cardiovasculaires selon la littérature .....	74
Figure 14 : Schéma d'étude de l'essai SU.VI.MAX. ....	86
Figure 15 : Ecran d'accueil du site Internet de l'étude NutriNet-Santé .....	87
Figure 16 : Exemple de saisie des aliments et boissons dans l'outil d'enregistrement alimentaire de 24h, NutriNet-Santé .....	92
Figure 17 : Photographies de portions de l'outil d'enregistrement alimentaire de 24h, NutriNet-Santé 93	
Figure 18 : Principe de calcul du score FSA des aliments et principe d'attribution des points en fonction de la teneur en nutriments pour 100g d'aliments ou de boisson (Julia et al. 2015f). ....	104
Figure 19 : Associations multivariées (hazard ratios et intervalle de confiance à 95%) entre le score FSA-NPS DI et le risque de maladies cardiovasculaires, stratifiées sur le statut tabagique et le niveau d'activité physique, cohorte SU.VI.MAX., France, 1994-2007 .....	114
Figure 20 : Associations multivariées <sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI et le risque de maladies cardiovasculaires, stratifié sur le statut tabagique, le niveau d'activité physique, le statut pondéral, les apports énergétiques sans alcool et le sexe, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016 .....	119
Figure 21 : Evolution de l'indice de masse corporelle (IMC) sur 6 ans dans chaque quartile de proanthocyanidines, de flavones, de lignanes et de polyphénols totaux chez les participants avec trois mesures de l'IMC dans l'étude de cohorte SU.VI.MAX. ....	151
Figure 22 : Evolution de la circonférence de la taille (TT) sur 6 ans dans chaque quartile de proanthocyanidines, flavones, lignanes et polyphénols totaux chez les participants avec trois mesures de TT dans l'étude de cohorte SU.VI.MAX. ....	152

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Facteurs de risque cardiovasculaire adapté du rapport de la Haute Autorité de Santé de 2004 (ANAES 2016) et de Grundy et al. (Grundy et al. 1999). .....	32
Tableau 2 : Seuils de lipides circulants recommandés par le NCEP définissant le niveau de risque cardiovasculaire.....	37
Tableau 3 : Définition du syndrome métabolique d'après le JIS (Alberti et al. 2009) : la présence d'au moins trois critères définit le syndrome métabolique. ....	41
Tableau 4 : Facteurs alimentaires et nutritionnels, d'après les résultats de méta-analyses récentes sur données de cohortes prospectives, adapté de Mozaffarian et al. (Mozaffarian 2016;Mozaffarian et al. 2011).....	53
Tableau 5 : Classification des polyphénols, exemples de polyphénols individuels et sources d'aliments fréquemment cités dans la littérature, d'après Phenol-Explorer®.....	65
Tableau 6 : Apports estimés des principales classes et sous-classes de polyphénols et principaux aliments contributeurs chez 4942 participants de la cohorte SU.VI.MAX, adapté de Perez-Jimenez et al. (Perez-Jimenez et al. 2011a).....	68
Tableau 7 : Etudes d'observation étudiant le lien entre les apports en polyphénols et la mortalité cardiovasculaire ou l'incidence de maladie cardiovasculaire .....	76
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différences d'adaptations de la table Phenol-Explorer® aux tables de compositions nutritionnelles de la cohorte SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.....	100
Tableau 9 : Différence entre aliments riches en polyphénols et aliments les plus contributeurs à la classe ou sous-classe de polyphénols, ordres de grandeur issus de la table de composition Phenol-Explorer® appliquée aux consommations de la cohorte NutriNet-Santé. ....	101
Tableau 10: Caractéristiques à l'inclusion de la population d'étude, selon les quartiles de score de qualité nutritionnelle FSA-NPS-DI, cohorte SU.VI.MAX, France, 1994-2007* .....	112
Tableau 11 : Associations multivariées <sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI en quartiles sexe-spécifiques <sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte SU.VI.MAX, France, 1994-2007 .....	113
Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion <sup>5</sup> de la population d'étude totale et en fonction des quartiles sexe-spécifiques de FSA-NPS DI, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.....	116

Tableau 13 : Associations multivariées <sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI en continu ou en quartiles sexe-spécifiques <sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016 .....	117
Tableau 14 : Caractéristiques nutritionnelles, cliniques et biologiques à l'inclusion, des 4218 participants de l'étude SU.VI.MAX selon les quartiles sexe-spécifiques de consommation totale d'aliments riches en polyphénols.....	128
Tableau 15 : Rapports de risques instantanés (HR) multivariées associés aux événements cardiovasculaires selon les différents types d'aliments riches en polyphénols chez les femmes et les hommes dans la cohorte SU.VI.MAX. ....	130
Tableau 16 : Rapports de risques instantanés (HR) multivariées associés aux événements cardiovasculaires selon les différents types d'aliments riches en polyphénols chez les femmes et les hommes dans la cohorte SU.VI.MAX, après ajustement mutuel sur les différents groupes d'aliments .....	131
Tableau 17 : Nombre de polyphénols consommés chez les participants de la cohorte SU.VI.MAX..	139
Tableau 18 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'étude selon les quartiles d'apports en polyphénols totaux.....	142
Tableau 19 : Variation de l'indice de masse corporelle entre l'inclusion (1994) et l'année (1998 ou 2001) associée à la classe spécifique d'apports en polyphénols selon les quartiles d'apports en polyphénols. ....	146
Tableau 20 : Variation du tour de taille entre l'inclusion (1994) et l'année (1998 ou 2001) associée à la classe spécifique d'apports en polyphénols selon les quartiles de consommation en polyphénols. ...	148
Tableau 21 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, selon, les tertiles sexe-spécifiques de consommation en polyphénols totaux, cohorte NutriNet-Santé.....	159
Tableau 22 : Associations multivariées <sup>1</sup> (rapports de risque instantané (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre les apports en sous-type de polyphénols en continu ou en tertiles sexe-spécifiques <sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016 .....	162
Tableau 23 : Estimation des apports en polyphénols totaux et spécifiques dans la cohorte NutriNet-Santé et principaux aliments contributeurs à chaque sous-type ; comparaison à l'étude SU.VI.MAX. ....	165
Tableau 24 : Comparaisons des caractéristiques des cas et des témoins selon les maladies cardio-métaboliques, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.....	176

Tableau 25 : Pourcentage de participants (%) respectant <sup>3</sup> les recommandations françaises du PNNS (et poucentage de fumeurs) chez les patients et les témoins, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.....	179
Tableau 26 : Comparaisons des moyennes ajustées <sup>1</sup> des consommations des groupes alimentaires entre les patients et les contôles sains, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.....	181
Tableau 27 : Comparaisons des moyennes ajustées <sup>1</sup> des apports en nutriments entre les patients et les contrôles sains, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016 .....	184
Tableau 28 : Comparaisons des moyennes ajustées <sup>1</sup> des apports en polyphénols entre les patients et les témoins, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.....	187

# Liste des principales abréviations

---

AGMI, Acides Gras Mono-Insaturés	IPAQ, Questionnaire international sur l'activité physique (international physical activity)
AGPI, Acides Gras Poly-Insaturés	IPAQ, Questionnaire international validé d'activité physique (International Physical Activity Questionnaire)
AGS, Acides Gras Saturés	LDL, Lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoprotein)
AIT, Accident Ischémique Transitoire	MCM, Maladie ou trouble CardioMétabolique
ANGIO, ANGIOplastie	MCV, Maladie Cardiovasculaire
ANGOR, Angines de poitrine	MCV, maladies cardiovasculaires
ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	Mets, Syndrome métabolique
AP, Activité Physique	NO, Monoxyde d'azote
AVC, Accident Vasculaire Cérébral	NOS, No-synthases
CES, Centre d'Examens de Santé	OMS, Organisation Mondiale de la Santé
CHD, Maladie coronaire (Coronary Heart Disease)	ONU, des Nations Unies (ONU)
C-HDL, Cholestérol-HDL	PAD, Pression Artérielle Diastolique
C-LDL, Cholestérol-LDL	PAS, Pression Arterielle systolique
DASH, régime "Dietary Approaches To Stop Hypertention"	PGI2, prostacycline
DR, Différence relative	PNNS-GS, Programme National Nutrition Santé – Guideline Score
EDHF, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF)	PREDIMED, étude "Prevenición con Dieta Mediterránea"
EPIC, étude "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition"	R24, Rappel alimentaire des 24 heures
ESEN, Equipe de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle	SCA, Syndrome Coronarien Aigu
FAO, Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture	SU.VI.MAX, étude "Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants"
FFQ, Questionnaire de fréquence de consommation alimentaire (Food Frequency Questionnaire)	TG, TriGlycérides
HCSP, Haut Conseil de Santé Publique	TT, Tour de Taille
HDL, Lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein)	VLDL, Lipoprotéines de très faible densité (Very Low Density Lipoprotein)
HR, Ratio de risques instantanés (Hazard Ratio)	
HTA, Hypertension	
IARC, Centre International de Recherche sur le Cancer (International Agency For Research on Cancer)	
IMC, Indice de Masse Corporelle	

# Publications et communications

---

## I. Publications internationales

---

### Publications acceptées :

- **Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016. Vol 23, Issue 15, pp. 1669 – 1676. (\*Contribution égale)
- **Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Ducrot P, Peneau S, Mejean C, Assmann KE, Deschasaux M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk among French adults. *International Journal of Cardiology* 2017. Volume 234, 1 May 2017, Pages 22–27. (\*Contribution égale)
- Deschasaux M, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Lécuyer L, **Adriouch S**, Méjean C, Ducrot P, Péneau S, Latino-martel P, Fezeu LK, Fassier P, Hercberg S, Touvier M. Prospective association between an individual dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system (FSA-NPS DI) and breast cancer risk : results from the NutriNet-Santé cohort. *BMJ Open*, *In Press*.

### Publications soumises ou en préparation

- **Adriouch S**, Lelong H, Kesse-Guyot E, Baudry J, Lampure A, Galan P, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Compliance with nutritional and lifestyle recommendations in 13 000 patients with a cardiometabolic disease from the NutriNet-Santé study. *En révision à Nutrients*. (\*Contribution égale)
- **Adriouch S**, Touvier M, Kesse-Guyot E, Feuillet T, Olié V, Andreeva V, Hercberg S, Galan P, Fezeu LK. Total and specific dietary polyphenols intake and 6-year anthropometric changes in a middle-aged general population cohort. *En révision à International Journal of Obesity* .
- **Adriouch S**, Touvier M, Kesse-Guyot E, Feuillet T, Olié V, Andreeva V, Hercberg S, Galan P, Fezeu LK. Intake of polyphenols-rich foods and risk of cardiovascular diseases in the SU.VI.MAX cohort. *Soumis à International Journal of Human Nutrition and Dietetics*.
- **Adriouch S**, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Prospective association between total and specific dietary polyphenols and cardiovascular disease risk. *En préparation*. (\*Contribution égale)

## II. Communications lors de congrès et séminaires

---

### A. Communications orales

- *14èmes Journées Francophones de Nutrition JFN – Montpellier, Décembre 2016*

- **Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Ducrot P, Peneau S, Mejean C, Assmann KE, Deschasaux M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association prospective entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX. (\*Contribution égale)

- **Adriouch S**, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association prospective entre les apports alimentaires en polyphénols totaux et spécifiques et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte NutriNet-Santé. (\*Contribution égale)

- 10<sup>th</sup> World Congress on Polyphenols Applications: Porto Polyphenols, June 2016

**Adriouch S**, Touvier M, Kesse-Guyot E, Feuillet T, Olié V, Andreeva V, Hercberg S, Galan P, Fezeu LK. Total and specific dietary polyphenol intakes and 6-year anthropometric changes, cardiovascular and all-causes mortality in the middle-aged general population cohort SU.VI.MAX, France, 1994-2007. JISANH Volume 3, Year 2016, DOI: 10.18143/JISANH\_v3i4\_1326

- Federation of European Nutritional Societies **FENS 2015** – Berlin, October 2015

**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk. Ann Nutr Metab 2015; 67(Suppl 1):265. (\*Contribution égale)

### B. Communications affichées

- *14èmes Journées Francophones de Nutrition JFN – Montpellier, Décembre 2016*

**Adriouch S**, Lelong H, Kesse-Guyot E, Baudry J, Lampure A, Galan P, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Compliance with nutritional and lifestyle recommendations in 13 000 patients with a cardiometabolic disease from the NutriNet-Santé study. (\*Contribution égale)

- *13èmes Journées Francophones de Nutrition JFN – Marseille, Décembre 2015*

**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association prospective entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX. Ann Nutr Metab 2015; 67(Suppl 1):265 (\*Contribution égale)

- *Journée de l'Ecole Doctorale Galilée – Villateneuse, Mai 2015*



**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association prospective entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX. (\*Contribution égale)

- *7ème Colloque du CORDDIM–Paris, Septembre 2015, Paris.*

**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. Association prospective entre un score reflétant la qualité globale de l'alimentation (FSA-NPS DI) et le risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX. Ann Nutr Metab 2015; 67(Suppl 1):265 (\*Contribution égale)

- *10èmes Journées Francophones de Nutrition JFN – Lyon, Décembre 2012*

Palenfo G.D, **Adriouch S**, Landais E, Fortin S, Traissac P, Martin-Prevel Y, Mesenge C, Maire B, Qualité globale de l'alimentation des étudiants fréquentant les restaurants universitaires de la ville de Montpellier. Abstract: Cahiers de Nutrition et de Diététique 2012, 47 - Hors-série 2:S116-S117

# Avant-propos

---

Les maladies chroniques non transmissibles constituent la première cause de mortalité mondiale (Alwan 2011), et leur prévalence ne cesse d'augmenter. Parmi elles, les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de mortalité dans le monde. Malgré le recul important ces dernières décennies de leur morbidité, les MCV restent la deuxième cause de mortalité en France (HSCP 2015). Elles sont à l'origine de près de 150 000 décès par an (30 % des décès), dont 25 % affectent des personnes de moins de 75 ans. Les coûts directs et indirects liés aux MCV représentaient en 2008, 28,7 milliards d'euros. A cela, s'ajoute le poids des maladies cardiométaboliques (MCM) liées à l'obésité (diabète de type 2, syndrome métabolique, dyslipidémies) et l'hypertension artérielle (HTA), qui représentent les facteurs de risques majeurs des MCV : la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était estimée par l'Assurance maladie à 3,95 % en 2007 (Fagot-Campagna *et al.* 2010), représentant 12,5 milliards d'euros en termes de dépense de santé ; l'obésité concerne 17 % des adultes (Castetbon *et al.* 2009) avec des coûts de santé estimés à 4 milliards d'euros pour l'année 2008. Le rôle de l'alimentation dans la réduction ou l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques non transmissibles est aujourd'hui largement établi. Pour cette raison, les MCV et les MCM représentent des enjeux de santé publique majeurs dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement (Ajala *et al.* 2013; Bhupathiraju and Tucker 2011; Malik *et al.* 2013; WHO 2000a; WHO 2009a; WHO 2009b; WHO 2012a; WHO 2012b; World Cancer Research Fund 2013).

Bien qu'il soit difficile de mesurer avec précision le poids relatif des facteurs nutritionnels dans le déterminisme de ces maladies multifactorielles, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (WHO 2009b) estime à environ 25 % la mortalité totale dans le monde attribuable à une combinaison de facteurs de risque d'origine nutritionnelle. Un consensus scientifique reconnaît aujourd'hui que les facteurs de risque majeurs des MCV tels que l'HTA, le surpoids et l'obésité, la sédentarité, la glycémie élevée et le diabète et les dyslipidémies sont également liés à la nutrition.

Dans ce cadre, l'épidémiologie nutritionnelle occupe une place privilégiée dans l'étude des relations nutrition-maladies chroniques en fournissant une information sur la relation entre les facteurs nutritionnels et la survenue de ces maladies grâce à des outils de cohorte. L'identification des facteurs de risque ou de protection, liés à la nutrition, constitue une étape préalable à l'élaboration de recommandations nutritionnelles ou d'interventions ciblées en

population visant à réduire le risque de ces pathologies et améliorer la santé des populations. Ainsi, il est également nécessaire d'évaluer l'impact de ces recommandations sur ces pathologies chroniques. Au niveau international, les groupes de scientifiques et les organisations telles que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Union Européenne, l'Organisation des Nations Unies (ONU) recommandent unanimement la mise en place et le maintien au long cours de politiques nationales et de stratégies nutritionnelles de santé publique au niveau des Etats.

Dans ce cadre, cette thèse a pour objectif général d'étudier les liens entre la qualité de l'alimentation et le risque cardiovasculaire (MCV, surpoids/adiposité, troubles cardiométaboliques), dans deux larges cohortes, en population générale.

L'alimentation est abordée ici sous deux angles : 1) un angle « alimentation globale », basé sur un score de profilage de la qualité nutritionnelle des aliments, et 2) un angle plus spécifique portant sur un groupe de composés bioactifs prometteurs en prévention cardiovasculaire : les polyphénols.

# Etat des connaissances

---

## I. Physiopathologie et épidémiologie des principales maladies cardiométaboliques

---

### 1. Origine des principales pathologies cardiovasculaires, l'athérosclérose

Les MCV constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles comprennent les maladies coronariennes et les maladies cérébrovasculaires pour plus de 80% selon l'OMS (WHO 2011a). Les MVC sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de l'évolution de la maladie athéromateuse, et sont consécutives à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire (Brunner *et al.* 2005;Halcox *et al.* 2002;Libby 2001;Libby *et al.* 2011;Mozaffarian *et al.* 2011;WHO 2011a). L'athérosclérose, cause physiopathologique la plus courante des MCV, résulte initialement d'un dépôt lipidique et de fibres scléreuses sur les parois internes endothéliales des vaisseaux sanguins pouvant évoluer jusqu'à l'athéromatose pour les cas les plus graves.

Compte tenu de leur petit calibre, les artères coronaires sont plus exposées que d'autres à l'obstruction par l'athérosclérose : un rétrécissement du calibre des artères gêne l'apport de sang et donc d'oxygène au niveau du muscle cardiaque. Les maladies cérébrovasculaires peuvent aussi être hémorragiques (estimé à 20% chez les populations Caucasiennes) et résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots (Truelsen *et al.* 2000). Les artériopathies périphériques, thromboses veineuses, embolies pulmonaires, cardiopathies rhumatismales et malformations cardiaques ayant le plus souvent d'autres origines que l'athérosclérose ou résultant de complications liées aux cardiopathies coronariennes ne seront pas traitées dans cette thèse.

L'athérome (synonyme de « athérosclérose ») est défini par l'OMS comme une "association de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements de la média". Cette définition est purement histologique mais a néanmoins le mérite de détailler précisément les différents processus impliqués dans le développement de l'athérosclérose et de sa progression. Plusieurs théories physiopathologiques se sont succédées et opposées historiquement pour expliquer l'athérogénèse : métabolique (rôle du LDL-cholestérol), infectieuse (Fabricant *et al.* 1978) (agents infectieux comme le

cytomégalovirus ou *Chlamydia pneumoniae*) et enfin, plus récemment, inflammatoire, représentant un scénario unificateur des théories métaboliques et infectieuses.

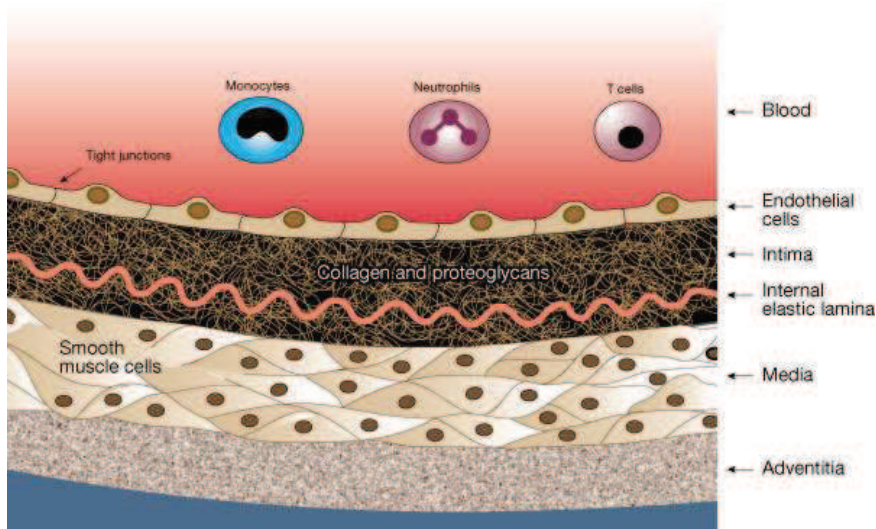
La première étape de ce processus inflammatoire caractérisé par la formation de plaques d'athérome met en jeu la dysfonction endothéliale. Le développement de l'athérome est un processus complexe et chronique qui débute dès l'enfance et progresse de façon silencieuse (plaque athéromateuse stable) (Napoli *et al.* 2006). Des poussées évolutives (plaque athéromateuse compliquée) correspondent aux tableaux cliniques des MCV et font toute la gravité de ces affections. Le mécanisme de développement de l'athérosclérose et de ses complications reste incomplètement connu, et la recherche est active dans ce domaine, mais les études en population ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque dont la prise en charge permet de réduire l'incidence des MCV.

Les pathologies cardiovasculaires majeures ayant pour origine l'athérosclérose, mais aussi l'HTA et le diabète sont caractérisées par un dysfonctionnement des cellules endothéliales avec une réduction des relaxations dépendantes de l'endothélium. Très souvent la dysfonction endothéliale implique un stress oxydant dépendant de la NADPH oxydase qui génère des anions superoxyde capables de dégrader le monoxyde d'azote (NO). Et c'est sur ce mécanisme que la plupart des facteurs cardioprotecteurs ou cardiodélétères pourraient jouer un rôle dans la survenue des MCV. Cette dysfonction provient d'une plus grande perméabilité vasculaire, menant à l'adhérence de molécules pro-inflammatoires et chimiotactiques, provoquant une infiltration de cellules immunitaires et une réaction inflammatoire chronique, comme nous allons le voir.

## 2. L'endothélium vasculaire : fonction endothéliale et contrôle de l'homéostasie

La paroi artérielle est constituée de trois couches individualisées, de la lumière à la périphérie comme présenté en **Figure 1** : l'intima, la media et l'adventice (Lusis 2000; Mulvany and Aalkjaer 1990). L'intima, la couche la plus interne, est délimitée par une monocouche de cellules endothéliales sur le côté luminal et un feuillet de fibres élastiques, la lame élastique interne, sur le côté périphérique. L'intima normale est une région très mince et se compose d'une matrice de tissu conjonctif extracellulaire, principalement des protéoglycanes et de collagène. La media, la couche intermédiaire, se compose essentiellement de cellules musculaires lisses, indispensables pour la relaxation et la contraction des artères. L'endothélium est la couche la plus interne. Cette monocouche de cellules épithéliales tapissant la surface interne des vaisseaux sanguins est à l'interface entre le sang et la paroi. L'adventice, la couche la plus périphérique est notamment constituée de fibroblastes et de macrophages et joue un rôle important de régulation de la vasomotricité en libérant des

neurotransmetteurs, responsables de signaux impliquant la cellule musculaire lisse. C'est sur cette structure des parois artérielles, que reposent les régulations physiologiques permettant d'assurer le transport sanguin. La proximité histologique de ces trois couches permet aux molécules libérées d'intervenir sur un mode paracrine efficace.



**Figure 1 : Schéma de la structure des artères et position de l'endothélium vasculaire, d'après Lusis (Lusis 2000).**

Il existe également de nombreuses interactions entre les différentes couches plus particulièrement entre les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales, mais également avec les éléments du plasma et figurés du sang (plaquettes, globules rouges et blancs...).

Au niveau artériel, l'endothélium joue un rôle clef, particulièrement étudié sur la circulation coronaire, par la synthèse et la libération de molécules agissant sur les cellules musculaires lisses et sur les plaquettes. Les fibroblastes sont aussi capables de produire des médiateurs vasoactifs et ainsi d'affecter le tonus vasculaire (Rey and Pagano 2002).

L'endothélium a longtemps été assimilé à un simple tissu impliqué dans les processus d'hémostase, il est aujourd'hui considéré comme une glande endocrine et un véritable organe intégrateur des processus tissulaires sous-jacents (Plutzky 2003), qui régule par la synthèse et la sécrétion d'un certain nombre de médiateurs et en réponse à des stimuli mécaniques locaux, des conditions métaboliques et des agonistes, la vasomotricité vasculaire, l'activation et l'adhésion cellulaire (leucocytes), la perméabilité endothéliale, la prolifération cellulaire (cellules musculaires lisses), les mécanismes d'agrégation des plaquettes et des leucocytes, de fibrinolyse et de coagulation ainsi que divers processus inflammatoires (Moncada and

Higgs 2006;Vanhoutte and Rimele 1982). Les facteurs impliqués dans ces nombreux processus physiologiques sont sécrétés lorsque l'endothélium est activé par des agonistes qui se lient principalement à des récepteurs couplés aux protéines G et entraînent une augmentation de la concentration de  $Ca^{2+}$  intracellulaire dans la cellule endothéliale, responsable des différents effets vasoactifs via la stimulation de différentes enzymes. Les facteurs vasoconstricteurs sont principalement composés du thromboxane A<sub>2</sub>, des anions superoxydes, de l'endothéline-1, de la prostaglandine H<sub>2</sub> et de l'angiotensine II (Furchgott and Vanhoutte 1989;Schiffrin and Touyz 2004).

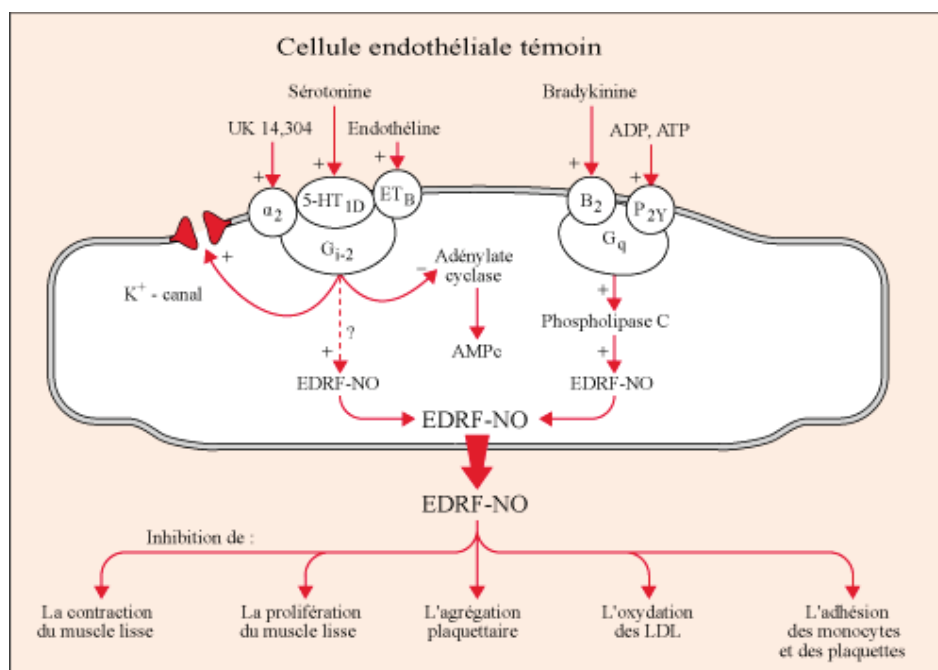
L'effet cardio-protecteur des cellules endothéliales s'explique par leur capacité à libérer de puissants facteurs vasoactifs comme le monoxyde d'azote (NO), le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF) et la prostacycline (PGI<sub>2</sub>). Le NO est le plus connu d'entre eux probablement par la découverte de la molécule « d'oxyde nitrique » ou monoxyde de carbone en 1998 et son rôle dans les voies de signalisation qui a valu le prix Nobel de médecine aux chercheurs Furchgott, Ignarro et Murad. C'est un messager radicalaire, à la demi-vie courte (5 à 10 secondes), généré en permanence par les cellules endothéliales et un puissant vasodilatateur mais aussi un inhibiteur de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses vasculaires. Le NO est synthétisé par les NO-synthases (NOS), dont l'activité est régulée par la concentration intracellulaire de calcium, elle-même sous la régulation de nombreux facteurs d'activation membranaires vasoactifs (acétylcholine, adénosine diphosphate, bradykinine, sérotonine, endothéline...) et des forces de cisaillement liées au flux sanguin.

Le NO agit en stimulant une guanylate cyclase (ou adénylate cyclase) soluble des cellules musculaires lisses et son effet est relayé par conséquent par l'augmentation de la concentration intracellulaire de guanosine (ou adénosine) monophosphate (GMP ou AMP) cyclique. Cette voie de signalisation NO-GMP (ou NO-AMP) cyclique pourrait être perturbée par/dans l'athérosclérose, certains types d'hypertension ou d'autres troubles mettant en jeu des modifications chroniques du débit sanguin ou des propriétés de la paroi artérielle. De plus, le NO contribue à maintenir la fluidité sanguine en inhibant l'agrégation et l'adhésion plaquettaires (Furchgott and Zawadzki 1980;Ignarro 1990;Moncada and Higgs 2006). Enfin, le NO inhibe l'expression de nombreuses molécules pro-athérombotiques comme le monocyte chemoattractant protein-1, le vascular endothelial growth factor et le facteur tissulaire. L'EDHF participe à la régulation du tonus vasculaire des artères coronaires et des vaisseaux de petit calibre. La prostacycline est, elle aussi, capable de dilater de nombreux vaisseaux sanguins agissant en synergie avec le NO pour empêcher l'activation plaquettaire. L'endothélium peut générer aussi des substances vasoconstrictrices dont la principale est l'endothéline, qui dans des conditions physiologiques normales présente une expression



réprimée. Par ailleurs, l'endothéline stimule l'agrégation plaquettaire. Les fibroblastes peuvent aussi produire du NO ou d'autres molécules vasoactives comme les anions superoxydes et ainsi participer à la régulation du tonus vasculaire (Gutterman 1999; Rey *et al.* 2002; Rey and Pagano 2002)

Ainsi, l'endothélium joue un rôle crucial en maintenant un équilibre entre vasoconstriction et vasodilatation, en régulant la prolifération et la contraction des cellules musculaires lisses et en maintenant un équilibre entre des activités anti- et pro-fibrinolytiques et anti- et pro-thrombotiques. L'EDHF couplé au NO sont les principaux facteurs induisant la vasodilatation et liés au rôle anti-athérogénique de l'endothélium vasculaire comme représenté en **Figure 2**.



**Figure 2 : Rôles de l'endothélium vasculaire, d'après Vanhoutte (Vanhoutte 1991).**

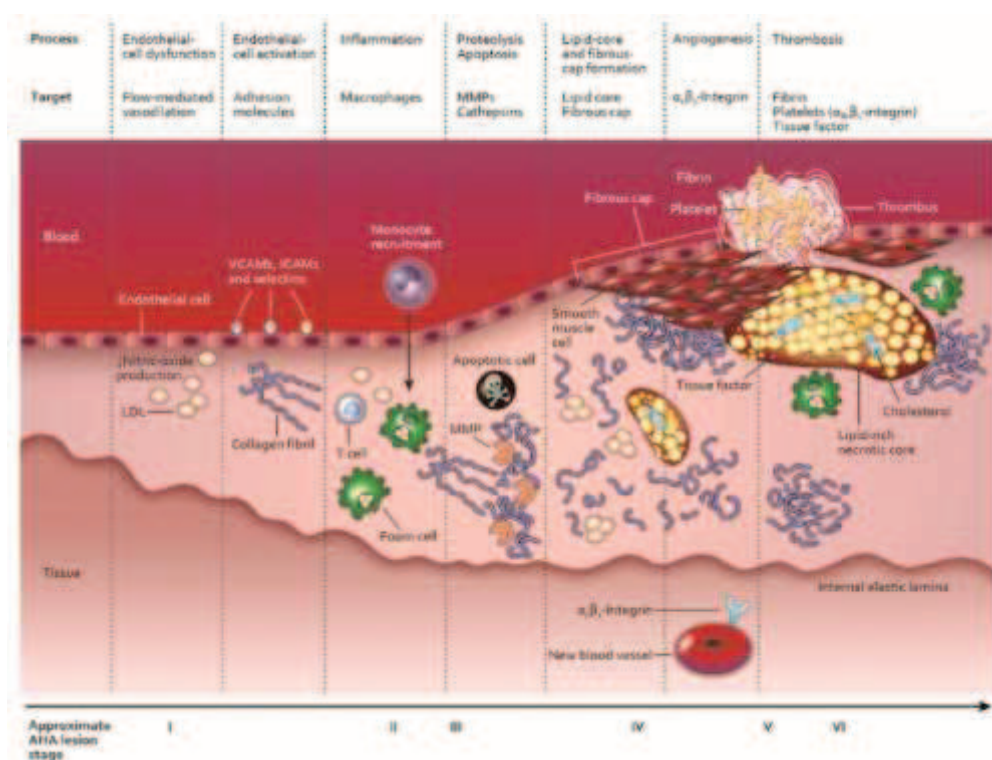
EDRF (endothelium-derived relaxing factor) : EDHF (facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium)

Au-delà du rôle majeur du contrôle de la vasomotricité, l'endothélium joue aussi un rôle de défense mécanique. Les forces de cisaillement et de pression peuvent provoquer une modification de la perméabilité membranaire aux ions et une modification de l'expression de molécules vasodilatrices comme le NO, PGI<sub>2</sub> ou encore inhiber l'expression génique de l'endothéline. L'endothélium est aussi un régulateur de la pression artérielle. Un peptide natriurétique (de type C) est sécrété par les cellules endothéliales en réponse aux effets du cisaillement pariétal par le flux sanguin ce qui induit une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une inhibition de la sécrétion d'endothéline et de rénine-angiotensine (aux propriétés vasoconstrictrices).



### 3. La dysfonction endothéliale et la formation de la lésion athérosclérotique à l'origine des MCV : mécanisme physiopathologique

La dysfonction endothéliale, mise en évidence par les méthodes d'exploration fonctionnelle et/ou métabolique de l'endothélium vasculaire, a été décrite comme un phénotype pro-athérogène complexe caractérisé par une diminution du tonus vasculaire, une altération de la production/biodisponibilité du NO, associées à des processus inflammatoires et du stress oxydatif. La dysfonction endothéliale est caractérisée par des modifications de perméabilité, une surexpression des molécules d'adhésion, une augmentation de l'adhésion des leucocytes et une réponse vasodilatatrice altérée. La dysfonction endothéliale favorise ainsi la vasoconstriction, le remodelage vasculaire, la thrombose, l'adhésion de plaquettes et de leucocytes et a donc un rôle essentiel dans l'athérogénèse. La lésion d'athérome commence par un épaissement localisé et asymétrique de l'intima, constitué en son centre d'un cœur lipidique et recouvert d'une chape fibreuse. Au-delà du mécanisme d'accumulation lipidique, des mécanismes d'inflammation et d'apoptose sont mis en jeu dans la progression de la lésion athérosclérotique (Glaudemans *et al.* 2010; Napoli *et al.* 2006). L'apparition et le développement de la lésion athérosclérotique sont décrits en **Figure 3**.



**Figure 3 : Développement de la lésion athérosclérotique d'après Sanz et Fayad (Sanz and Fayad 2008).**

La présence de particules de lipoprotéines à faible densité (low density lipoprotein, LDL) en excès dans la circulation sanguine, en cas d'hypercholestérolémie, peut induire des processus de transcytose au niveau de l'endothélium de ces particules de LDL vers l'intima. Ainsi, la première phase de la formation de la lésion d'athérome est l'apparition de stries lipidiques, lorsque des particules de LDL sont capturées par l'intima et oxydées. Cette oxydation initie un processus d'inflammation, induisant une surexpression des molécules d'adhésion (en particulier la Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM-1) et des gènes inflammatoires par les cellules endothéliales, menant au recrutement de monocytes et de lymphocytes (étape suivante)(Hansson 2005). Les monocytes recrutés au niveau de la lésion d'athérome vont se différencier en macrophages. Les stries lipidiques sont donc des dépôts constitués de macrophages et de lymphocytes T infiltrés au sein de l'intima. Elles apparaissent préférentiellement dans des zones où le flux sanguin est tourbillonnaire. Les macrophages prennent en charge les particules de LDL oxydées et vont se charger en lipides (sous forme de gouttelettes lipidiques) et évoluer en macrophages spumeux (foam cell). Le stade suivant est celui de la plaque fibreuse. Les LDL oxydées ont des propriétés cytotoxiques et vont provoquer un appel de cellules musculaires lisses (smooth muscle cells, SMC) à partir de la media vers l'intima et ainsi une réponse fibro-proliférative. Les SMC produisent in situ les protéines de la matrice extra-cellulaire : protéoglycanes, fibres élastiques et collagène. Le dépôt lipidique est alors recouvert par une chape fibreuse constituée de tissu conjonctif (collagène) et de SMC. Au centre de la lésion se trouve un noyau mou et hétérogène constitué de cholestérol libre et estérifié (accumulé au sein de macrophages spumeux), de SMC et de lymphocytes T qui peuvent être activés. Des dépôts de calcium et de fibrine sont également observés. Lorsque la rupture de la plaque fibreuse survient, la mise en contact du cœur lipidique fortement thrombogène avec les facteurs de coagulation circulant va initier un processus de coagulation, à l'origine de production de thrombine, induisant l'agrégation plaquettaire et ainsi la formation d'un caillot ou thrombus : c'est la thrombose.

En plus de l'hypercholestérolémie, de nombreux autres facteurs circulants peuvent influencer sur la dysfonction de l'endothélium artériel : l'hyperhomocystéinémie, le diabète et les états d'insulino-résistance, mais aussi l'hypertension, des facteurs liés au mode de vie et nutritionnels comme nous allons le voir plus loin. Ces facteurs d'influence suggérés font l'objet de nombreuses recherches.

## **1. Maladies coronariennes**

La présence de plaques d'athérome au niveau des artères coronaires peut conduire à une diminution du flux sanguin et d'oxygène vers le cœur (ischémie). Les symptômes associés à

ce rétrécissement artériel chronique sont qualifiés d'angine de poitrine ou angor. Dans le cas de rupture de plaque, il y a formation d'un caillot ou thrombus qui engendre une diminution drastique de l'afflux de sang vers le cœur : c'est l'infarctus du myocarde aigu (WHO 2011b).

Des mécanismes de thromolyse succèdent à la formation du thrombus afin de le résorber, suivis d'un processus de « réparation » par l'action de différents facteurs de croissance et de la thrombine sécrétés par les plaquettes activées, entraînant la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses et la stimulation de la synthèse de collagène. La chape fibreuse va donc s'épaissir et ainsi réduire la lumière du vaisseau. L'ischémie qui en découle, particulièrement lorsque la demande cardiaque est augmentée, provoque l'apparition de symptômes de type angine de poitrine. L'enchaînement de cycles fissuration-thrombus-réparation induit une fragilisation de la paroi des artères, pouvant aboutir à une dissection de la paroi voire un anévrisme. L'angioplastie coronaire est une méthode de revascularisation myocardique pouvant être proposée si une ou plusieurs des artères coronaires sont obstruées. L'angioplastie coronaire consiste à mettre en place aux endroits rétrécis un ballonnet coulissant sur un guide métallique. Ce ballonnet est gonflé pour dilater l'artère puis dégonflé et retiré. Dans certains cas, une prothèse (« stent », en anglais) peut-être mise en place. La prothèse est un grillage métallique qui est plaqué sur la paroi de l'artère et laissé en place à demeure. L'angioplastie coronaire a été considérée dans cette thèse comme une maladie coronarienne « majeure », signe d'un angor existant et/ou d'une ischémie.

## **2. Accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) dont le plus fréquent, l'AVC ischémique, a la même origine étiologique que les maladies coronariennes : l'athérosclérose. Ceci provient généralement d'un processus de thromboembolie, où un thrombus formé ailleurs, par exemple dans l'artère carotide, va se déloger et venir obstruer une artère cérébrale. La présence de lésions athéromateuses dans les artères approvisionnant le cerveau peut aboutir à une formation locale de caillot (Frayn 2005).

Le second type d'AVC concerne l'AVC hémorragique (environ 15% des AVC), dû à la dissection d'une artère cérébrale, ce qui entraîne la libération de sang dans le cerveau. Son étiologie n'est pas d'origine athérosclérotique et est donc différente de celle de l'AVC ischémique. Le facteur de risque principal des AVC hémorragiques est cependant l'hypertension (Dubow and Fink 2011; Truelsen *et al.* 2000)., un facteur de risque majeur des MCV, présentant des facteurs de risque communs aux MCV.

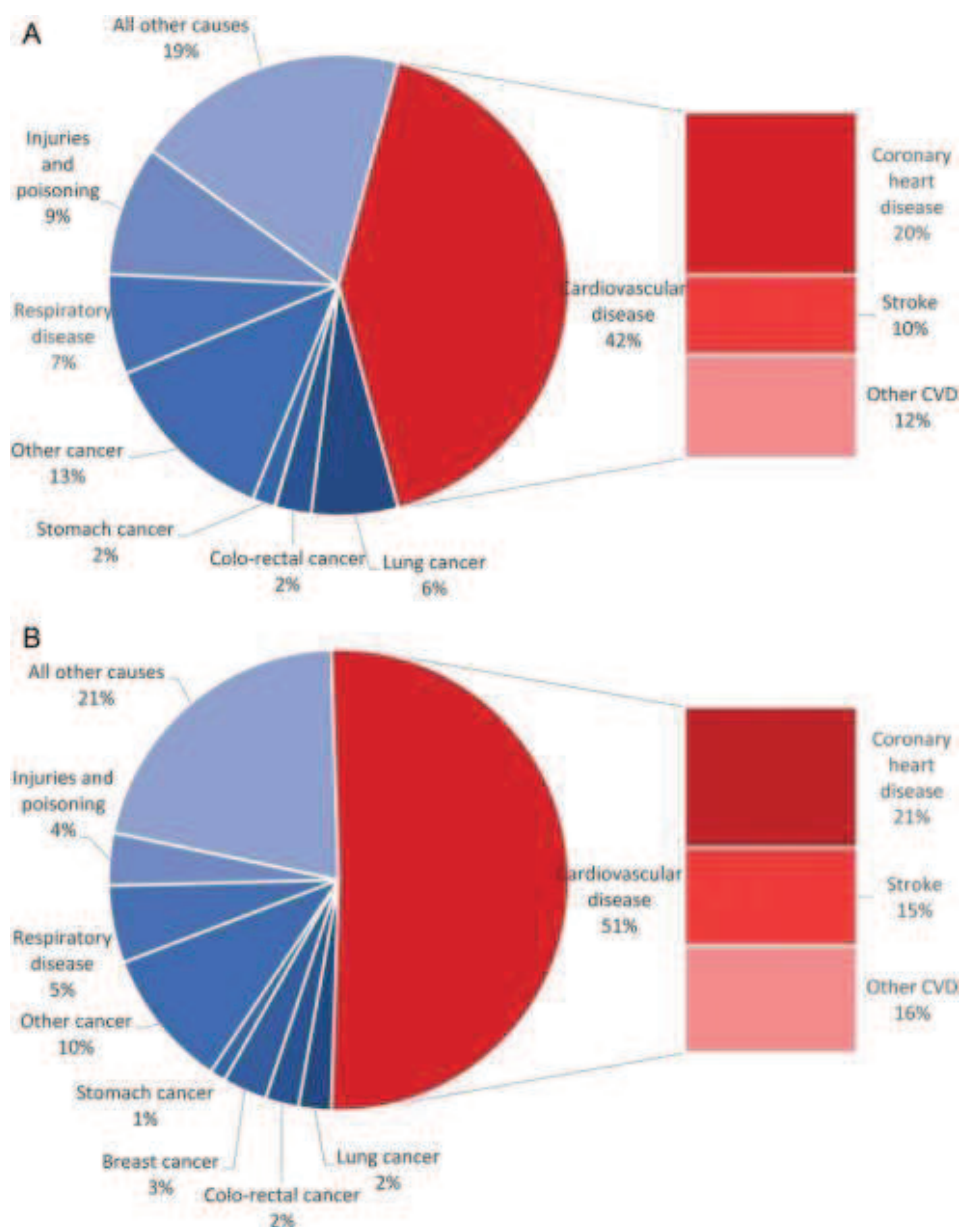
L'accident ischémique transitoire (AIT) a été défini par l'OMS vers les années 1960 comme un déficit neurologique focal passager de cause vasculaire durant moins de 24 heures. En 2009,

l'American Heart Association/American Stroke Association remplace l'ancienne définition par la suivante: trouble neurologique fonctionnel de survenue aiguë, causé par une ischémie focale cérébrale, médullaire ou rétinienne sans signe d'infarctissement à l'imagerie (Albers *et al.* 2002;Easton *et al.* 2009). L'AIT partage les mêmes facteurs de risque que les AVC (Khare 2016) et constitue une urgence médicale de par le très fort risque d'AVC qu'encourt le patient dans les jours qui suivent l'AIT (Kelly *et al.* 2016;Kim 2016).

#### 4. Quelques données sur l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires

D'après un rapport récent de l'OMS, les MCV représentaient en 2012 la première cause de mortalité mondiale, faisant près de 17,5 millions de morts en 2012, dans le monde, c'est-à-dire 3 décès sur 10. Parmi ces décès, 7,4 millions de personnes sont décédées de cardiopathies ischémiques et 6,7 millions d'accidents vasculaires cérébraux.

En Europe, les MCV représentent également la première cause de mortalité (42% des décès chez les hommes et 51% des décès chez les femmes), voir **Figure 4**. Les maladies coronaires et les AVC représentaient près de 70% des décès cardiovasculaires. Les MCV restent la cause la plus fréquente de décès et les maladies coronariennes sont les plus courantes, représentées de manière égale chez les hommes et les femmes. La proportion de décès chez les femmes dus aux AVC est plus importante que chez les hommes, ce qui entraîne une proportion de décès dus aux maladies cérébrovasculaires totale plus importante chez les femmes en Europe. Les décès dus aux MCV sont considérablement supérieurs à la proportion des décès attribués aux cancers chez les deux sexes (femmes 18% et les hommes 23%).



**Figure 4 : Répartition des causes de décès par MCV chez les hommes (en haut) et les femmes (en bas) en Europe, Source : World Health Organization Mortality Database (Nichols et al. 2014).**

La mortalité par MCV a diminué au cours des deux dernières décennies dans les pays industrialisés, et les stratégies de prévention primaire en population, ainsi que les interventions individualisées semblent y avoir largement contribué. Dans les 21 pays inclus dans le projet Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (MONICA) de l’OMS, la mortalité par maladies coronariennes et cérébrovasculaires a fortement diminué en 10 ans (Truelsen *et al.* 2003;WHO 2003b). Cependant, le vieillissement de la population, l’accroissement de l’épidémie d’obésité et de diabète pourraient inverser cette tendance (van Baak 2013).

En France, les MCV représentent la deuxième cause de mortalité selon le rapport de 2015 de la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques et le rapport de 2015 du Haut Conseil de la Santé Publique (DREES 2015;HSCP 2015) et sont à l'origine de près de 150 000 décès par an (30 % des décès), dont 25 % affectent des personnes de moins de 75 ans. Même si la mortalité d'origine cardiovasculaire est en baisse et parmi les plus bas du monde d'après Wagner et collaborateurs (Wagner *et al.* 2011), les MCV représentent le plus grand nombre de décès, le premier motif d'admission en affection de longue durée et le troisième motif d'hospitalisation dans les établissements de soins de courte durée. En effet en 2008, elles ont représenté 27.5 % du total des décès (25,1 % chez les hommes et 30,1 % chez les femmes) et ont été responsables d'environ 150 000 décès (DREES 2015)

Trois registres de population de l'infarctus du myocarde et des décès coronaires fonctionnent de manière coordonnée depuis le milieu des années 1980, surveillant les populations de la Communauté urbaine de Lille, du département du Bas-Rhin et du département de la Haute-Garonne. La participation de ces registres au projet Monica de l'OMS jusqu'en 1995 a mis en évidence, d'une part, une baisse importante de la mortalité coronaire en France (voir **Figure 5**) sur la période de 10 ans (1980 à 1990), due à une baisse de l'incidence et de la létalité de l'infarctus du myocarde, et d'autre part, la proportion élevée des décès extra-hospitaliers d'origine coronaire ou présumés coronaires (WHO 2003a;WHO 2003b).

Les maladies cérébrovasculaires ont également diminué de 21 % de 1990 à 2005 (voir **Figure 6**) mais étaient encore la cause de 32 277 décès en 2008 . Les décès par cardiopathies ischémiques, qui représentaient 25,7 % du total des décès par MCV, ont diminué de 8 % et de 10 % durant les mêmes périodes ; ils ont cependant été responsables de 37 744 décès en 2008 et représentaient 22,1% des décès. Les AVC représentent la première cause de handicap moteur de l'adulte, la deuxième cause de démence, la troisième cause de mortalité et l'une des causes d'hospitalisation en urgence qui mobilisent le plus de ressources.



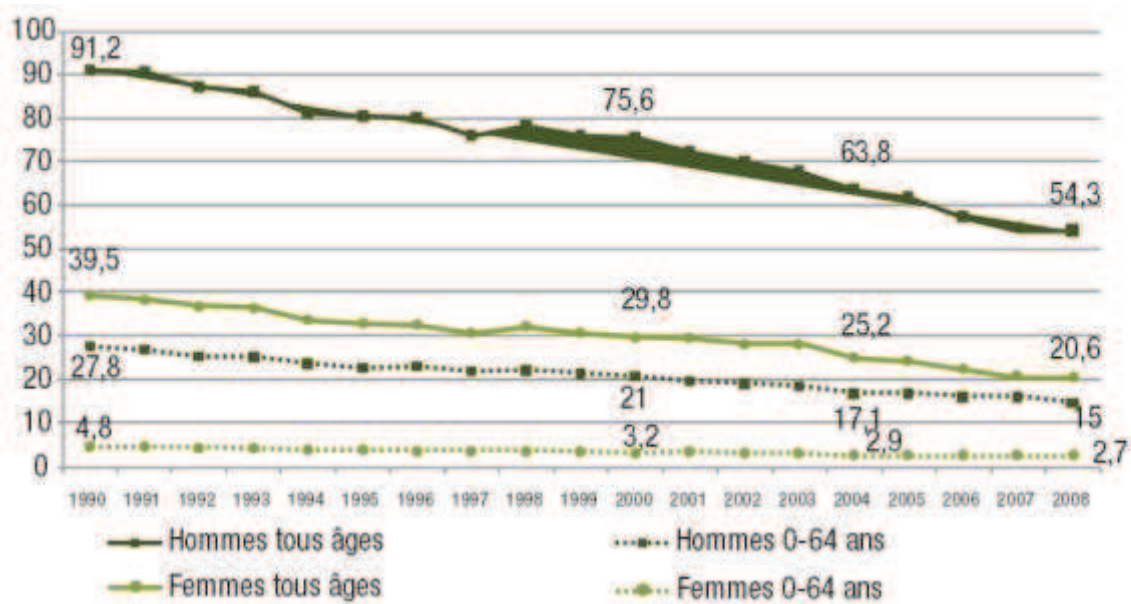


Figure 5 : Evolution des taux standardisés (sur l'âge) de décès par cardiopathies ischémiques de 1990 à 2008, d'après les données du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), rapport Drees 2011, (DRESS 2011).

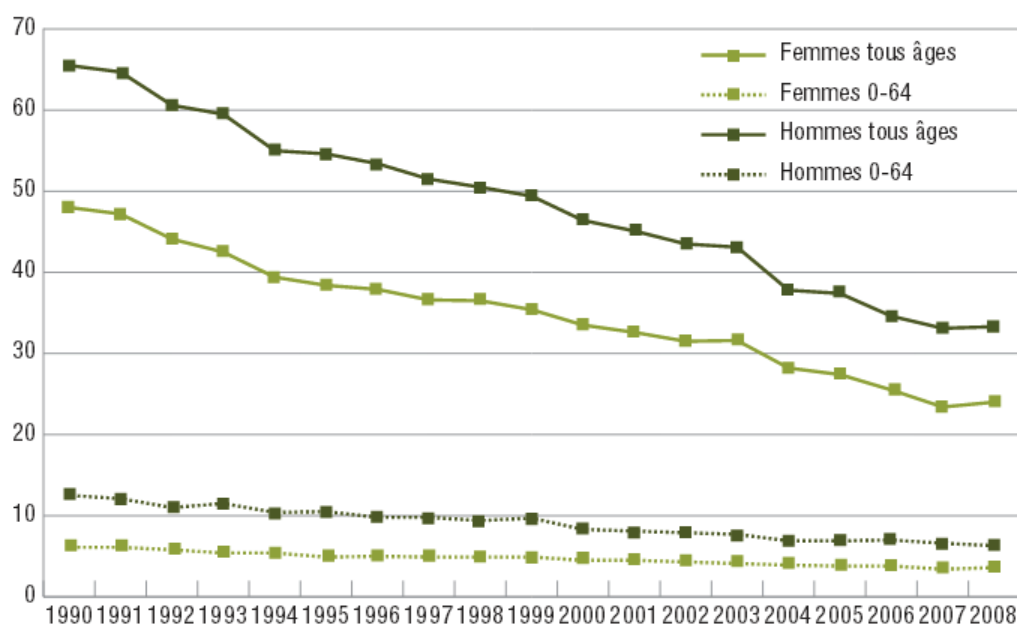


Figure 6 : Evolution des taux standardisés (sur l'âge) de décès par maladie cérébrovasculaire de 1990 à 2008, d'après les données du CépiDc, (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), rapport Drees 2011, (DRESS 2011).

Entre 1990 et 2008, le nombre de décès par maladie cérébrovasculaire a fortement diminué : il est passé de 48 528 en 1990 à 32 277 en 2008 (-33%). À structure d'âge constant, les taux standardisés ont diminué de 49,5 % : de 47 % chez les moins de 65 ans et de 50 % chez les

plus âgés. Cette baisse était équivalente pour les hommes et les femmes. La diminution des taux standardisés est restée marquée entre 2000 et 2008 (-28%). Avec un taux de décès standardisé de 27,6 pour 100 000 en 2007, la France demeure le pays où la mortalité par maladie cérébrovasculaire, telle que déclarée sur les certificats de décès, est la plus faible de l'Union Européenne, mais avec des disparités régionales importantes.

La prévention des MCV constitue donc toujours en France un enjeu de santé publique majeur et leur diminution passerait par la prévention des facteurs de risque associés aux MCV.

## II. Troubles cardiométaboliques : facteurs de risque cliniques des maladies cardiovasculaires

---

Un facteur de risque cardiovasculaire peut être défini comme une caractéristique sociodémographique, comportementale, clinique ou biologique qui majore statistiquement le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Un facteur de risque peut être par exemple un état physiologique (vieillesse, ménopause), un état pathologique ou clinique (HTA, diabète, obésité abdominale) ou une habitude de vie (tabagisme, sédentarité).

En fonction des critères connus de causalité de Bradford-Hill qui caractérisent le lien entre le facteur de risque et la pathologie permettant de juger de la plausibilité causale (force de l'association statistique, relation dose-effet, temporalité de l'association, spécificité de l'association, reproductibilité des résultats, plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie) et du niveau de preuve des études existantes de la littérature, les recommandations européennes et américaines (Eckel *et al.* 2014; Grundy *et al.* 1999; Perk *et al.* 2012; Wood 2001) identifient trois groupes de facteurs de risque cardiovasculaire classés selon leur degré d'imputabilité (lien de causalité). L'HTA, les dyslipidémies et le diabète ont été identifiés, avec le tabagisme, comme les principaux facteurs de risque majeurs des MCV, selon ces recommandations. L'OMS considère, en plus, la surcharge pondérale, le manque d'activité physique et la sédentarité comme étant également des facteurs de risque majeurs dans la survenue des MCV.

Bien que ces termes soient contestables, l'obésité, le manque d'activité physique, la sédentarité et les facteurs psychosociaux comme la précarité sont souvent considérés comme « des facteurs de risque prédisposants » ou « facteurs de risque intermédiaires », dans le sens où leur degré d'imputabilité est moindre, indirect ou encore méconnu. Ces facteurs de risque doivent être pris en compte dans une démarche de prévention primaire de l'HTA, du diabète et des dyslipidémies.



Certains facteurs de risque sont modifiables, c'est-à-dire qu'il est possible d'agir à leur niveau (augmentation pour un facteur protecteur et baisse pour un facteur délétère), ce qui les rend accessibles à des tentatives de prévention. Les facteurs de risque comportementaux peuvent en effet provoquer des changements métaboliques et physiologiques (obésité, HTA, diabète, dyslipidémies) favorisant le développement d'athérosclérose et sont donc considérés comme des facteurs de risque « intermédiaires » ou « prédisposants » cardiovasculaire. Le **Tableau 1**, résume les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, majeurs, « intermédiaires », ou émergents/discutés selon la Haute Autorité de Santé et Grundy et al.. A ce tableau théorique incomplet, s'ajoute les facteurs de risques nutritionnels liés à l'alimentation, déterminants sous-jacents de nombreux facteurs de risques cités et qui sont également modifiables. Ils feront l'objet d'un chapitre à part, plus loin. A noter que ces facteurs nutritionnels, ne figuraient pas dans le tableau original, et dans les scores prédicteurs de risque cardiovasculaire existants, comme le score de Framingham ou Esculape ou Score en Europe. Ces scores sont basés sur des facteurs de risque, la plupart du temps cliniques tels que l'âge, le statut tabagique, la pression artérielle, le cholestérol, la présence de diabète, éventuellement les antécédents familiaux de MCV ou le statut socioéconomique, mais aucun ne prend en compte de facteurs de mode de vie comme l'alimentation ou des biomarqueurs nutritionnels.

Il est à noter également que les facteurs de risques des MCV sont aussi des facteurs de risque de l'HTA (sédentarité, obésité, alimentation, etc.), du diabète, des dyslipidémies etc. Pour simplifier le propos et de manière générale, dans cette thèse, nous nous intéresserons qu'aux facteurs de risques des MCV.

**Tableau 1 : Facteurs de risque cardiovasculaire adapté du rapport de la Haute Autorité de Santé de 2004 (ANAES 2016) et de Grundy et al. (Grundy et al. 1999).**

Lien de causalité	Facteur de risque identifié
<b>Facteurs de risque reconnus majeurs des MCV: effet indépendant avéré</b>	- <b>Tabagisme</b>
	- Hypertension artérielle
	- Elévation du C-LDL
	- Diminution du C-HDL
	- Diabète de type 2
	- Présence d'un syndrome métabolique
	- Obésité abdominale
	- Age avancé
<b>Facteurs de risque intermédiaires ou dépendants : effet indépendant peut-être avéré mais la plupart du temps ne correspondent pas à un tableau clinique. La</b>	- <b>Activité physique</b>
	- <b>Sédentarité</b>
	- Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (H<55 ans, F<65 ans)

plupart des facteurs sous-jacents de mode de vie, en font partie.

**Facteurs nutritionnels**

- Précarité
- Ménopause
- Sexe

---

**Facteurs de risque nouveaux ou marqueurs connus d'une élévation du risque de MCV**

- Elévation des triglycérides
- Lipoprotéines LDL petites et denses
- Elévation de l'homocystéinémie (association statistique mais non causale)
- Elévation de la lipoprotéine A
- Facteurs prothrombotiques (fibrinogène, inhibiteur de l'activateur de plasminogène)
- Marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6)
- Facteurs génétiques
- Facteurs infectieux (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomégalovirus)
- Origine ethnique
- Stress et facteurs psychosociaux

---

Les facteurs nutritionnels, l'âge, le sexe, le stress et les facteurs psychosociaux ne figuraient pas dans le tableau original. En bleu, les facteurs modifiables majeurs de mode de vie

## A. Pression artérielle élevée et hypertension

Une pression artérielle élevée constitue un facteur de risque majeur de mortalité cardiovasculaire, causant plus de 7 millions de décès chaque année dans le monde (Danaei *et al.* 2011a). On définit une pression artérielle élevée et l'HTA comme suit, à partir des valeurs de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) :

- Hypertension artérielle (HTA) :

PAS : Égale ou supérieure à 140 mmHg OU

PAD : Égale ou supérieure à 90 mmHg

- Préhypertension :

PAS : 120–139 mmHg OU

PAD : 80–89 mmHg

- Pression artérielle normale :

PAS : Inférieure à 120 mmHg ET

PAD : Inférieure à 80 mmHg

L'HTA est un problème de santé publique mondial. C'est l'une des principales causes de mortalité précoce dans le monde, à l'origine de près de 8 millions de décès par an, et ce problème prend de l'ampleur. Plus d'un milliard de personnes souffrent d'hypertension. En 2008, selon l'OMS, au niveau mondial, la prévalence globale de l'hypertension chez l'adulte de 25 ans ou plus (y compris les personnes traitées pour ce problème) avoisinait 40 % et cette prévalence est légèrement plus élevée chez l'homme que chez la femme dans presque tous les pays. On considère que le vieillissement de la population et l'urbanisation rapide contribuent grandement à la prévalence accrue de l'hypertension dans les zones urbaines. Selon l'OMS, 62% des AVC seraient attribuables à une hypertension.

En France en 2006, chez les adultes de 18-74 ans, la prévalence de l'HTA était de 30.9% (34.2% chez les hommes et 27.8% chez les femmes), dont la moitié était traitée. La prévalence augmentait avec l'âge, passant de 2.4% chez les hommes de 18-29 ans (5.6% chez les femmes) à 66.0% chez les 55-74 ans (53.3% chez les femmes) (Castetbon *et al.* 2009). Dans le cadre de l'étude française ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé), il est apparu que seule la moitié des adultes présentant une pression artérielle élevée étaient au courant de leur HTA. De plus, parmi les patients traités, seule la moitié présentaient une pression artérielle contrôlée, avec des chiffres tensionnels inférieurs à 140/90 mmHg (Castetbon *et al.* 2009; Vernay *et al.* 2012).

L'HTA est un facteur de risque majeur d'athérosclérose. Elle contribue à la dysfonction endothéliale et peut augmenter la pression au niveau de la paroi artérielle et affecter sa résistance, pouvant conduire à la formation d'anévrisme (Libby *et al.* 2011b). L'HTA est un prédicteur indépendant de maladie coronarienne et le facteur de risque le plus important d'AVC de tout type, y compris les AVC hémorragiques (Dubow and Fink 2011). La pression artérielle est un paramètre dynamique régulé par de nombreux facteurs. Parmi ceux-ci, le débit cardiaque, les résistances périphériques vasculaires sont des paramètres hémodynamiques qui influencent directement, à court terme, la pression artérielle. À long terme, les mécanismes rénaux et volumiques ajustent la balance sodée. Par ses fonctions endocrines, le rein assure une augmentation de la natriurèse devant toute élévation de la pression artérielle. L'HTA est associée à des modifications vasculaires caractérisées par le remodelage vasculaire, la dysfonction endothéliale et l'hyperréactivité vasculaire. Les processus cellulaires qui contrôlent ces perturbations incluent la croissance vasculaire des cellules musculaires lisses endothéliales, l'apoptose, la fibrose, la calcification, le stress oxydatif et des altérations des voies signalétiques des cellules endothéliales et des cellules contractiles vasculaires précédemment vues dans le mécanisme de l'athérosclérose. On observe également des processus inflammatoires associés à une infiltration de macrophages et une expression accrue des gènes pro-inflammatoires qui contribuent aussi au remodelage vasculaire et aux

altérations fonctionnelles qui l'accompagnent (Savoia *et al.* 2011). Le remodelage vasculaire est l'augmentation du rapport épaisseur/rayon des artérioles survenant en l'absence d'augmentation de la surface de section pariétale initialement défini par Baumbach et al. (Baumbach and Heistad 1989).

Au cours de l'hypertension artérielle, les deux conséquences fonctionnelles majeures du remodelage artériel, sont la préservation des propriétés élastiques de la paroi artérielle et, à long terme, la potentialisation de l'athérosclérose. Les relations entre remodelage artériel et dysfonctionnement endothélial sont très complexes pouvant impliquer divers mécanismes et anomalies (anomalies de la fonction plaquettaire et des lipoprotéines, dysfonction endothéliale, anomalies de la matrice extracellulaire, implication du système rénine-angiotensine et de l'insulino-résistance et implication du stress oxydatif) (Beevers *et al.* 2001).

## **B. Intolérance au glucose, hyperglycémie et diabète de type 2**

L'OMS et les organisations telles que l'American Diabetes Association (American Diabetes Association 2010;OMS 2006) définissent l'intolérance au glucose, l'hyperglycémie à jeun et le diabète selon la glycémie à jeun et la glycémie après l'ingestion de 75 g de glucose, appelé également test d'OGTT (pour « Oral Glucose Tolerance Test ») :

-Hyperglycémie : glycémie à jeun  $\geq 6.1$ mmol/L (équivalent à 110mg/dL) et  $< 6.9$ mmol/L (équivalent à 125mg/dL) **et** glycémie 2h après le test d'OGTT  $< 7.8$ mmol/L (équivalent à 140mg/dL)

-Intolérance au glucose : glycémie à jeun  $< 7$ mmol/L (équivalent à 126mg/dL) et glycémie 2h après le test d'OGTT  $\geq 7.8$ mmol/L (équivalent à 140mg/dL) **et**  $< 11.1$ mmol/L (équivalent à 200mg/dL)

-Diabète : glycémie à jeun  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) **ou** glycémie 2h après le test d'OGTT  $\geq 11.1$ mmol/L (équivalent à 200mg/dL)

Les MCV sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de diabète de type 2, avec une augmentation de 2 à 4 fois du risque de MCV par rapport aux personnes non diabétiques (Sarwar, 2010). Cette association est suggérée comme étant indépendante des autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Or, la prévalence du diabète a drastiquement augmenté ces 30 dernières années. L'OMS dans son premier rapport mondial sur le diabète publié en Avril 2016 (Organisation Mondiale de la Santé 2016), qui souligne l'énorme ampleur du problème du diabète estime que 422 millions

de personnes dans le monde, soit 8.5% de la population, présente un diabète en 2014 comparé à 122 millions en 1980, soit 4.7% de la population (prévalences standardisées sur l'âge). Le diabète touche autant les hommes que les femmes; en 2014, 9.0% des hommes et 7.9% des femmes (prévalences standardisées sur l'âge) souffraient d'un diabète de type 2.(NCD Risk Factor Collaboration 2016). Cette prévalence a augmenté dans toutes les régions du monde, mais il est à noter que le pourcentage de décès imputables à l'hyperglycémie ou au diabète survenant avant l'âge de 70 ans est plus élevé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé (Danaei *et al.* 2011b). L'OMS souligne également dans ce rapport que l'augmentation du surpoids et de l'obésité sont à l'origine de cette augmentation spectaculaire du nombre de diabétiques et que 80% des diabétiques dans le monde vivent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Aussi, la majorité des patients diabétiques ont un IMC élevé, une dyslipidémie et/ou une HTA qui aggravent le risque cardiovasculaire.

Parallèlement aux progrès des traitements hypoglycémifiants et anti-infectieux, l'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. En effet, 75 % des diabétiques décèdent d'accident vasculaire, au premier rang desquels l'ischémie coronarienne responsable de 50 % des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme, plus important de 4 à 5 chez la femme. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l'homme avec un sexe ratio hommes diabétiques / femmes diabétiques entre 1 et 2 alors qu'il se situe dans la population non diabétique de moins de 50 ans entre 5 et 10.

Certains mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète sont encore mal connus, en particulier pourquoi le surpoids favorise la survenue d'un diabète de type 2. Outre les anomalies dans le métabolisme glucidique en lui-même et son rôle connu dans les complications microangiopathiques des diabétiques (glycation des protéines) on remarque dans le diabète des anomalies lipidiques (Apro *et al.* 2016;Barter *et al.* 2011;Brinck *et al.* 2016;Kanter *et al.* 2008;Kanter and Bornfeldt 2016;Kanter *et al.* 2012;Miller *et al.* 2011;Qamar *et al.* 2015;Rosenson *et al.* 2016;Verges 2015;Willecke *et al.* 2015) associées à un état pro-inflammatoire chronique qui accélère l'athérosclérose (Dalmas *et al.* 2014;Hajer *et al.* 2008;Kanter *et al.* 2008;Kanter and Bornfeldt 2016;Kanter *et al.* 2012).

Outre l'IMC, les indicateurs semblant les meilleurs prédicteurs de risque de diabète sont le tour de taille (TT) et le rapport tour de taille sur taille (Huerta *et al.* 2013;Kodama *et al.* 2012). Le diabète de type 2 semble également agir sur l'inflammation, l'activation des monocytes, le

stress oxydatif, et altérer la fonction endothéliale (molécules d'adhésion), la fibrinolyse et la coagulation (Hayden and Reaven 2000).

Indépendamment des autres facteurs de risque, le diabète de type 2 est associé à un risque deux fois plus élevé de maladies vasculaires, coronariennes ou cérébrovasculaires, mais cette association est beaucoup plus modeste pour l'hyperglycémie (glycémie à jeun élevée) (Sarwar *et al.* 2010).

## C. Dyslipidémies

### 1. Définition et seuils de lipides circulants recommandés

Les dyslipidémies sont définies comme des anomalies qualitatives ou quantitatives des lipides plasmatiques. Les dyslipidémies regroupent : l'hypercholestérolémie mixte (association d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie), l'hypercholestérolémie isolée (ou pure) et la cholestérolémie des HDL. Les seuils de concentrations plasmatiques en cholestérol (C) et triglycérides (TG) recommandés par le *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP) sont présentés en **Tableau 2** (NCEP 2002). Le niveau de risque cardiovasculaire global dépend des autres facteurs de risque associés.

**Tableau 2 : Seuils de lipides circulants recommandés par le NCEP définissant le niveau de risque cardiovasculaire.**

Type de lipide	Valeurs g/L (mmol/L)	Niveau de risque cardiovasculaire
Cholestérol Total (CT)	<2 g/L (<5.2 mmol/L)	Normal
	2.00-2.39 (5.2-6.1)	Limite/Elevé
	≥2.4 (≥6.2)	Elevé
Cholestérol-LDL (C-LDL)	<1 g/L (<2.6 mmol/L)	Normal
	1.00-1.29 (2.5-3.3)	Légèrement élevé
	1.30-1.59 (3.4-4.0)	Limite/Elevé
	1.60-1.89 (4.1-4.8)	Elevé
	≥1.9 (≥4.9)	Très élevé
Cholestérol-HDL (C-HDL)	<0.40 g/L (<1.0 mmol/L)	Bas
	≥0.60 g/L (≥1.6 mmol/L)	Elevé
Triglycérides	<1.5 g/L (<1.7 mmol/L)	Normal
	1.55-1.99 (1.7-2.2)	Limite/Elevé
	2.00-4.99 (2.3-5.6)	Elevé
	≥5.0 (≥5.69)	Très élevé

Les lipoprotéines transportent le cholestérol, les lipides et les TG dans le plasma. Elles sont de plusieurs types, avec différents rôles. Le foie sécrète d'une part des lipoprotéines VLDL, qui se transforment dans la circulation en lipoprotéines LDL, et d'autre part des lipoprotéines HDL. Schématiquement, on considère que le C-HDL, qui transporte le cholestérol des tissus

vers le foie pour son élimination dans la bile, est protecteur et souvent qualifié de « bon cholestérol ». Par contre, l'accumulation dans la circulation des C-LDL, mais aussi des VLDL et des chylomicrons, qui apportent le cholestérol aux tissus périphériques dont les artères, est impliquée dans le développement de l'athérosclérose. Les C-LDL sont des particules susceptibles d'être athérogènes surtout lorsqu'elles sont petites et denses. Dans certaines conditions métaboliques telles que la surcharge pondérale, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 ou l'HTA les lipoprotéines directement sécrétées par le foie, les VLDL, sont plus riches en TG conduisant aux LDL petites et denses, plus athérogènes. Celles-ci vont s'infiltrer plus facilement dans la paroi des artères, où elles vont s'oxyder et conduire au processus de la formation de la plaque d'athérome.

Les TG, principale source d'énergie pour le corps, sont produits en excès lorsque le stock de glucose n'est pas utilisé à des fins énergétiques et au contraire saturé. Des niveaux modérément élevés en TG sont à l'origine d'une augmentation de l'activité de la protéine de transfert d'ester de cholestérol, ce qui entraîne une diminution de la production de HDL et une augmentation de la production de LDL, ainsi qu'une diminution de leur taille en particule plus athérogène.

## 2. Prévalence des dyslipidémies

D'après l'OMS, en 2008, la prévalence au niveau mondial de la cholestérolémie (totale) élevée ( $\geq 5\text{mmol/L}$  ou sous traitement antihypercholestérolémiant) était de 39% (37% chez les hommes, 40% chez les femmes), et les prévalences les plus importantes étaient observées en Europe (54%). L'étude Mona Lisa est une enquête de population menée dans 3 régions françaises, entre 2005 et 2007, pour estimer le niveau et l'évolution des facteurs de risque cardiovasculaire : obésité, diabète, cholestérol, tabac, HTA. En 2006-2007, selon les données de l'enquête Mona Lisa, la dyslipidémie concernerait 48% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9%, 27,5% de la population présentait une hypercholestérolémie pure, 3,1% une hypercholestérolémie mixte, 4,1% une hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% de la population présentait les trois anomalies lipidiques. L'hypertriglycéridémie pure concernait 2,4% de la population des 35-64 ans (Ferrieres *et al.* 2009). L'étude ENNS en 2006, estimait à 43.9% la prévalence des 18-74 ans qui présentaient une dyslipidémie chez les 18-74 ans (anomalie lipidique et/ou traitement hypolipémiant) (Castetbon *et al.* 2009). L'hypercholestérolémie pure est la plus fréquente des dyslipidémies puisqu'elle représente 75% des dyslipidémies rencontrées dans la population adulte française âgée de 35 à 64 ans, selon l'étude Mona Lisa.



### 3. Associations avec les maladies cardiovasculaires

La relation entre concentration sérique de C-LDL et maladie coronaire a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques telles que l'étude de Framingham (Anderson *et al.* 1987), par exemple.

Il existe des preuves avérées concernant les associations majeures et indépendantes entre de faibles concentrations en C-HDL, des concentrations élevées en cholestérol non-HDL (et d'apolipoprotéine B) et le risque de maladie coronarienne et d'AVC (DiAngelantonio *et al.* 2009; DiAngelantonio E. *et al.* 2012). Cependant on retrouve dans certaines études que ce résultat semble moins associé dans le risque d'AVC et certaines études ne retrouvent pas de lien entre cholestérol total et risque de MCV. Bien que le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) soit la principale cible lipidique pour la réduction du risque cardiovasculaire, des études récentes suggèrent que d'autres indices lipidiques sont également associés à des événements vasculaires.

L'apolipoprotéine B (apoB) et le HDL-C se sont révélés être des marqueurs plus précis du risque cardiovasculaire que le C-LDL. L'apoB mesure le nombre total de particules athérogènes, dont 90% sont des particules de LDL. Par conséquent, le nombre de particules de LDL détermine l'apoB plasmatique chez la plupart des patients (Sniderman *et al.* 2010). Par ailleurs, le rôle pro-inflammatoire de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines a été également mis en évidence (Wilensky *et al.* 2008; Zalewski and Macphee 2005).

Dans les études portant sur des individus sans MCV connue, l'ajout d'informations sur la combinaison de l'apolipoprotéine B, de la lipoprotéine A ou de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines aux scores de risque contenant le cholestérol total et le HDL-C améliore la prédiction des MCV (DiAngelantonio *et al.* 2009; DiAngelantonio E. *et al.* 2012; Wallentin *et al.* 2016).

Le taux de cholestérol total a été associé positivement à la mortalité liée aux maladies coronariennes à la fois à tous les âges et à tous les niveaux de pression artérielle. L'absence d'association positive indépendante du cholestérol avec la mortalité due à l'AVC, en particulier chez les personnes plus âgées ou présentant une tension artérielle plus élevée, est inexpliquée et invite à des recherches supplémentaires. Néanmoins, il existe des preuves concluantes des essais randomisés selon lesquels les statines réduisent considérablement



non seulement les taux d'événements coronariens, mais aussi les taux d'AVC totaux chez les patients ayant un large éventail d'âges et de pressions sanguines (Lewington *et al.* 2007).

Une étude a également montré que les TG et le HDL-C étaient associés aux AVC athérosclérotiques uniquement lorsque les patients présentaient des niveaux faibles de C-LDL (Kim *et al.* 2012).

Le HDL-C a été également suggéré, par ailleurs, avec un niveau de preuve important, comme une molécule anti-athérogène, pouvant avoir des effets protecteurs contre la progression de l'athérosclérose (Besler *et al.* 2012; Gordon and Rifkind 1989). Le HDL-C serait protecteur chez l'homme comme la femme, à tous les âges et les niveaux de risque cardiovasculaire (Cooney *et al.* 2009). Ainsi, les nouvelles recommandations européennes (Catapano *et al.* 2016; Catapano *et al.* 2011) tiennent compte (contrairement au score Framingham), du HDL-C dans le calcul des échelles de score permettant de prédire le risque cardiovasculaire global à 10 ans, et recommandent l'échelle Score.

Concernant le lien entre des niveaux élevés de TG sanguins et le risque de maladie cardiovasculaire, il est très controversé. L'hypertriglycémie entraîne un profil dyslipidémique athérogène « global », fréquent chez les patients cardiovasculaires à haut risque, comme les diabétiques de type 2, ou les patients présentant un syndrome métabolique. En pratique clinique, le niveau de TG élevé dans les échantillons de sang est plutôt un déclencheur pour évaluer les composantes athérogènes du profil lipidique, en particulier le HDL-C, le cholestérol non-HDL et l'apoB (Watts and Karpe 2011).

## **D. Syndrome métabolique**

L'interdépendance des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs et l'importance clinique du regroupement des MCM à savoir l'obésité abdominale, la pression artérielle élevée, l'hyperglycémie et les dyslipidémies a justifié et conduit au regroupement de ces facteurs dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, regroupement connu sous le nom de Syndrome Métabolique (MetS) (Reaven 1988).

Les seuils cliniques définissant le MetS varient selon les instances et les objectifs. Les principales définitions ont été proposées par la *Fédération Internationale du Diabète* (International 2006) et le *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP 2001). Selon la définition la plus récente et harmonisée du MetS par le *Joint Interim*

Statement (JIS) (Alberti *et al.* 2009), le MetS est défini comme la présence d'au moins trois des cinq critères donnés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3 : Définition du syndrome métabolique d'après le JIS (Alberti *et al.* 2009) : la présence d'au moins trois critères définit le syndrome métabolique.**

Critère	Seuil
Tour de taille élevé	Dépend du pays et de la population étudiée. Population européenne (normes Fédération Internationale du Diabète): - Hommes : 94 cm - Femmes : 80 cm
Triglycérides élevés d'après dosage (ou traitement médicamenteux triglycérides élevés)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Cholestérol HDL bas (ou traitement spécifique HDL bas)	- Hommes : <40 mg/dL (1.0 mmol/L) - Femmes : <50 mg/dL (1.3 mmol/L)
Tension artérielle élevée (ou traitement antihypertenseur)	Systolique ≥130 mm Hg et/ou Diastolique ≥85 mm Hg
Glycémie à jeun élevée (ou traitement antidiabétique)	≥100 mg/dL

En France, dans l'étude ENNS, entre 2006 et 2007, la prévalence de syndrome métabolique variait entre 14.1% et 21.1% selon la définition du syndrome métabolique (21.1% pour la définition du JIS) (Vernay *et al.* 2013), alors qu'elle était de 40.1% chez les adultes de plus de 20 ans aux Etats-Unis d'après les données de la National Health and Nutrition Examination Survey NHANES (Ford *et al.* 2002). La prévalence du syndrome métabolique a augmenté parallèlement à celles de l'obésité et du diabète de type 2 lors des dernières décennies (Alberti *et al.* 2009) et a atteint un quart de la population en Europe, parallèlement à l'augmentation du diabète et de l'obésité (Grundy 2008).

De nombreuses études ont montré un risque plus élevé de MCV en présence de MetS (Benetos *et al.* 2008;Dekker *et al.* 2005;Galassi *et al.* 2006;Gami *et al.* 2007;Lakka *et al.* 2002;Mottillo *et al.* 2010;Wang *et al.* 2007). Cependant, ces dernières années, la pertinence clinique du MetS dans l'évaluation du risque de développer une MCV est remise en cause et certaines études ont déclaré que le MetS n'était pas une réelle maladie à part entière et n'avait pas une performance prédictive meilleure que ses composants pris individuellement dans l'identification des personnes à haut risque de MCV (Alberti *et al.* 2009;Giampaoli *et al.* 2009;Grundy 2006a;Grundy 2006b;Sattar *et al.* 2008;Sundstrom *et al.* 2006).

Si en prévention primaire l'outil clinique du Mets peut-être discutable, il semble que son utilisation en prévention secondaire et tertiaire soit moins remise en cause. En effet, selon une étude récente le MetS est associé indépendamment à la mortalité toute cause chez des patients déjà atteints d'une maladie coronarienne stable, quelles que soient les définitions des seuils utilisés (Younis *et al.* 2016).

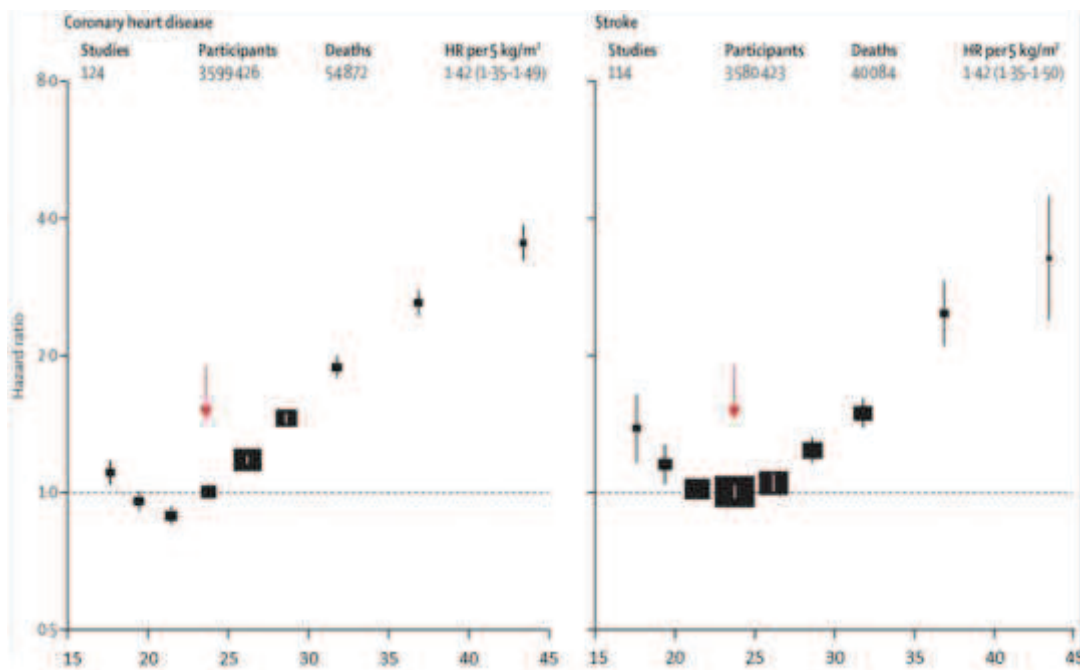
## E. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme un excès de masse grasse corporelle, qui peut entraîner une altération de l'état de santé et de la qualité de vie (WHO 2000b). Les techniques de mesure directe de la masse grasse (impédancemétrie, imagerie à résonance magnétique) sont difficilement applicables en routine sur de grandes populations. Ainsi, l'indice anthropométrique le plus simple pour caractériser l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le poids (kg) divisé par le carré de la taille (m). L'IMC est la référence préconisée par l'OMS pour mesurer la corpulence et pour la définition de l'obésité et du surpoids.

On parle de surpoids pour un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  et d'obésité pour un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . L'obésité est divisée en plusieurs grades et le surpoids au sens large inclut l'obésité. Un  $IMC < 18.5$  définit le sous-poids.

Outre l'IMC, des indicateurs d'obésité abdominale sont également associés à une augmentation du risque cardiométabolique. Ces indices sont le tour de taille (TT) et le rapport tour de taille sur tour de hanches, ainsi qu'un indice plus récemment proposé, le rapport tour de taille sur taille (Ashwell *et al.* 2012). Le tour de taille et le rapport tour de taille sur tour de hanches ont été suggérés comme étant de meilleurs facteurs prédictifs des MCV que l'IMC (De Koning L. *et al.* 2007; Pouliot *et al.* 1994; Taylor *et al.* 2010; Yusuf *et al.* 2005). En effet, le tour de taille serait davantage corrélé à la graisse abdominale viscérale tandis que le tour de hanches serait corrélé avec la graisse abdominale sous-cutanée. Cependant, la valeur prédictive de ces différents indices dépend fortement de la population étudiée et de divers facteurs tels que l'origine ethnique, ou encore chez les femmes, le fait d'avoir eu des enfants ou non, par exemple. Une méta-analyse a par ailleurs montré chez 82 864 hommes et femmes britanniques aucune différence dans la capacité discriminante de l'IMC, du TT ou du tour de taille sur tour de hanches pour prédire la mortalité cardiovasculaire (Czernichow *et al.* 2011).

De nombreuses études ont largement montré que l'obésité définie par l'IMC était associée à une augmentation de la mortalité et du risque cardiovasculaire. Une relation en U ou en J entre l'IMC et le risque de mortalité cardiovasculaire a également été observée (Global BMI Mortality Collaboration *et al.* 2016). Elle présente un minimum de risque autour de 22.5 kg/m<sup>2</sup> puis augmente linéairement à partir de 25 (voir **Figure 7**).



**Figure 7 : Risque de mortalité par maladie coronarienne (gauche) ou AVC (droite) associé à l'IMC chez des individus issus de 4 continents différents, âgés entre 35 et 89 ans, d'après une méta-analyse récente (Global BMI Mortality Collaboration *et al.* 2016).**

Il a été montré que ce risque dépendait, en partie, de l'effet de l'obésité sur les facteurs de risque cardiovasculaires connus (dyslipidémies, hypertension artérielle, diabète ...) mais aussi d'un effet sur les nouveaux marqueurs de risque de découverte récente (thrombotiques, inflammatoires...). Les complications cardiovasculaires de l'obésité sont en effet nombreuses et dépendent non seulement du poids, mais aussi de l'histoire pondérale, de la répartition de la graisse corporelle, et des facteurs de risque cardiovasculaires souvent associés, en particulier les facteurs de risques cliniques majeurs.

Les mécanismes physiopathologiques en cause sont complexes et reliés faisant intervenir des facteurs hémodynamiques et métaboliques. Une inflammation chronique est également observée dans les états d'obésité. L'étude Framingham et celle des infirmières américaines (Nurses' Health Study), ont mis en évidence un effet indépendant, bien que modeste, de la corpulence dans l'augmentation du risque d'événements coronariens (Keihani *et al.* 2015).

De manière tout aussi importante, les auteurs de l'étude cas-témoins multicentrique INTERHEART sur l'infarctus du myocarde dans 52 pays (n=29 972) ont montré que l'adiposité abdominale mesurée par le rapport du tour de taille sur le tour de hanches faisait partie des facteurs de risque majeurs d'infarctus, les autres facteurs de risque étant le taux de lipides sanguins, le tabac, le diabète, l'hypertension artérielle, les facteurs psychosociaux et la consommation d'alcool (Yusuf *et al.* 2004).

L'IMC est également associé linéairement aux autres facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension, cholestérolémie élevée et diabète selon une méta-analyse récente sur 900 000 individus (Whitlock *et al.* 2009).

La prévalence de l'obésité a augmenté dans tous les pays et à tous les niveaux socioéconomiques : l'épidémie d'obésité mondiale est aujourd'hui reconnue (Malik *et al.* 2013;WHO 2000a) . Entre 1980 et 2008, la prévalence de l'obésité a plus que doublé dans le monde, passant de 4.8% à 9.8% chez les hommes et de 7.9% à 13.8% chez les femmes. Aux Etats-Unis, la prévalence en 2010 était de 33.5% chez les hommes et 35.8% chez les femmes (Malik *et al.* 2013) alors qu'en France d'après les données de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006, elle était de 16.1% et 17.6% respectivement (Castetbon *et al.* 2009). La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, et est inversement corrélée au niveau d'éducation, au niveau de revenu et est plus importante chez les ouvriers, artisans, agriculteurs que chez les cadres ou professions intermédiaires (ObEpi 2009). Ainsi, l'OMS a récemment rapporté que le surpoids et l'obésité causaient plus de morts que le sous-poids dans le monde, faisant de l'obésité une cible de santé publique majeure.

### III. Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires liés au mode de vie

---

#### A. Consommation de tabac

Les données épidémiologiques montrent une relation indépendante entre le tabagisme et les maladies cardiovasculaires (Boffetta and Straif 2009;Davies and Soundy 2009;Veyssier 1997;Weintraub 1990). Le tabac augmente de 10 fois le risque de mort subite (Escobedo and Zack 1996). Il augmente de 1,5 fois le risque d'AVC (Nakamura *et al.* 2009). La relation entre tabagisme et risque de MCV pourrait être de type dose-réponse, suggérée pour la première fois par Doll et al. puis confirmée par d'autres études par la suite (Doll *et al.* 2004;McEvoy *et al.* 2015;Shah and Cole 2010).

Les principaux mécanismes sont une hypoxie induite par le monoxyde de carbone et une toxicité directe sur la fonction endothéliale induisant une vasoconstriction, des facteurs

thrombogéniques, et un état pro-coagulant, avec libération de catécholamines (McEvoy *et al.* 2015; Messner and Bernhard 2014). La consommation de tabac serait également associée à une augmentation de la dégradation du NO qui a une action cytotoxique myocardique et vasculaire (Huxley and Woodward 2011). Le tabac aggrave l'effet de l'oxydation des LDL et l'infiltration des LDL oxydés en augmentant le niveau de cholestérol total (Nakamura *et al.* 2009). Fumer provoque une augmentation de l'agrégation plaquettaire, des niveaux élevés de fibrinogène et des niveaux diminués de cholestérol HDL (Erhardt 2009; Unverdorben *et al.* 2009a; Unverdorben *et al.* 2009b; Wannamethee *et al.* 2005; WHO 2011a). Le rôle du tabagisme dans le risque cardiovasculaire est dû à un état pro-athérogène (Verdugo *et al.* 2013) et des études ont montré également que le tabac était associé à des marqueurs de l'inflammation systémique et vasculaires, des niveaux accrus de fibrinogène (marqueur de l'inflammation et de la thrombose) et une calcification artérielle (Rasmussen *et al.* 2013). Aussi, fumer semble modifier l'expression de gènes pouvant jouer dans le développement des plaques (Verdugo *et al.* 2013). Une méta-analyse a cherché à identifier s'il existait des différences de risque relatif selon le sexe et le tabac, qui pourraient expliquer la plus grande incidence des MCV chez les hommes. Il semble que le fait de fumer provoquerait les mêmes effets délétères sur la fonction endothéliale et le risque de maladies coronariennes et soulève l'importance de prendre en compte l'augmentation du tabagisme chez les femmes dans les pays industrialisés (Huxley and Woodward 2011). C'est en Europe en particulier que la prévalence du tabagisme est la plus élevée avec 31% de la population qui fume et près de 6 millions de décès attribuables au tabac chaque année (WHO 2011a).

## **B. Activité physique faible et sédentarité**

On entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. Chez l'adulte, pratiquer une activité physique régulière et adaptée réduit le risque d'HTA, de cardiopathies coronariennes, d'AVC, et de diabète de type 2 (Booth *et al.* 2012).

Le rapport du Physical Activity Guidelines Advisory Committee en 2008 a montré à travers soixante études qu'il existait une relation forte et inverse entre la quantité habituelle d'activité physique et la morbidité et mortalité par maladie cardiovasculaire et coronarienne (Physical Activity Guidelines Advisory committee 2008). Comme pour la mortalité et la majeure partie des événements de santé associés au niveau d'activité physique, il a été fortement suggéré que l'activité physique fournissait proportionnellement une plus forte diminution du risque pour

de faibles niveaux de celle-ci (voir Erreur ! Source du renvoi introuvable.), adaptée de Shiroma et al. (Shiroma and Lee 2010) ).

Les personnes pratiquant une activité physique suffisante ont un risque plus faible de mortalité toutes causes, de maladie coronarienne et de MCV (incluant les AVC) comparé à celles pratiquant une activité physique modérée d'au moins 30 minutes tous les jours (Shiroma and Lee 2010). L'activité physique est donc un facteur protecteur des MCV qui a une action directe sur la santé vasculaire en améliorant la fonction endothéliale, notamment en agissant sur la réduction des triglycérides et des apolipoprotéines B, ou en diminuant la calcification des artères coronaires (Ahmed *et al.* 2012). Elle a par ailleurs un effet bénéfique indirect sur le contrôle du poids et est un déterminant clé de la dépense énergétique, de la glycémie, la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle et le profil lipidique, qui sont autant de facteurs de risque cardiovasculaire intermédiaires (Ahmed *et al.* 2012;WHO 2011a;WHO 2011b).

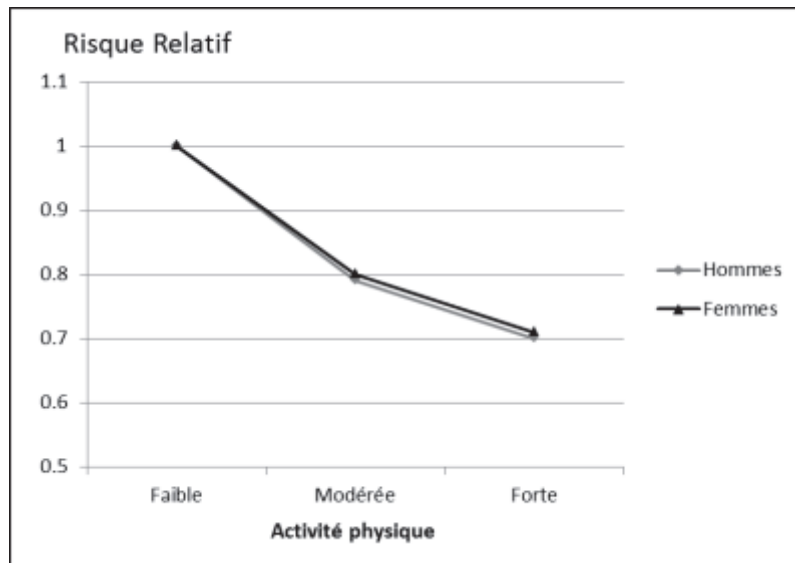
La sédentarité (définie comme le temps passé assis) est considérée comme le quatrième facteur de risque de décès dans le monde (6%) selon l'OMS. On estime par ailleurs qu'elle est la cause principale de 21 à 25% des cancers du sein ou du colon, de 27% des cas de diabète et d'environ 30% des cas de cardiopathie ischémique, selon l'OMS (OMS 2017).

Concernant le temps sédentaire, plusieurs revues de la littérature suggèrent également le lien entre sédentarité et risque cardiovasculaire (Rhodes *et al.* 2012;Same *et al.* 2016;Wilmot *et al.* 2012). Il a été également montré dans une méta-analyse récente que des niveaux plus élevés de comportements sédentaires étaient associés à une augmentation de 147% de risque de MCV (RR=2.47, IC 95% : 1.44-4.24), 112% de risque de diabète de type 2 et 90% de mortalité cardiovasculaire. Cette étude suggère également que remplacer une partie de comportement sédentaire par une activité physique légère pourrait réduire le risque de maladie chronique indépendamment de l'activité physique modérée à vigoureuse pratiquée.(Wilmot *et al.* 2012).

Dans l'étude SU.VI.MAX et SU.VI.MAX 2, le temps passé à regarder la télévision a été montré comme associé positivement au risque de développer une adiposité abdominale et un syndrome métabolique. Chaque heure passé à regarder la télévision ou à lire augmentait le risque de développer un syndrome métabolique (OR=1.031, 95% CI: 0.998-1.060, P=0.07; and OR=1.032, 95% CI: 1.002-1.065, P=0.02; respectivement) (Menai *et al.* 2016). Globalement, il semble que la relation entre niveau de sédentarité et MCV soit de type dose-réponse ; cependant ces relations ne permettent pas aujourd'hui d'avoir un aperçu plus précis de la forme de l'association, comme cela peut exister avec l'activité physique. Un effet dose



réponse a également été observé entre le temps passé à regarder la télévision et le risque d'obésité, de diabète de type 2, le risque de MCV et le risque de mortalité (Grontved and Hu 2011;Hu *et al.* 2001;Hu *et al.* 2003).



**Figure 8 : Relation schématisée (résultats compilés de méta-analyses) dose-réponse entre degré d'activité physique et risque relatif d'événements cardiovasculaires, adapté de Shiroma et al., (Shiroma and Lee 2010).**

Ainsi, les recommandations officielles concernant la pratique d'activité physique ont évolué suite, à l'actualisation des repères prévus du Programme National Nutrition Santé, suite à la saisine de l'Anses, en 2016, de la Direction Générale de la Santé. Les nouveaux repères sont établis à partir du niveau de pratique pour lequel on observe une inflexion de la relation entre la dose d'activité physique et les effets attendus sur le risque de pathologies chroniques. Tout niveau d'activité physique inférieur à ces repères reste assorti d'un bénéfice pour la santé et le dépassement des recommandations accroît ces effets. Pour les adultes, il est désormais conseillé :

- 30 min d'activité physique cardio-respiratoire d'intensité modérée à élevée au moins 5 jours/semaine, en évitant de rester 2 jours consécutifs sans pratiquer
- 1 à 2 fois/semaine des activités physiques de renforcement musculaire, avec une intensité permettant la répétition des mouvements sans douleur et 1 à 2 jours de récupération entre deux séances
- 2 à 3 fois/semaine des exercices d'assouplissement et de mobilité articulaire
- Réduire le temps total passé en position assise ou allongée, et l'interrompre toutes les 90 à 120 min par une période d'activité physique de quelques minutes commandations permet d'accroître ces effets.



## C. Consommation d'alcool

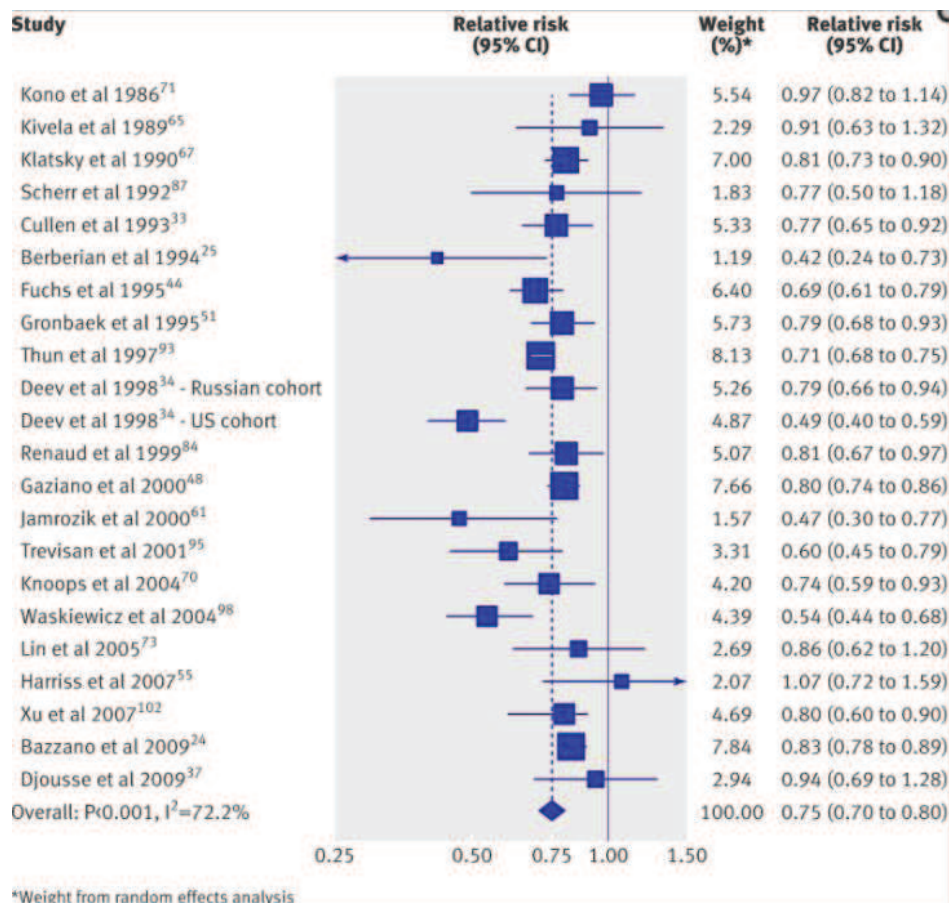
Un potentiel effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur les MCV et la mortalité par MCV a été suggéré. Toutefois ce point reste encore débattu, et il est important de souligner que le risque pour d'autres pathologies chroniques, notamment les cancers, est avéré à ces faibles doses (à partir d'une consommation régulière d'un verre par jour en moyenne). La consommation d'alcool ne peut donc pas être intégrée dans une stratégie de prévention des pathologies cardiovasculaires.

Une relation en J ou en U entre consommation d'alcool et mortalité et morbidité cardiovasculaire (Movva and Figueredo 2013), incidence de maladies coronariennes (Hvidtfeldt *et al.* 2010) et AVC ischémiques a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques. Une relation linéaire avec les accidents vasculaires hémorragiques a été observée, et la force de cette relation est plus forte chez les femmes que chez les hommes d'après une méta-analyse récente (Patra *et al.* 2010).

Une méta-analyse récente incluant 21 études suggère également un effet protecteur de la consommation légère d'alcool par rapport aux non-buveurs (risque relatif 0,87 (0,83 à 0,92) sur la mortalité cardiovasculaire toutes causes (voir **Figure 9**), pour la mortalité due à une coronaropathie (31 études), 0,98 (0,91 à 1,06) pour les AVC (17 études) et 1,06 (0,91 à 1,23) pour la mortalité due aux accidents vasculaires cérébraux (10 études). L'analyse dose-réponse a révélé que le risque le plus faible de mortalité par maladie coronarienne était de 1 à 2 consommations par jour, mais pour la mortalité due à l'AVC, elle était de moins d'1 consommation par jour (Ronksley *et al.* 2011). Il est cependant à noter que cet effet suggéré protecteur pourrait être également biaisé par les raisons de la non-consommation d'alcool qui n'ont pas été analysées dans ces études ou par d'autres caractéristiques liées aux participants. Aussi, les éventuels effets protecteurs de l'alcool pourraient être attribuables aux effets combinés, additifs ou synergiques de l'alcool et d'autres composants associés à la consommation d'alcool, notamment du vin rouge par exemple.

L'alcool tel que consommé en France majoritairement sous forme de vin rouge est intégré par certaines populations dans un régime globalement cardioprotecteur comme le régime méditerranéen, riche en antioxydants et en polyphénols (voir plus loin). C'est l'un des points sur lesquels se base l'hypothèse du « le French paradox » (Renaud and de 1992). Le possible mécanisme suggéré d'un éventuel effet protecteur de l'alcool passerait par une augmentation des niveaux de cholestérol HDL, une réduction de l'inflammation systémique et une

amélioration de l'insulino-résistance, lorsque cette consommation est modérée (Mozaffarian *et al.* 2011). La consommation d'alcool pourrait augmenter la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, s'opposant ainsi au dysfonctionnement endothélial, diminuant la viscosité du sang, améliorant la sensibilité à l'insuline et neutralisant l'hyperactivité des plaquettes et l'adhérence plaquettaire et ces mécanismes pourraient passer par des modifications des voies signalétiques cellulaires (Ruidavets *et al.* 2010)



**Figure 9 : Graphique en forêt des risques relatifs associés à la mortalité par maladies cardiovasculaires (coronaires et cérébrovasculaires) associé à la consommation d'alcool d'après Ronksley et al. , (Ronksley et al. 2011).**

## D. Facteurs nutritionnels impliqués dans les maladies cardiovasculaires

### 1. Importance de la nutrition et du régime alimentaire

Le rôle de la nutrition comme déterminant majeur modifiable des maladies chroniques est avéré. Historiquement, l'étude des facteurs influençant l'état de santé a commencé par évaluer le rôle des nutriments responsables de carences. Les premières recommandations

alimentaires avaient pour but de limiter les maladies liées aux carences et les états de dénutrition. Dans les pays industrialisés, l'augmentation de l'obésité et des MCV, en parallèle de l'amélioration des procédés agricoles et de l'augmentation de la production massive et du niveau de vie, a conduit à revoir et à admettre les limites méthodologiques et conceptuelles de l'approche « nutriments isolés » pour les maladies chroniques.

Ce constat a mené à la création de nouvelles mesures basées sur les éléments nutritifs comme les prises adéquates et les échelles de distribution acceptables de macronutriments.

Les avancées méthodologiques dans les sciences de la nutrition démontrent maintenant que les méthodes focalisées sur les nutriments apportent des informations clés, mais ne suffisent pas à elles seules à expliquer l'ensemble des effets de l'alimentation sur les maladies chroniques (Hu 2002a; Jacobs, Jr. *et al.* 2009; Jacobs, Jr. and Tapsell 2007; Moeller *et al.* 2007; Waijers *et al.* 2007). Les MCM ou les MCV sont plutôt influencées non pas par des nutriments uniques, mais par des aliments spécifiques et des régimes alimentaires globaux, même si l'approche « nutriments » est nécessaire à la compréhension des hypothèses mécanistiques sous-tendant le rôle des aliments dans les voies signalétiques conduisant à favoriser les MCV ou leurs facteurs de risque. L'approche nutriments est également nécessaire à l'élaboration de nouvelles hypothèses et est un préalable toujours nécessaire au développement de typologies à priori ultérieures. En réalité, ces deux approches répondent à des objectifs tout à fait complémentaires.

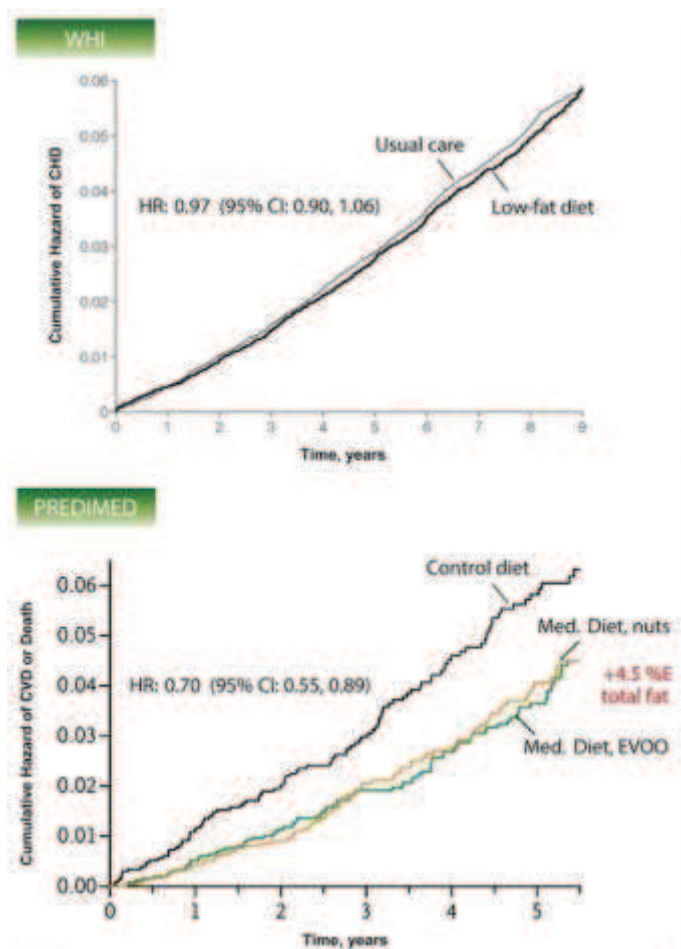
De plus, la matrice complexe des aliments, la transformation des aliments et leur préparation modifient fortement les effets finaux sur la santé. Aussi, le développement de typologies alimentaires basées sur des scores s'est considérablement développé ces dernières décennies à la fois comme outils prédictifs des MCV et comme étant sources de stratégies préventives pour modifier les comportements et apporter aux populations des recommandations nutritionnelles les plus en adéquation avec les facteurs prédictifs de ces maladies chroniques. La littérature étant extensive au sujet de ces typologies et ayant fait l'objet de travaux spécifiques déjà réalisés au sein de l'unité (Lassale 2016), ils ne seront qu'évoqués à des fins de meilleure compréhension du contexte et des objectifs spécifiques de cette thèse.

Deux types de régimes alimentaires ont notamment montré des bénéfices à long terme sur la santé cardiovasculaire. Le régime méditerranéen et le régime « Dietary Approaches To Stop HTA », (DASH).

La **Figure 10** illustre les résultats de deux grands essais randomisés qui ont évalué le bénéfice cardiovasculaire d'un régime pauvre en graisses basé sur « les nutriments » (Mozaffarian

2016), l'étude Women's Health Initiative (WHI) et un régime basé sur une approche globale, un régime de type « méditerranéen », l'étude PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), par rapport à un régime standard. Les régimes méditerranéens semblent confirmer le bénéfice réel à long terme de ces régimes à approches globales sur la survenue et la mortalité des MCV, mais aussi du diabète, de l'HTA et de l'obésité (Estruch *et al.* 2013;Howard *et al.* 2006) contrairement aux régimes basés sur la limitation de nutriments isolés. Le régime méditerranéen est caractérisé par une consommation importante de produits issus des végétaux (fruits, légumes, légumineuse, céréales complètes, noix et huile d'olive), de poisson, une consommation faible à modérée de produits laitiers, et une consommation faible de viandes et produits animaux et de produits raffinés transformés. Une consommation modérée et régulière de vin caractérise également le régime méditerranéen. Diverses adaptations au premier score méditerranéen, le Mediterranean Diet Score (MDS), proposé initialement par Trichopoulou (Trichopoulou *et al.* 1995a) ont été développées par la suite, car toutes les régions du monde ne peuvent bénéficier d'un régime méditerranéen identique (Mila-Villaruel *et al.* 2011).

Le régime DASH, riche en fruits et légumes et pauvre en matières grasses saturées et produits raffinés, a été initialement développé avec l'objectif spécifique de diminuer la pression artérielle dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire. Ce régime a ensuite été étudié pour ses bénéfices outre l'HTA artérielle. Le DASH diet score (Fung *et al.* 2008) est un score qui mesure l'adéquation au régime DASH, composé également d'une importante consommation de produits végétaux (riches en potassium), d'une limitation des produits riches en sel (pour diminuer l'HTA) et de protéines animales et une consommation modérée de produits laitiers. Ce score a été significativement associé, non seulement à une diminution du risque d'HTA, mais aussi des maladies cardiovasculaires et du diabète, en abaissant notamment la pression sanguine et le niveau de cholestérol LDL (Alles *et al.* 2012;Appel *et al.* 1997;Bhupathiraju and Tucker 2011;Dauchet *et al.* 2007;Fung *et al.* 2008;Lelong *et al.* 2016;Liese *et al.* 2011;Liese *et al.* 2009;Sacks *et al.* 2001).



**Figure 10 : Figure illustrant les résultats de deux grands essais contrôlés randomisés WHI (en haut) et PREDIMED (en bas). CHD indique une maladie coronarienne ; CI, intervalle de confiance ; HR, hasard ratio ; MI, infarctus du myocarde ; CHD ; maladie cardiovasculaire, adapté de Mozaffarian et al. (Mozaffarian 2016).**

Récemment, une variation « plus riche en matières grasses » du DASH diet score a été proposée, le Higher-Fat DASH Diet (HF-DASH), en remplaçant notamment les matières grasses des produits laitiers par plus d'huiles végétales. Le régime HF-DASH a abaissé la tension artérielle dans la même mesure que le régime DASH mais a également réduit les concentrations plasmatiques de triglycérides et de VLDL (lipoprotéines de très basse densité) sans augmenter significativement le cholestérol LDL (Chiu *et al.* 2016). Le régime DASH (et notamment DASH modifié) est donc très proche d'un régime méditerranéen, avec en plus la limitation d'un nutriment spécifique, lié à l'hypertension, le sel.

1. Nutriments et aliments impliqués dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires : facteurs nutritionnels protecteurs et délétères pour la santé cardiovasculaire

Divers facteurs nutritionnels sont impliqués dans le développement de l'athérosclérose et des MCV avec un niveau de preuve convainquant. Il s'agit des lipides, des glucides, des fibres alimentaires, des protéines, de minéraux, de vitamines et peut-être de composés antioxydants. Parmi ces facteurs nutritionnels, les acides gras qui constituent les lipides alimentaires ont été très étudiés. Les acides gras sont classés en acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI).

Les aliments et nutriments impliqués dans la diminution ou l'augmentation du risque de MCV, pour lesquels un niveau de preuve convaincant a été constaté sont listés dans le **Tableau 4**, d'après une méta-analyse d'études de cohortes prospectives et une revue récente de la littérature du même auteur (Mozaffarian 2016;Mozaffarian *et al.* 2011).

**Tableau 4 : Facteurs alimentaires et nutritionnels, d'après les résultats de méta-analyses récentes sur données de cohortes prospectives, adapté de Mozaffarian *et al.* (Mozaffarian 2016;Mozaffarian *et al.* 2011).**

Aliment/Nutriment	Indicateur	RR relatif associé et IC à 95%	Méta-analyse
Fruits	Maladies coronariennes	0,94 ( 0,91 - 0,98 )	** (Gan <i>et al.</i> 2015)
Légumes	Maladies coronariennes	0,95 ( 0,92 - 0,98 )	** (Gan <i>et al.</i> 2015)
Noix et oléagineux	maladies coronariennes	0,78 ( 0,67 - 0,92 )	** (Afshin <i>et al.</i> 2014)
Acides Gras MonoinSaturés	Maladies coronariennes	1,06 ( 0,97 - 1,17 )	** (Chowdhury <i>et al.</i> 2014)
Légumineuses	Maladies coronariennes	0,86 ( 0,78 - 0,94 )	** (Afshin <i>et al.</i> 2014)
Céréales complètes	Maladies coronariennes	0,78 ( 0,71 - 0,86 )	** (Tang <i>et al.</i> 2015)
Noix et oléagineux	Mortalité Maladies coronariennes	0,76 ( 0,69 - 0,84 )	** (Afshin <i>et al.</i> 2014)
Poisson	Mortalité Maladies coronariennes	0,79 ( 0,67 - 0,92 )	** (Zheng <i>et al.</i> 2012)
Café	MCV total	0,89 ( 0,85 - 0,93 )	** (Ding <i>et al.</i> 2014a)
Thé	Maladies coronariennes	0,90 ( 0,81 - 0,996 )	** (Zhang <i>et al.</i> 2015)
Fibres totales	Maladies coronariennes	0,93 ( 0,91 - 0,96 )	** (Wu <i>et al.</i> 2015)
Fibres des céréales	Maladies coronariennes	0,92 ( 0,85 - 0,99 )	** (Wu <i>et al.</i> 2015)
Oméga-6	Maladies coronariennes	0,90 ( 0,85 - 0,94 )	** (Farvid <i>et al.</i> 2014)
Oméga-3 (produits de la mer)	Maladies coronariennes	0,87 ( 0,78 - 0,97 )	** (Chowdhury <i>et al.</i> 2014)
Oméga-3 (produits de la mer)	Mortalité maladies coronariennes	0,64 ( 0,50 - 0,80 )	** (Mozaffarian <i>et al.</i> 2006)
Charcuteries	Mortalité Maladies coronariennes	1,24 ( 1,09 - 1,40 )	** (Abete <i>et al.</i> 2014)
Acides gras trans	Maladies coronariennes	1,32 ( 1,10 - 1,54 )	** (Mente <i>et al.</i> 2009)
Acides gras trans	Maladies coronariennes	1,23 ( 1,11 - 1,37 )	** (Mozaffarian <i>et al.</i> 2006)
Charge glycémique	Maladies coronariennes	1,23 ( 1,06 - 1,42 )	** (Mirrahimi <i>et al.</i> 2014)
Glucides totaux	Maladies coronariennes	1,07 ( 1,01 - 1,14 )	** (Jakobsen <i>et al.</i> 2009)
Sodium	Mortalité MCV total	1,34 ( 1,19 - 1,51 )	** (Li <i>et al.</i> 2012)
Volaille/Lapin	Maladies coronariennes	1,00 ( 0,87 - 1,15 )	(Abete <i>et al.</i> 2014)
Produits Laitiers	Maladies coronariennes	0,94 ( 0,82 - 1,07 )	(Qin <i>et al.</i> 2015)
Lait	Maladies coronariennes	1,00 ( 0,96 - 1,04 )	(Soedamah-Muthu <i>et al.</i> 2011)
Beurre	Maladies coronariennes	1,02 ( 0,88 - 1,20 )	(Qin <i>et al.</i> 2015)



Acides Gras Saturés	Maladies coronariennes	1,03	( 0,98 - 1,07 )	(Chowdhury <i>et al.</i> 2014)
Fromages	Maladies coronariennes	0,84	( 0,71 - 1,00 )	(Qin <i>et al.</i> 2015)
Yaourts	Maladies coronariennes	1,06	( 0,90 - 1,34 )	(Qin <i>et al.</i> 2015)
Œufs	Maladies coronariennes	0,99	( 0,85 - 1,15 )	(Rong <i>et al.</i> 2013)
Boissons sucrées	Maladies coronariennes	1,17	( 1,10 - 1,24 )	(Xi <i>et al.</i> 2015)
Index glycémique	Maladies coronariennes	1,07	( 0,96 - 1,21 )	(Jakobsen <i>et al.</i> 2009)
Fibres des végétaux	Maladies coronariennes	0,95	( 0,89 - 1,01 )	(Wu <i>et al.</i> 2015)
Lipides totaux	Maladies coronariennes	0,99	( 0,88 - 1,09 )	(Mente <i>et al.</i> 2009)
Acides Gras Monoinsaturés	Maladies coronariennes	1,06	( 0,97 - 1,17 )	(Chowdhury <i>et al.</i> 2014)
Acides Gras Polyinsaturés	Maladies coronariennes	Ne	Ne Ne	
Oméga-3 (végétaux)	Maladies coronariennes	0,94	( 0,85 - 1,04 )	(Pan <i>et al.</i> 2012)
Potassium	Maladies coronariennes	0,92	( 0,81 - 1,04 )	(D'Elia <i>et al.</i> 2011)
Viandes rouges	Mortalité Maladies coronariennes	1,12	( 0,95 - 1,33 )	(Abete <i>et al.</i> 2014)
<b>Fruits</b>	AVC	0,82	( 0,75 - 0,91 )	** (Hu <i>et al.</i> 2014b)
<b>Légumes</b>	AVC	0,94	( 0,90 - 0,99 )	** (Hu <i>et al.</i> 2014b)
<b>Poisson</b>	AVC	0,88	( 0,81 - 0,96 )	** (Chowdhury <i>et al.</i> 2012)
<b>Fromages</b>	AVC	0,94	( 0,89 - 0,995 )	** (Hu <i>et al.</i> 2014a)
<b>Produits Laitiers</b>	AVC	0,88	( 0,82 - 0,94 )	** (Hu <i>et al.</i> 2014a)
<b>Potassium</b>	AVC	0,79	( 0,68 - 0,90 )	** (D'Elia <i>et al.</i> 2011)
<b>Viandes rouges</b>	AVC	1,13	( 1,03 - 1,23 )	** (Chen <i>et al.</i> 2013)
<b>Charcuteries</b>	AVC	1,11	( 1,02 - 1,20 )	** (Chen <i>et al.</i> 2013)
<b>Charge glycémique</b>	AVC	1,19	( 1,05 - 1,36 )	** (Cai <i>et al.</i> 2015)
<b>Sodium</b>	AVC	1,12	( 1,06 - 1,19 )	** (Poggio <i>et al.</i> 2015)
Légumineuses	AVC	0,98	( 0,84 - 1,14 )	(Afshin <i>et al.</i> 2014)
Céréales complètes	AVC	0,83	( 0,68 - 1,14 )	(Mellen <i>et al.</i> 2008)
Index glycémique	AVC	1,10	( 0,99 - 1,21 )	(Cai <i>et al.</i> 2015)
Acides Gras Saturés	AVC	0,81	( 0,62 - 1,05 )	(Siri-Tarino <i>et al.</i> 2010)
Acides Gras MonoInsaturés	AVC	0,83	( 0,71 - 0,97 )	(Schwingshackl and Hoffmann 2014)
Acides Gras polyinsaturés	AVC	Ne	( Ne Ne )	
Lait	AVC	0,91	( 0,82 - 1,01 )	(Hu <i>et al.</i> 2014a)
Beurre	AVC	0,95	( 0,85 - 1,07 )	(Hu <i>et al.</i> 2014a)
Œufs	AVC	0,91	( 0,81 - 1,02 )	(Rong <i>et al.</i> 2013)
Glucides totaux	AVC	1,12	( 0,93 - 1,35 )	(Jakobsen <i>et al.</i> 2009)
Lipides totaux	AVC	1,01	( 0,90 - 1,13 )	(Hooper <i>et al.</i> 2012)
Oméga-3(végétaux)	AVC	0,96	( 0,78 - 1,17 )	(Pan <i>et al.</i> 2012)
Oméga-3(produits de la mer)	AVC	0,90	( 0,81 - 1,01 )	(Larsson <i>et al.</i> 2012)

Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral ; MCV, maladies cardiovasculaires ; Ne, Non évalué

**\*\*aliments ou nutriments significativement (niveau de preuve élevé) protecteurs**

**\*\*aliments ou nutriments significativement (niveau de preuve élevé) délétères**

Les principaux nutriments pour lesquels une association indépendante avec le risque de MCV a été observée avec un niveau de preuve convaincant sont donc les fibres, les familles d'acides gras, les glucides totaux, le sodium et le potassium.

En effet, de récentes synthèses de la littérature, ont mis en évidence un niveau de preuve convaincant quant au rôle protecteur de la consommation de fibres sur le risque de MCV (Kim and Je 2016;Overby *et al.* 2013). Une hypothèse mécanistique sous-jacente repose sur l'effet de la consommation de fibres sur l'insulinémie et la glycémie post-prandiale, la charge glycémique étant significativement associée au risque de MCV. En outre, les fibres présentent des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient contribuer à leur effet protecteur vis-à-vis du risque cardiovasculaire (Ma *et al.* 2008a).

Il a été observé avec un niveau de preuve convaincant que les lipides totaux n'ont pas d'effet sur le risque de MCV, alors que les acides gras *trans* sont associés à un risque accru. Bien que certaines études épidémiologiques et mécanistiques suggèrent un effet athérogénique des acides gras *trans* en reportant notamment des associations positives entre apports en acides gras *trans* et taux de triglycérides et de C-LDL, dysfonction endothéliale, marqueurs de l'inflammation et négative avec le C-HDL, le niveau de preuve est aujourd'hui encore trop faible et certains acides gras *trans*, notamment laitiers, auraient au contraire des effets bénéfiques (Ganguly and Pierce 2012). La substitution des acides gras saturés ou des glucides par des acides gras insaturés (mono insaturés et poly insaturés) semble avoir un effet bénéfique (Mozaffarian *et al.* 2011;Mozaffarian *et al.* 2010).

La consommation de sodium est également associée, avec un niveau de preuve avéré au risque de MCV (Li *et al.* 2012;Poggio *et al.* 2015). La consommation de sodium est associée à l'augmentation de l'HTA est représentée le nutriment le plus impliqué dans le risque d'AVC. Le potassium est lui inversement associé au risque de MCV. En effet, il a été montré dans essais randomisés que le potassium, abaissait la pression artérielle, avec des effets plus forts parmi les personnes hypertendues et quand l'apport en sodium était élevé.

Parmi, les aliments associés à une diminution du risque de MCV, on retrouve principalement les aliments qui constituent le régime DASH ou méditerranéen : les fruits et légumes, les noix et oléagineux, légumineuses, poisson et céréales complètes. De plus, Dauchet *et al.* (Dauchet *et al.* 2006) ont publié une méta-analyse des études de cohorte montrant que le risque coronarien diminuait de 4% pour chaque portion additionnelle par jour de fruits et légumes consommé et de 7% pour la consommation de fruits. A noter également, que la consommation de produits laitiers, y compris de fromage, n'a montré aucune association significative avec les maladies coronariennes, mais une association significative sur la baisse du risque d'AVC.



Les consommations de thé vert et de café semblent également associées à un moindre risque de maladie coronarienne et d'AVC (Arab *et al.* 2009;Ding *et al.* 2014b;Wu *et al.* 2009;Zhang *et al.* 2015). Ceci pourrait être associé à leurs teneurs en polyphénols qui ont des propriétés antioxydantes et pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du développement de l'athérosclérose en diminuant notamment l'oxydation des particules de LDL (Hankey 2012). Cependant la présence de caféine, qui a des effets hypertenseurs, peut moduler cet effet et nous traiterons en détail les polyphénols par la suite.

Enfin, les seuls aliments ayant montré une association indépendante augmentant le risque de MCV avec un niveau de preuve convainquant, selon cette revue de la littérature, sont les viandes rouges et les charcuteries. Par ailleurs, la consommation de ces aliments est considérée aujourd'hui par l'OMS l'Institut National du Cancer comme néfastes pour les cancers colorectaux également. L'ANSES a d'ailleurs publié récemment son rapport d'expertise concernant l'actualisation des recommandations nutritionnelles (ANSES 2016) et des discussions sont en cours pour que la consommation de légumineuses soit davantage encouragée, et celle de viandes rouges et charcuteries, limitée.

## 2. Typologies et scores alimentaires

Le développement de scores « d'approche globale » permettant de caractériser la qualité globale de l'alimentation (Hu 2002b;Waijers *et al.* 2007) a considérablement amélioré la capacité à évaluer l'impact global des recommandations nutritionnelles sur la santé. Des profils « a posteriori » et des scores « a priori » prenant en compte les corrélations existantes entre les différentes composantes du régime alimentaire ont été développés afin de surmonter les limites liées aux approches s'intéressant uniquement à des groupes d'aliments ou de nutriments (Hu 2002b;Moeller *et al.* 2007). Les différents types de scores existants dépendent fortement de l'objectif visé.

Les scores « a priori » reposent sur les connaissances scientifiques établies des relations entre les facteurs nutritionnels en lien avec les MCV. Des scores de qualité, de diversité, de modération relative d'aliments ou nutriments protecteurs ou délétères ou encore d'adéquation à des recommandations nutritionnelles permettent de considérer l'alimentation dans sa globalité. Les scores « a posteriori » reposent sur des techniques d'analyses statistiques multidimensionnelles de réduction de dimension permettant de définir empiriquement des typologies ou « patterns alimentaires ».

Outre les scores a priori DASH et de « régimes méditerranéens », précédemment cités, de nombreux scores ont été proposés dans la littérature, comme le Diet Quality Index (DQI) (Patterson *et al.* 1994), le Healthy Diet Indicator (HDI) (Huijbregts *et al.* 1997c), le Healthy

Eating Index (HEI) (Kennedy *et al.* 1995), le Alternate Healthy Eating Index (AHEI) (McCullough *et al.* 2002) ou et d'autres scores basés sur mesurant l'adéquation au régime méditerranéen comme le Mediterranean Diet Scale (MDS) ou le relative Mediterranean Diet Score (rMED) (Trichopoulou *et al.* 2003; Trichopoulou *et al.* 1995a) et le Mediterranean Style Dietary Pattern Score (MSDPS) (Rumawas *et al.* 2009). Ces scores ont généralement mis en évidence qu'une meilleure qualité nutritionnelle de l'alimentation était associée à un moindre risque de MCV (McCullough *et al.* 2000a; McCullough *et al.* 2000c; Waijers *et al.* 2007) ou à une moindre mortalité cardiovasculaire (Atkins *et al.* 2014; Buckland *et al.* 2009; Huijbregts *et al.* 1997b; Huijbregts *et al.* 1997c; Trichopoulou *et al.* 2003; Trichopoulou *et al.* 1995a; Waijers *et al.* 2007), dans des études épidémiologiques prospectives.

En France, un score a priori, le Programme National Nutrition Santé Guidelines Score (PNNS-GS) (Estaquio *et al.* 2009), mesure l'adéquation des consommations alimentaires d'un individu aux recommandations alimentaires et nutritionnelles officielles du Programme National Nutrition santé (PNNS). Ce score a précédemment montré sa capacité prédictive vis-à-vis du risque des MCV (Kesse-Guyot *et al.* 2011).

### **1. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS)**

L'objectif de santé publique visant à prévenir les maladies chroniques comme l'obésité, certains cancers, les MCV ou le diabète a conduit à l'élaboration du Programme National Nutrition Santé (PNNS) lancé en 2001 par le Ministère de la Santé (Chauliac *et al.* 2009). L'objectif du PNNS est d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un des déterminants majeurs, la nutrition. Les objectifs de santé à atteindre ont été définis sur trois périodes : 2001-2005, 2006-2010 et 2011-2015. Les neuf objectifs de santé publique définis par le PNNS 1 portent sur les consommations de fruits et légumes et d'alcool et les apports en lipides, glucides, calcium, l'activité physique et la sédentarité, et des indicateurs du statut nutritionnel : la corpulence, la pression artérielle systolique et la cholestérolémie. Par ailleurs, neuf objectifs spécifiques concernent des populations particulières (enfants et adolescents, femmes enceintes, personnes en situation de précarité et personnes âgées) (Hercberg *et al.* 2008). Actuellement, des discussions sont en cours au sein du HCSP pour évaluer à nouveau ces repères et les faire évoluer en s'appuyant sur le socle scientifique récemment publié par l'ANSES (ANSES 2016). Le HCSP devrait publier son rapport d'expertise proposant de nouvelles recommandations dans le courant premier trimestre 2017.

Différentes actions ont été mises en place (Chauliac and Hercberg 2012), s'appuyant notamment sur l'élaboration et la diffusion de recommandations nutritionnelles (via des guides alimentaires et des messages publicitaires) destinées au grand public et visant « à construire

notre santé autour d'une alimentation adaptée et d'une activité physique régulière ». Ces recommandations, sous la forme de « repères », sont présentées en **annexe 7**.

## **2. Score d'adéquation aux recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS-GS)**

Dans le cadre de l'approche globale de l'alimentation, un score mesurant l'adéquation aux recommandations du PNNS, le PNNS Guideline Score (PNNS-GS) a été élaboré par les équipes de chercheurs de l'EREN et de l'Equipe de Surveillance en Epidémiologie Nutritionnelle (ESEN, INVS/Université Paris 13). Ce score inclut 13 composantes correspondant aux différentes recommandations du PNNS. Les composantes « Fruits et légumes », « Féculents », « Féculents complets », « Lait et produits laitiers », « Viande, Œufs, Poisson », « Poisson et produits de la mer », ainsi que la composante « Activité physique » correspondent à des recommandations d'adéquation. Les composantes sur les matières grasses, les sucres ajoutés, le sel, l'alcool et les sodas se réfèrent à des recommandations de modération de consommation. Il comporte des bonus (activité physique, sel et consommation de fruits et légumes) et des pénalités (sel, produits sucrés) pour un total maximum de 15 points.

Enfin, un système de pénalité a été mis en place pour tenir compte du fait que les scores d'adéquation sont souvent corrélés à l'apport énergétique (Waijers *et al.* 2007). Pour cela, une comparaison de l'apport énergétique total aux besoins a été réalisée. Ainsi, les sujets « sur-consommateurs », c'est-à-dire présentant des apports supérieurs d'au moins 5% à leurs besoins énergétiques, ont vu leur score pénalisé d'autant. Les composantes et le calcul du score sont décrits également en **annexe 7**. Ce score a été validé sur un échantillon de la cohorte SU.VI.MAX (Estaquio *et al.* 2009). Dans cet échantillon, le score était positivement associé à un apport en micronutriments bénéfiques comme les folates, la vitamine C, le bêta carotène, le calcium, magnésium, potassium, fer et négativement associé à l'apport énergétique, l'apport en cholestérol et en sucres simples ajoutés. Ce score représente donc un bon indicateur de l'adéquation à une alimentation favorable à la santé.

Toutefois, il existe une variabilité nutritionnelle très importante au sein même des aliments et des groupes alimentaires sur lesquels sont basés ces scores d'adéquations aux recommandations. Ces derniers ne permettent pas de discriminer les aliments entre eux au sein d'un même groupe. Ainsi, il est apparu, dans une perspective de recherche, mais également de prévention, que discriminer et comparer la qualité nutritionnelle des aliments, à partir des ingrédients et des nutriments qu'ils contiennent pouvait être complémentaire et

améliorer la caractérisation du régime. Cela pourrait être utile en prévention nutritionnelle pour aider les consommateurs à s'orienter vers des choix alimentaires éclairés et meilleurs pour leur santé ainsi que pour inciter les opérateurs économiques à une amélioration de la qualité nutritionnelle de leurs produits et de valoriser les innovations et les reformulations (Hercberg, 2013).

### **3. Nouveaux scores nutritionnels basés sur des systèmes de profilage de la qualité nutritionnelle des aliments – mise au point sur le score proposé par la Food Standard Agency (FSA-NPS)**

#### 1. Score FSA-NPS et logo coloriel : contexte

En janvier 2014 le Pr Serge Hercberg a remis à la Ministre de la Santé, à sa demande, un rapport proposant de nouvelles mesures ayant pour but de « donner un nouvel élan à la politique nutritionnelle française dans les champs de la prévention » (Hercberg, 2013). Parmi les 15 mesures proposées, l'une visait spécifiquement à favoriser l'information du consommateur sur la qualité nutritionnelle des aliments par l'affichage sur la face avant des emballages d'un système d'information nutritionnelle complémentaire simple, intuitif et compréhensible par tous. Sur la base des travaux scientifiques existants et des expériences développées dans certains pays a été proposé un logo coloriel à 5 couleurs (du vert au rouge) s'appuyant sur le calcul d'un score synthétisant la qualité nutritionnelle globale de l'aliment (présenté en **Figure 11**)



**Figure 11 : Proposition initiale du logo 5C issu du rapport Hercberg (Hercberg 2013) à gauche et évolution en logo Nutriscore, proposée par l'INPES.**

La mise en place d'une signalétique nutritionnelle à 5 couleurs baptisée logo 5C ou aujourd'hui Nutriscore (suite à l'évolution graphique) (vert-jaune-orange-rose-fuschia et rouge) sur la face avant des emballages des aliments a donc été proposée en France afin d'aider les consommateurs à évaluer et comparer la qualité nutritionnelle globale des aliments au moment de leur acte d'achat. La deuxième vocation d'une telle signalétique est de stimuler les

industriels à améliorer la composition nutritionnelle de leurs produits pour être mieux positionnés sur le système coloriel graduel.

Parallèlement à l'adoption par les différents gouvernements de logos en face avant au niveau national, la recherche scientifique a progressé pour analyser l'impact des différents logos sur les comportements d'achats. La recherche a permis de donner un cadre théorique à l'effet des logos sur les comportements alimentaires, établissant les éléments participant à leur usage dans la population au moment de l'achat, et a permis d'éclairer les critères associés au meilleur impact chez le consommateur, et selon les populations ciblées. Les rapports et études disponibles soulignent l'importance de l'utilisation de systèmes graphiques simples et globaux (plutôt que par nutriment), de couleurs à sémantique forte (comprenant le vert et le rouge) et leur apposition sur l'ensemble des produits alimentaires (par opposition aux logos présentés uniquement sur les meilleurs produits) (Bialkova and van Trijp 2010; Campos *et al.* 2011; Feunekes *et al.* 2008; Grunert and Wills 2007; Van Kleef and Dagevos 2015). Par ailleurs, il a été avancé que les algorithmes de classement sous-jacents les plus efficaces étaient les systèmes transversaux, classant les aliments selon des critères identiques quelle que soit la catégorie de produits concernée (ou pour simplement quelques catégories) (Scarborough *et al.* 2010; Scarborough *et al.* 2007). La proposition d'un logo coloriel à 5 couleurs figurant dans le rapport rendu à la Ministre des affaires sociales et de la santé en Janvier 2014 retient l'ensemble des critères soulignés dans la littérature : un logo simple, comprenant des couleurs à sémantique forte et apposé à l'ensemble des produits alimentaires. L'algorithme de classement des produits alimentaires sélectionné pour sous-tendre la signalétique est calculé de façon identique pour tous les groupes alimentaires. Des exceptions ont été formulées pour trois groupes alimentaires : boissons, matières grasses et fromages, afin de mieux correspondre aux objectifs de santé publique définis dans le cadre du PNNS. Un premier format était proposé, sous le nom de 5-Couleurs (5-C). Celui-ci comprend 5 classes de qualité nutritionnelle, allant du vert (associé à la lettre A) à l'orange foncé (associé à la lettre E). Les cinq classes ont été sélectionnées afin de garantir une haute visibilité à la variabilité de la qualité nutritionnelle entre les produits alimentaires, tout en maintenant un nombre limité de classes. Une classe intermédiaire centrale est maintenue afin d'éviter d'encourager la dichotomisation des produits alimentaires en « bons » et « mauvais ». Par ailleurs, une série d'études scientifiques a été mise en place, afin d'une part d'analyser l'algorithme de classement des aliments et d'autre part pour étudier l'impact du logo selon le cadre théorique rapporté dans la littérature.

## 2. L'algorithme de calcul à la base du logo 5 C

Le système 5C repose sur le calcul d'un score (mis au point initialement par la Food Standards Agency, FSA, au Royaume-Uni) qui prend en compte les éléments nutritionnels pertinents du point de vue de la santé publique et présents sur la déclaration nutritionnelle et la liste d'ingrédients en face arrière des emballages alimentaires (calories, sucres simples, acides gras saturés, sodium, fibres, protéines et pourcentage de fruits et légumes) pour aboutir à un indicateur unique de la qualité nutritionnelle globale des aliments. Ce score est actuellement utilisé au Royaume-Uni pour la régulation de la publicité destinée aux enfants (Rayner *et al.* 2009; Rayner *et al.* 2005). Il attribue à chaque produit alimentaire un score unique (de -15 pour les meilleurs produits à 40 pour les moins bons) en fonction de sa composition nutritionnelle en 7 éléments : énergie, sucres simples, acides gras saturés, sodium, protéines, fibres et pourcentage de fruits et légumes. L'algorithme ayant été développé dans un contexte alimentaire différent (UK), et ayant un objectif une dichotomisation des aliments (autorisés ou non à diffuser de la publicité sur les écrans aux heures de grande écoute par les enfants et sur les chaînes pour enfants), il était nécessaire d'évaluer sa transposabilité dans le contexte de l'étiquetage en face avant en France. Une évaluation du classement des aliments selon cet algorithme a été réalisée dans trois tables de composition différentes : la table de composition de l'étude NutriNet-Santé (comportant des aliments de composition 'générique' reflétant l'alimentation des français), la table de composition du site collaboratif Open Food Facts (recueillant des informations sur la composition nutritionnelle des produits alimentaires vendus en France) et une table de composition des céréales du petit déjeuner actuellement en vente en France (Julia *et al.* 2015b; Julia *et al.* 2015d; Julia *et al.* 2015h; Julia *et al.* 2014d). Ces études ont montré la capacité de l'algorithme à classer les aliments de façon cohérente par rapport aux repères de consommation. Ils ont également montré qu'il permettait de visualiser directement la grande variabilité de qualité nutritionnelle observée au niveau des aliments. Certaines adaptations au score initial étaient nécessaires pour certains groupes alimentaires (boissons, matières grasses et fromages) afin de garantir une meilleure cohérence avec les recommandations nutritionnelles. Ces éléments ont été confirmés par une analyse indépendante de l'ANSES et du HCSP, qui ont permis d'établir les éléments de calcul et d'adaptation du score (ANSES 2015; Haut Conseil de la Santé Publique 2015). Le principe détaillé du calcul du score est présenté dans la section « méthodes », plus loin.

Par ailleurs, en dehors du classement des aliments, l'intérêt de santé publique d'un tel système peut être évalué par sa capacité à caractériser la qualité nutritionnelle de l'alimentation des individus, ainsi que son association prospective avec la santé. En effet, il est important de vérifier si les personnes consommant plutôt des aliments « verts / jaune », de bonne qualité nutritionnelle selon le score FSA-NPS, ont moins de risque de développer des pathologies



cardiovasculaires (et autres effets santé) que les personnes consommant largement des aliments ayant un score FSA-NPS moins favorable.

Dans cet objectif, un score de qualité nutritionnelle de l'alimentation a été développé au niveau de l'individu (et non plus de l'aliment), à partir du score FSA-NPS des aliments consommés par les individus (Julia *et al.* 2014a) pour caractériser leur comportement alimentaire. Ce score agrégé au niveau de l'individu a été calculé en tenant compte de l'énergie apportée par chacun des aliments consommés et de leur score FSA-NPS.

Ce score individuel, le score FSA-NPS DI (Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index) est ainsi calculé au niveau individuel comme une moyenne pondérée par l'énergie, de l'ensemble des scores FSA-NPS des aliments consommés par l'individu (Julia *et al.* 2014b), selon la formule suivante :

$$\text{FSA - NPS DI} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{FS}_i \text{E}_i}{\sum_{i=1}^n \text{E}_i},$$

où  $i$  représente un aliment ou une boisson consommé par l'individu,  $\text{FS}_i$  représente le score FSA-NPS associé à l'aliment/boisson  $i$ ,  $\text{E}_i$  représente l'énergie moyenne quotidienne apportée par cet aliment/boisson et  $n$  représente le nombre d'aliments/boissons différents consommés par l'individu et déclarés lors des enregistrements alimentaires de 24h. Le principe de l'élaboration du score de qualité nutritionnelle FSA-NPS DI au niveau de l'individu à partir du score FSA-NPS des aliments est résumé en **Figure 12**.



**Figure 12 : Elaboration du score de qualité nutritionnelle FSA-NPS DI au niveau de l'individu à partir du score FSA-NPS des aliments.**

Ce score FSA-NPS DI a été appliqué dans les cohortes NutriNet-Santé et SU.VI.MAX et dans l'étude ENNS (Deschamps *et al.* 2015; Julia *et al.* 2015e; Julia *et al.* 2014a) et les études réalisées ont montré que le score au niveau individuel était associé à la qualité nutritionnelle de l'alimentation. Par ailleurs, des études sur l'association prospective entre le score individuel et la santé ont été menées dans la cohorte SU.VI.MAX. Elles ont permis de montrer que le score individuel de qualité nutritionnel était associé à la survenue de maladies chroniques comme le MetS, l'obésité (chez les hommes) et la prise de poids, et les cancers (Donnenfeld *et al.* 2015; Julia *et al.* 2015a; Julia *et al.* 2015c).

Ainsi le score FSA-NPS DI, en tant que méthode d'approche globale de l'alimentation individuelle, tenant compte de la variabilité au sein d'une même catégorie d'aliments est une nouvelle approche complémentaire des approches plus spécifiques par nutriments isolés. Celles-ci portent un intérêt croissant pour des classes de composés bioactifs encore peu étudiés en épidémiologie prospective et prometteurs, comme les polyphénols.

#### **4. Les polyphénols et la santé cardiovasculaire**

##### **A. NATURE, CLASSIFICATION ET PROPRIETES DES POLYPHENOLS**

Les polyphénols sont un groupe complexe et très varié de substances naturelles d'origine végétale, qui résultent des métabolites secondaires des plantes, comportant une structure polyphénolique, caractérisée par la présence d'un ou plusieurs cycles aromatiques. Plus de 9000 polyphénols différents sont actuellement répertoriés et plusieurs centaines se retrouvent dans les plantes comestibles. Leur structure va de molécules simples comme l'acide phénolique aux composés hautement polymérisés comme les proanthocyanidines. Les polyphénols sont essentiels à la physiologie des plantes, jouant un rôle dans leur croissance, leur structure, leur défense vis-à-vis des attaques pathogènes, leur pigmentation, l'allélopathie, la pollinisation, et la protection vis-à-vis des rayons ultraviolets. De plus, les polyphénols confèrent des propriétés sensorielles et organoleptiques aux végétaux comme l'astringence, le sucré, l'acide ou l'amertume, une résistance à la chaleur, à l'oxygène, à la sécheresse, et dans une certaine mesure à l'acidité. Ces propriétés dépendent de leur structure chimique.

Dans la nature, les polyphénols existent principalement sous forme conjuguée, avec un ou plusieurs résidus glucidiques attachés au groupement hydroxyle. La conjugaison accroît la polarité des molécules, propriété nécessaire pour faciliter leur stockage dans les vacuoles cellulaires. Le résidu glucidique le plus fréquent est le glucose. Ces résidus peuvent être des monosaccharides, des disaccharides ou des oligosaccharides.

La diversité des polyphénols rend leur classification malaisée et il n'existe pas de classification officielle, elle varie selon les auteurs, les critères de classification dépendant des objectifs. Ces



critères sont principalement le nombre d'anneaux phénoliques qui les constituent et la structure des éléments qui lient ces anneaux phénoliques entre eux, notamment la présence de groupes fonctionnels tels qu'un groupement acide (COOH), alcool (OH), aldéhyde (CHO) ou cétone (CO), la méthylation, les alkylations et le degré de polymérisation des polyphénols. Nous retiendrons la classification en quatre familles principales, qui se décomposent en classes et sous-classes, comme utilisée par les auteurs de Phenol-Explorer®, qui se sont basés sur des ouvrages de référence, ou des bases de données en ligne sur la structure et la classification des composés chimiques ou phytochimiques (Chebi database 2016; Pubchem database 2016).

Selon cette classification, les polyphénols comportent quatre familles : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes et les stilbènes. Les flavonoïdes représentent la famille la plus nombreuse et la plus étudiée (plus de 5000 polyphénols répertoriés dans la nature). Le **Tableau 5** résume la classification des polyphénols, ainsi que les principales sources d'aliments associés à ces catégories ou fréquemment étudiées dans la littérature, catégories pour lesquelles nous avons des données de composition dans Phenol-Explorer® et qui nous ont servies dans nos recherches, sans toutefois que cette classification soit exhaustive. Le tableau présente également les principaux aliments riches en polyphénols par source, cités dans la littérature, non forcément représentative des contributeurs majeurs à l'alimentation humaine et mondiale.

Par la suite, dans cette thèse, nous nous intéresserons aux familles, classes ou sous-classes de polyphénols et nous utiliserons par conséquent le terme de « sous-types » de polyphénols, englobant les trois notions.

**Tableau 5 : Classification des polyphénols, exemples de polyphénols individuels et sources d'aliments fréquemment cités dans la littérature, d'après Phenol-Explorer®.**

<i>Famille de polyphénols</i>	<i>Classe de polyphénols</i>	<i>Sous-Classe</i>	<i>Exemples de Polyphénols individuels</i>	<i>Aliments riches en polyphénols répertoriés dans littérature</i>	
FLAVONOÏDES	Anthocyanines		Cyanidine Delphinidine Malvidine Pelargonidine Peonidine Petunidine	Baies et autres fruits colorés : fruits rouges, myrtilles, cassis, canneberges, bleuets, raisin rouge et noir, cerises.	
	Chalcones		Xanthohumol	Bière	
	Dihydrochalcones		Phlorétine	Pommes	
	Flavanols	Catéchines		Catéchine	Cacao, chocolat, thé, fruits
		Théaflavines		Epicatéchine	Thé
		Proanthocyanidines		Epigallocatechine gallate	Cacao, chocolat, vin rouge, pommes, prunes
	Flavanones		Hesperetine Naringenine Naringine	Agrumes et jus de fruits	
	Flavones		Apigenine Tangeritine Luteoline	Persil, céleri, thym, piment	
Flavonols		Quercetine Kaempferol Luteoline Myricetine	Chou rouge, Oignon jaune, Cerise, Tomate, Brocoli, Myrtille, Abricot, Pomme, Raisin noir, Thé vert et noir		
Isoflavones		Daidzéine Genistéine Glycitéine	Soja, aliments à base de soja, légumineuses		
ACIDES PHENOLIQUES	Acides Hydroxybenzoïques		Acide Gallique Acide hydroxybenzoïque	Mûre, framboise, fraise, cassis	
	Acides Hydroxycinnamiques		Acide Caffeique Acide Ferulique Acide Chlorogénique Acide Coumarique	Pommes, Prunes, Tomate, Raisins, Blé, Mangues	
	Autres acides phénoliques		Acide homovanillique	Thé, olives, divers	
STILBENES			Resveratrol	Raisin, vin, cacahuètes, grenade, arachide.	
LIGNANES			Matairesinol Enterodiol Enterolactone	Graines de lin, lentilles, ail, asperges, carottes, poires, pruneaux.	
AUTRES POLYPHENOLS			Tyrosol Hydroxytyrosol	Huile d'olive, vin rouge, vin blanc, bière, etc.	

## **B. LES POLYPHENOLS DANS L'ALIMENTATION HUMAINE : SOURCES ET APPORTS ESTIMES**

### *a Sources de polyphénols dans l'alimentation humaine*

Les fruits, les légumes, le thé, le chocolat, le café, le vin, les boissons à base de jus de fruits et les céréales constituent les principales sources de polyphénols. Certains polyphénols sont spécifiques à certains aliments (les flavanones dans les agrumes, les isoflavones dans le soja, la phloridzine dans les pommes) tandis que d'autres polyphénols, comme la quercétine, sont davantage ubiquitaires.

La contribution des sources alimentaires aux apports en polyphénols varie en fonction du type d'alimentation (ex : riche en vin en France, riche en thé en Asie, pauvre en vin en Afrique, etc.), des habitudes alimentaires (ex : peler les pommes ou pas avant de les consommer), de la région géographique, de la variété botanique des aliments consommés, de la teneur en polyphénols en fonction de l'exposition des plantes au soleil ou encore des habitudes de stockage ou de préparation des aliments.

### *b Apports journaliers en polyphénols estimés totaux et par sous-types*

Les diversités structurelles des polyphénols contenues dans l'alimentation ne sont pas limitées aux différences dans la structure du squelette de carbone et dans l'état d'oxydation des parties hétérocycliques des molécules. Une variabilité supplémentaire résulte des possibilités d'hydroxylation des anneaux phénoliques, de glycosylation ou d'acylation des acides phénoliques et par l'existence des stéréo-isomères entre autres. La diversité à la fois structurelle et biologique des polyphénols rend leur quantification dans les aliments difficile, ce d'autant plus qu'ils partagent un pouvoir antioxydant avec d'autres substances contenues dans les aliments riches en polyphénols (la vitamine C par exemple) (Manach *et al.* 2004).

La première estimation des apports journaliers en polyphénols date de 1976, établie par Kühnau *et al.* (Kuhnau 1976b) et estimée à 1 g par jour au sein de la population Américaine, alors que les méthodes de quantification des polyphénols dans l'alimentation étaient peu précises. Des méthodes de dosage acceptables ont été développées autour des années 1990, et perfectionnées autour des années 2000. Cependant, la plupart des estimations, vers ces années là, était probablement biaisée dans la mesure où ces estimations étaient déterminées au sein de sous-groupes spécifiques de populations dans le cadre de l'étude de la relation entre les polyphénols et la santé. De plus, ces estimations concernaient principalement les apports en sous-classes des flavonoïdes uniquement. En plus des flavonoïdes, les acides

phénoliques contribuent certainement significativement aux apports journaliers en polyphénols. Or, les données sur leur consommation étaient jusqu'ici rarement prises en compte. De plus, les comparaisons des apports estimés concernant les sous-types de polyphénols étaient difficilement comparables car ils dépendent fortement de la disponibilité des valeurs dosées pour les aliments dans les tables de composition (valeurs manquantes importantes pour certains sous-types). Aussi, les estimations de l'apport total en polyphénols étaient couramment basées sur la méthode de dosage spectrophotométrique de Folin-Ciocalteu, une méthode couramment utilisée pour l'apport en polyphénols total, mais qui surestime les apports car elle n'est pas spécifique des polyphénols, mais mesure également d'autres antioxydants contenus dans les végétaux.

Actuellement, les données estimant la consommation alimentaire en flavonoïdes au sein des populations industrialisées sont les plus nombreuses. L'absorption quotidienne de flavonols a été estimée à quelques dizaines de milligrammes, tandis que la consommation de flavones a été souvent rapportée comme étant inférieure à 1 mg. En Finlande, les quantités consommées de flavonols et flavones ont généralement été rapportées comme étant inférieures en comparaison aux apports estimés en Europe et aux États-Unis. Les études évaluant les apports de flavanones ont rapporté une prise de 20 mg en Finlande (Knekt *et al.* 2002) et 58 mg en Grèce (Lagiou *et al.* 2004). Peu d'estimations ont été réalisées pour les monomères de catéchines (flavan-3-ols), dont la consommation a été estimée à 72 mg aux Pays-Bas (Arts *et al.* 2001a) , 25 mg aux États-Unis (Arts *et al.* 2001b) et 11 mg en Grèce (Lagiou *et al.* 2004).

Seules quelques estimations pour les anthocyanidines sont disponibles, mais du fait de leur présence en concentrations élevées dans plusieurs aliments communément consommés, la dose journalière pourrait être de l'ordre de centaines de milligrammes (Manach *et al.* 2004). De même, quelques estimations de la consommation en proanthocyanidines sont disponibles, de l'ordre de centaines de milligrammes par jour (Gu *et al.* 2004). L'apport en acides phénoliques est fortement dépendant de la consommation de café. Le café est riche en acides phénoliques (~ 100 mg / dl), et donc parmi les buveurs de café la dose journalière peut facilement atteindre plusieurs centaines de milligrammes. L'apport en théaflavines est également très dépendant de la consommation de thé et peut ainsi varier considérablement selon les habitudes du pays ou les sous-groupes considérés.

En résumé, des estimations fiables de l'apport de nombreux polyphénols faisaient encore défaut, mais la proposition initiale de la dose totale de polyphénols ingérée par jour de 1g en 1976 pourrait s'avérer assez juste (Kuhnau 1976a). Une évaluation approfondie des sources et apports n'est possible que lorsque les données sur la composition des aliments et des estimations sur la consommation sont complètes, ce qui soulève l'importance de la précision

des estimations (table de composition détaillée des aliments, enregistrements de 24h et table de composition détaillée en polyphénols). Les flavonoïdes ont davantage été estimés en utilisant la table américaine de l'USDA (Bhagwat *et al.* 2015), contrairement aux autres sous-types de polyphénols pour lesquels il n'existait pas de table de composition détaillée avant Phenol-Explorer®.

Dans l'étude SU.VI.MAX, une estimation des polyphénols totaux et spécifiques a été rendue possible grâce à la table de composition Phenol-Explorer® (Rothwell *et al.* 2013). Les contributeurs majeurs ont pu être également définis a posteriori et sont présentés en **Tableau 6**. L'apport moyen en polyphénols totaux a été ainsi estimé à 1193 ± 510 mg par jour, en additionnant les polyphénols individuels, dosés par chromatographie (sauf pour les proanthocyanidines). Les contributeurs majeurs à cet apport étaient le café, le thé, les pommes et le vin rouge. Aussi, les flavonoïdes contribuaient à 40% de l'apport total en polyphénols (Perez-Jimenez *et al.* 2011a).

**Tableau 6 : Apports estimés des principales classes et sous-classes de polyphénols et principaux aliments contributeurs chez 4942 participants de la cohorte SU.VI.MAX, adapté de Perez-Jimenez *et al.* (Perez-Jimenez *et al.* 2011a).**

Sous-type de polyphénols	Total estimé moyen (mg/jour)	Principaux contributeurs à l'apport estimé
<i>Acides hydroxycinnamiques</i>	599 ± 426	Café (83), Pommes de terre (4), Pommes (2), Chicorée verte (2)
<i>Proanthocyanidines</i>	227 ± 162	Pommes (31), Produits issus du cacao (18), Vin rouge (12), Fraises (8)
<i>Catéchines</i>	99 ± 116	Thé (71%), Vin rouge (10), Pommes (6), Produits du cacao (5)
<i>Anthocyanines</i>	57 ± 47	Vin rouge (23), Cerises (23), Fraises (20), Raisin noir (6)
<i>Flavonols</i>	51 ± 28	Thé (49), Oignons (23), Epinards (13), Vin rouge (12)
<i>Acides hydroxybenzoïques</i>	41 ± 39	Thé (49), Vin rouge (15), Chicorée verte (9), Noix (8)
<i>Flavones</i>	33 ± 17	Produits issus de farine blanche raffinée (64), Produits issus de farine complète (20), Oranges (6), Jus d'orange (5)
<i>Flavanones</i>	26 ± 29	Oranges (50), Jus d'orange (44), Vin rouge (3), Jus de pamplemousse (2)
<i>Theaflavines</i>	12 ± 21	Thé (100%)
<i>Dihydroflavonols</i>	7 ± 9	Vin rouge (96), Vin blanc (2), Vin rosé (1)
<i>Autres polyphénols</i>	41 ± 20	Café (21), Produits issus de farine blanche raffinée (18), Produits issus de farine complète (16), Huile d'olive (14)
<i>Polyphénols totaux</i>	1193 ± 510	Café (44), Thé (9), pommes (6), Vin rouge (6)

D'autres études beaucoup plus récentes ayant également utilisé la table Phenol-Explorer® (Rothwell *et al.* 2013) ont estimé les apports totaux en polyphénols ou par sous-types dans différentes populations et font état du même constat, à savoir des variations d'estimations importantes, selon les populations concernées, les méthodes de recueil de l'alimentation, le pays d'étude, l'âge etc. (Burkholder-Cooley *et al.* 2016; Grosso *et al.* 2014; Ivey *et al.* 2015; Jun *et al.* 2016; Miranda *et al.* 2016; Molina-Montes *et al.* 2016; Nascimento-Souza *et al.*

2016;Tresserra-Rimbau *et al.* 2013;Vitale *et al.* 2016;Yahya *et al.* 2016;Zamora-Ros *et al.* 2010;Zamora-Ros *et al.* 2013b;Zamora-Ros *et al.* 2011a;Zamora-Ros *et al.* 2011b). Les estimations moyennes de consommation totales en polyphénols pouvaient varier par exemple de 500mg à plus de 1700mg.

### *c Effets des polyphénols sur la santé cardiovasculaire*

#### 1. Intérêt d'étudier les polyphénols en épidémiologie

Des études épidémiologiques ont apporté la preuve qu'une alimentation riche en aliments d'origine végétale jouait un rôle protecteur contre les MCV, mais aussi d'autres maladies chroniques comme les cancers et les neuropathies dégénératives. Les aliments d'origine végétale contiennent des fibres, des vitamines, des phytostérols, des composés sulfurés, des caroténoïdes, des acides organiques qui ont démontré leurs effets bénéfiques sur la santé, mais aussi une large variété de polyphénols. Bien que les effets des polyphénols aient largement été étudiés *in vitro*, ces études sont récentes et le niveau de preuve concernant leurs effets protecteurs sur la santé cardiovasculaire manque d'homogénéité et les forces des associations ne sont pas toujours très robustes et/ou cohérentes. Aussi les comparaisons entre les études épidémiologiques étaient limitées en raison de l'absence d'harmonisation des tables de compositions alimentaires en polyphénols comparables et complètes entre les pays.

Des études épidémiologiques ont exploré la relation entre l'apport en polyphénols et le risque de MCV. Aussi, quelques études d'intervention ont permis d'éclairer les mécanismes par lesquels les polyphénols pourraient avoir un effet protecteur sur la santé cardiovasculaire. Les mécanismes par lesquels les polyphénols pourraient réduire le risque de MCV ne sont actuellement pas complètement élucidés mais leurs propriétés antioxydantes, vasodilatatrices, anti-thrombotiques et anti-inflammatoires ont été suggérées par de très nombreuses études *in vitro* et seraient les mécanismes par lesquels les polyphénols exerceraient principalement leurs effets protecteurs sur les MCV.

Cependant, ces études *in vitro*, sont limitées par leur interprétation et leur validité *in vivo*, notamment parce que les doses ingérées par l'alimentation sont très différentes, et que ces études ne tiennent pas compte de la biodisponibilité et du métabolisme *in vivo* de ces composés (Manach *et al.* 2005b;Williamson and Manach 2005).

*In vivo*, des études chez l'animal ont cependant montré qu'une supplémentation du régime pouvait améliorer le profil lipidique, augmenter la vasomotricité de l'endothélium, réduire la pression artérielle, réduire l'inflammation et le stress oxydant et ralentir le développement des lésions d'athérosclérose (Del *et al.* 2013).

## 2. Données mécanistiques et modes d'action possible des polyphénols sur la santé cardiovasculaire

### i. Effets antioxydants

L'hypothèse la plus populaire concernant les mécanismes de protection du risque cardiovasculaire par les polyphénols concerne leur capacité à agir comme de puissants antioxydants, piégeant les radicaux libres. Ils diminueraient le stress oxydatif et empêcheraient ainsi l'oxydation des LDL, pris en charge par les macrophages spumeux lors du développement de l'athérosclérose (Fuhrman and Aviram 2001a;Fuhrman and Aviram 2001b). Les polyphénols pourraient inhiber le stress oxydatif par :

- 1) Le piégeage des radicaux libres, en agissant comme agents réducteurs
- 2) La chélation des ions métalliques
- 3) L'épargne des autres antioxydants (par exemple le beta-carotène, les vitamines C et E)
- 4) La préservation de l'activité paraoxonase associée au HDL

Les propriétés antioxydantes des polyphénols seraient liées à leur composition chimique structurelle et dépendraient du nombre et de la disposition des groupes hydroxyles phénoliques (Bravo 1998;Heim *et al.* 2002;Rice-Evans 2001).

Un grand nombre de travaux a été publié sur les propriétés antioxydantes des polyphénols in vitro autour des années 2000. Ces publications portent essentiellement sur les monomères (catéchines) et polymères (proanthocyanidines) des flavanols. Des propriétés antioxydantes ont été montrées pour des composés purs (Henning *et al.* 2004;Ishikawa *et al.* 1997), ainsi que pour des aliments riches en flavanols, principalement le thé noir (Ishikawa *et al.* 1997;McAnlis *et al.* 1998), le thé vert (Ishikawa *et al.* 1997;Princen *et al.* 1998;Serafini *et al.* 1996;Van Het Hof *et al.* 1997), le vin rouge (Fuhrman and Aviram 2001b;Fuhrman *et al.* 2001) le cacao et le chocolat (Sanbongi *et al.* 1998;Vinson *et al.* 1999;Waterhouse *et al.* 1996). Par ailleurs, les flavonols, en particulier la quercétine, se sont révélés être efficaces in vitro comme antioxydants (Das and Ray 1988;Williamson *et al.* 2005). Les propriétés antioxydantes in vitro des polyphénols autres que les flavonoïdes, par exemple, les acides phénoliques, ont été beaucoup moins étudiées, mais la plupart des composés phénoliques sont considérés comme ayant une activité antioxydante (Rice-Evans 2001).



Les études chez l'animal ont fourni des preuves relativement fortes des effets antioxydants et cardioprotecteurs des polyphénols. Dans un grand nombre d'études, une supplémentation en polyphénols a empêché le stress oxydatif et atténué la progression de l'athérosclérose (Frei and Higdon 2003;Fuhrman *et al.* 2005;Ikeda *et al.* 2005;Kamada *et al.* 2005;Stocker and Keaney, Jr. 2004;Suzuki *et al.* 2005;Tijburg *et al.* 1997;Vinson *et al.* 2004;Waddington *et al.* 2004). Les effets bénéfiques sur le stress oxydatif ou l'athérosclérose ont principalement été retrouvés pour les diverses sources de monomères et polymères des flavanols : thé vert et thé noir (Suzuki *et al.* 2005;Tijburg *et al.* 1997;Vinson *et al.* 2004), vin rouge (Auger *et al.* 2005a;Auger *et al.* 2005b;Fuhrman *et al.* 2005;Stocker and O'Halloran 2004) et cacao (Kurosawa *et al.* 2005). Cependant, certaines études n'ont pas trouvé d'effets bénéfiques des polyphénols sur l'inhibition du stress oxydatif (Benito *et al.* 2004;Stocker and O'Halloran 2004;Waddington *et al.* 2004) ou de l'athérosclérose (Crawford *et al.* 1998;Wakabayashi 1999). Les études sur le rôle des polyphénols autres que les flavanols utilisant des modèles animaux sont limitées. Certaines études ont également suggéré que les flavonols, en particulier la quercétine, étaient capables d'inhiber la peroxydation lipidique et d'atténuer l'athérogenèse chez les animaux (Hayek *et al.* 1997;Kamada *et al.* 2005).

Les effets antioxydants des polyphénols ont été étudiés chez l'homme depuis le milieu des années 1990. Comme dans le cas des études *in vitro* et chez l'animal, une supplémentation (ou un régime naturellement enrichi) en polyphénols dans ces études a porté sur le thé vert ou noir, le vin rouge ou le cacao (Williamson and Manach 2005) principalement. Ces études peuvent être classées en deux types : celles qui ont évalué les effets des polyphénols à court terme (1 à 6 heures), et les autres qui ont évalué les effets à plus long terme (2 à 4 semaines). Les doses de polyphénols ingérés ont varié de quelques dizaines de milligrammes à plusieurs grammes. Dans la plupart des études qui ont été publiées, la supplémentation en polyphénols a augmenté les capacités antioxydantes du plasma. Ainsi, des capacités antioxydantes accrues ont été possibles par la supplémentation en thé vert et thé noir (Erba *et al.* 2005;Henning *et al.* 2004;Leenen *et al.* 2000;Serafini *et al.* 1996;Young *et al.* 2002), en polyphénols du vin rouge (Carbonneau *et al.* 1997;Modun *et al.* 2006;Serafini *et al.* 2000), en jus de raisin (O'Byrne *et al.* 2002) et en polyphénols de cacao (Rein *et al.* 2000b;Serafini *et al.* 2003;Wang *et al.* 2000). En outre, certaines études suggèrent que d'autres sources de polyphénols tels que les oignons riches en quercétine (McAnlis *et al.* 1999) et le café riche en acides phénoliques auraient des capacités antioxydantes accrues (Natella *et al.* 2002). L'augmentation de la capacité antioxydante secondaire à l'ingestion de ces aliments n'a par contre duré que quelques heures (1 à 2 heures).

En revanche, les études qui ont évalué les effets de la supplémentation en polyphénols sur la peroxydation lipidique ont abouti à des conclusions contradictoires. Le thé noir ou vert inhibait



la peroxydation lipidique dans certaines études (Coimbra *et al.* 2006;Erba *et al.* 2005;Hodgson *et al.* 2000;Ishikawa *et al.* 1997;Reddy *et al.* 2005), mais pas dans toutes les (McAnlis *et al.* 1998;Princen *et al.* 1998;Van Het Hof *et al.* 1997;Young *et al.* 2002) mais toutes les études n'ont pas retrouvé cet effet. Des contradictions similaires concernent les études sur les polyphénols du vin rouge et du cacao.

Certaines études ont trouvé que les polyphénols du vin rouge diminuaient le stress oxydatif, alors qu'il existe également plusieurs études qui n'ont pas détecté d'effets (Carbonneau *et al.* 1997;Cartron *et al.* 2003;de Rijke *et al.* 1996). En ce qui concerne les polyphénols du cacao, les mêmes résultats contradictoires ont été suggérés. Un nombre limité d'études suggère que d'autres sources riches en polyphénols comme les baies, pourraient également réduire la peroxydation des lipides (Prior 2003).

In vivo, la pertinence de ces résultats a été cependant mise en doute, du fait de considérations importantes relatives à la biodisponibilité et au métabolisme des polyphénols (Hollman *et al.* 2011;Kroon *et al.* 2004;Scalbert and Williamson 2000;Williamson and Manach 2005). En effet, la faible biodisponibilité des polyphénols et leur métabolisation importante sous diverses formes conjuguées ne permet de retrouver ces polyphénols qu'à des concentrations micromolaires (Manach *et al.* 2005b). Les formes circulantes de polyphénols, dans le sang, n'auraient vraisemblablement pas d'action antioxydante directe, hormis dans le tractus digestif où leur concentration peut être très élevée. Cependant, l'effet antioxydant pourrait être obtenu, de manière indirecte, en considérant les polyphénols comme des molécules qui moduleraient les voies de signalisation intracellulaires régulant les activités antioxydantes (Habauzit and Morand 2012;Hollman *et al.* 2011). A cela s'ajoute la difficulté d'interpréter la pertinence de ces résultats in vivo, en prenant en compte la coexistence d'autres composés dans la matrice alimentaire qui peuvent intervenir dans des interactions inhibitrices, additives ou synergiques pour pouvoir juger de l'efficacité des polyphénols à l'intérieur de la cellule et dans le corps, à la fois à court terme et à long terme (Collins 2005).

## *ii. Effets vasodilatateurs sur la fonction endothéliale*

Stress oxydatif et altération de la fonction endothéliale sont deux phénomènes étroitement liés. Plusieurs études ont montré un effet bénéfique de différents flavonoïdes et des aliments riches en flavonoïdes sur la fonction endothéliale chez l'homme (Vita 2005). Des effets bénéfiques ont été observés pour les aliments riches en flavanols tels que le jus de raisin

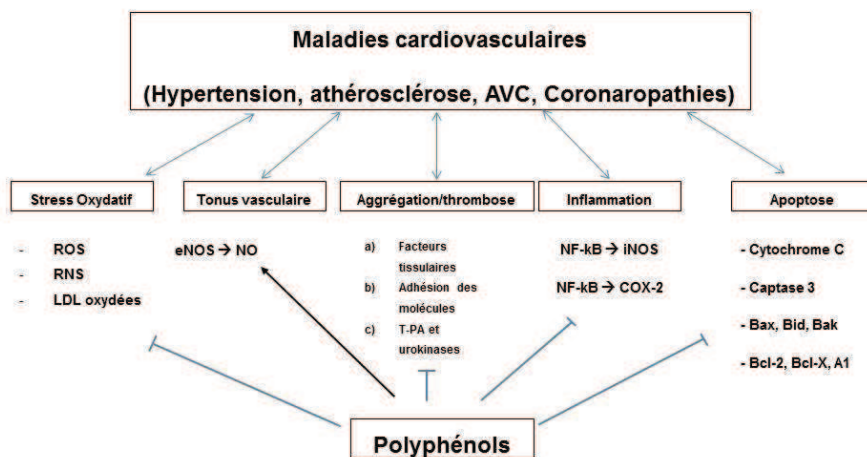
(Lekakis *et al.* 2005; Stein *et al.* 1999), le vin rouge (Agewall *et al.* 2000) ou les polyphénols du vin rouge (Karatzi *et al.* 2004), le thé (Duffy *et al.* 2001; Hodgson *et al.* 2006; Widlansky *et al.* 2005) et le cacao (Engler *et al.* 2004; Grassi *et al.* 2005b; Heiss *et al.* 2005; Schroeter *et al.* 2006; Vlachopoulos *et al.* 2005).

Même si toutes les études n'ont pas mis en évidence les effets bénéfiques des polyphénols contenus dans le thé ou le vin rouge (Agewall *et al.* 2000; Naissides *et al.* 2006) les résultats sont relativement cohérents. Les flavonoïdes sont supposés améliorer la fonction endothéliale par exemple, en augmentant la production de NO (Vita 2005).

### *iii. Propriétés anti-thrombotiques et anti-inflammatoires*

Selon certaines études, les composés polyphénoliques pourraient avoir des propriétés anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. La consommation de polyphénols provenant des jus de raisin, du vin rouge (Rein *et al.* 2000a) du cacao (Holt *et al.* 2002; McAnlis *et al.* 1998; Murphy *et al.* 2003; Rein *et al.* 2000a; Rein *et al.* 2000b) et du thé noir ou vert pourrait inhiber l'agrégation plaquettaire. Cependant, toutes les études ne permettent pas d'étayer cette hypothèse.

Certaines études (Schramm *et al.* 2001), mais pas toutes (Mathur *et al.* 2002; Widlansky *et al.* 2005) suggèrent l'hypothèse de propriétés anti-inflammatoires des polyphénols (Pounis *et al.* 2016). En outre, les polyphénols pourraient également diminuer la pression artérielle (Grassi *et al.* 2005a; Grassi *et al.* 2005b; Taubert *et al.* 2003) (Grassi D, 2005 ; Taubert D, 2003 ; Grassi D, 2005) ou accroître la sensibilité à l'insuline (Grassi *et al.* 2005a; Grassi *et al.* 2005b). Il a été suggéré que les polyphénols pourraient diminuer également le C- LDL tandis que certains auteurs ont rapporté que les polyphénols du cacao augmenteraient les valeurs plasmatiques de C-HDL (Baba *et al.* 2007). La **Figure 13** résume les mécanismes potentiellement impliqués dans les effets suggérés protecteurs des polyphénols.



**Figure 13 : Résumé des voies d'actions possibles des polyphénols dans la prévention des maladies cardiovasculaires selon la littérature**

ROS: reactive oxygen species, espèces réactives de l'oxygène RNS: reactive nitrogen species, espèces réactives du nitrogène eNOS: endothelial nitric oxide synthetase, oxyde nitrique synthétase NO: nitric oxide, oxyde nitrique t-PA: tissue plasminogen activator, activateur tissulaire du plasminogène NF-κB: Nuclear factor KB Facteur nucléaire KB, iNOS: inducible nitric oxide synthetase, oxyde nitrique synthétase inducible COX-2: cyclooxygenase 2 cyclooxygénase 2. Bax, Bid and Bak are protective proteins against apoptosis, while Bcl-2, Bid and Bak are pro-apoptotic factors, Bax, Bid et Bak sont des protéines protectrices de l'apoptose, tandis que Bcl-2, Bid et Bak sont des facteurs pro-apoptotiques.

### 3. Etudes épidémiologiques ayant évalué les effets des polyphénols sur la santé cardiovasculaire

Contrairement aux études ayant évalué les effets de polyphénols isolés, in vitro, ou chez l'animal, les études d'observation épidémiologiques ayant étudié les liens entre les sous-types de polyphénols et l'incidence des MCV ou la mortalité par MCV sont beaucoup moins nombreuses. Les principales études d'observation, en population, sont résumées dans le **Tableau 7**. Comme décrit dans le tableau 7, les principales études existantes ont évalué l'apport en polyphénols, initialement, au moyen de la table de composition américaine USDA (Bhagwat *et al.* 2015) qui ne disposait de données que pour les flavonoïdes ou au moyen d'autres tables développées spécifiquement pour la population, à l'aide de diverses données existantes.

Wang *et al.* ont réalisé une méta-analyse, en 2013, à partir de 40 études prospectives de cohortes, où sont décrits et analysés les principaux résultats de ces études, concernant les flavonoïdes. Comme également montré dans le tableau 7, ces études, ont montré globalement une association inverse entre les apports en flavonoïdes et le risque de MCV. En particulier, les résultats de la méta-analyse de Wang *et al.*, font état d'une association inverse entre les apports en anthocyanidines (RR=0,89, IC 95% : 0,83-0,96), proanthocyanidines (RR=0,90, IC 95% : 0,82-0,98), flavones (RR 0,88, IC 95% : 0,82-0,96), flavanones (RR 0,88, IC 95% 0,82-0,96), catéchines (RR 0,87, IC 95% 0,80-0,95) et le risque de MCV totales, lorsque l'on comparait les participants appartenant aux catégories d'apports en ces sous-types de polyphénols les plus élevées, à ceux appartenant aux plus faibles. La même association a été également retrouvée pour les apports en catéchines, en continu. Ainsi, le risque de développer une MCV diminuerait de 5% (1%-9%) pour 10 mg/jour d'apport supplémentaire en flavonols selon cette méta-analyse (Wang *et al.* 2014c).

Une très récente méta-analyse, réalisée en 2017 par Liu *et al.*, à partir de 10 études, sur la mortalité toutes causes et la mortalité par MCV, a montré un effet inverse significatif entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et la mortalité toutes causes (RR=0,82, IC 95% : 0,72-0,92), et une analyse dose-réponse pour la mortalité toutes causes a révélé qu'un apport de 200mg/jour de flavonoïdes semblait être l'apport idéal pour un risque de mortalité toutes causes le plus faible. En revanche, seul un effet modeste (tendance) a été constaté pour la mortalité par MCV ((RR=0,85, IC 95% : 0,70-1,03), P=0.999) (Liu *et al.* 2017).

**Tableau 7 : Etudes d'observation étudiant le lien entre les apports en polyphénols et la mortalité cardiovasculaire ou l'incidence de maladie cardiovasculaire**

Etude	Table de composition et recueil de l'alimentation	Population				Critère de jugement	Association positive trouvée avec le critère de jugement (si non précisé, aucune association)
		n	Pays	Age à l'inclusion	Suivi		
Mink et al, Am J clin Nutr 2007	FFQ, Table USDA	35 489 femmes ménopausées (IOWA WOMEN'S HEALTH STUDY)	Etats-Unis	55-69 ans	16 ans	<b>MCV totales, et mortalité toutes causes</b>	Anthocyanines : <b>MCV</b> : RR=0,88 (0,78-0,99) <b>CHD</b> : RR=0,91 (0,83-0,99) <b>MCV Totales</b> : RR=0,90 (0,86-0,90) ajustement multivariable
Mink et al, Am J clin Nutr 2007	FFQ, Table USDA	35 489 femmes ménopausées (IOWA WOMEN'S HEALTH STUDY)	Etats-Unis	55-69 ans	16 ans	<b>MCV totales, et mortalité toutes causes</b>	Flavanones: <b>CHD</b> : RR=0,78 (0,65 – 0,94) <b>MCV Totales</b> : RR=0,88 (0,82 – 0,96), ajustement multivariable,
Lin et al, Am J Epidemiol 2007	FFQ, table néerlandaise	66 360 femmes (Nurses's Health Study)	Etats-Unis	30-55 ans	12 ans	<b>Mortalité par CHD, CHD</b>	Kaempferol: <b>Mortalité CHD</b> RR=0,66 (0,48-0,93)
Arts et al, Epidemiology 2001	FFQ, table néerlandaise	32 857 femmes ménopausées	Etats-Unis	55-69 ans	13 ans	<b>Mortalité par CHD, AVC</b>	Association inverse catéchines et mortalité CHD/ plus d'association après ajustement multivariable. Association attribuable au vin et aux pommes
Cassidy et al, Circulation 2013	FFQ, table USDA	96 600 femmes (Nurses's Health Study)	Etats-Unis	25-42 ans	18 ans	<b>Risque de IM</b>	Anthocyanines : <b>MI</b> : HR= 0,68 (0,49-0,96), P=0,03, ajustement multivariable.
Mursu et al, Br J Nutr 2008	enregistrement alimentaire de 4 jours, table USDA	1950 hommes	Finlande	42-60 ans	15,2 ans	<b>Mortalité par MCV, AVC ischémiques</b>	Flavonols : <b>Mortalité MCV</b> : HR=0,54 (0,32-0,92) <b>AVC</b> : HR=0,55(0,31-0,99)
Cassidy et al, Am J Clin Nutr 2016	FFQ, table USDA	43 880 hommes (Health Professionals Follow-up Study)	Etats-Unis	32-81 ans	24 ans	<b>Mortalité par IM, MI, AVC ischémiques et hémorragiques</b>	Anthocyanines : <b>MI</b> : HR= 0,87 (0,75-1,00), P=0,04, ajustement multivariable.

Etude	Table de composition et recueil de l'alimentation	Population				Critère de jugement	Association positive trouvée avec le critère de jugement (si non précisé, aucune association)
		n	Pays	Age à l'inclusion	Suivi		
Cassidy et al, Am J Clin Nutr 2016	FFQ, table USDA	43 880 hommes (Health Professionals Follow-up Study)	Etats-Unis	32-81 ans	24 ans	Mortalité par IM, MI, AVC ischémiques et hémorragiques	Flavanones : <b>AVC ischémiques</b> : HR= 0,78 (0,62-0,97), P=0,03, ajustement multivariable.
McCullough et al, Am J Clin Nutr 2012	FFQ, table USDA	38 180 hommes et 60289 femmes (Cancer Prevention Study 2 Nutrition Cohort)	Etats-Unis	25-75 ans	7 ans	Mortalité par MCV	Flavonoïdes : <b>Mortalité MCV</b> : RR=0,82 (0,73-0,92), Ptrend=0,01 (anthocyanines, catéchines, flavonones, flavones, proanthocyanidines, tous associés), ajustement multivariable, hommes : mortalité par AVC associé davantage que mortalité par CHD,
Cassidy et al, Stroke 2012	FFQ, table USDA	69 622 femmes (Nurses's Health Study)	Etats-Unis	30-55 ans	14 ans	AVC	Flavonoïdes : <b>AVC ischémiques : flavanones</b> (agrumes) : RR: 0,81 (0,66-0,99), P=0,04, ajustement mutivariable
Geleijnse et al, Am J Clin Nutr 2002	FFQ, table néerlandaise	4 907 participants	Pays-Bas	≥ 55 ans	5,6 ans	Mortalité par IM, IM	Consommation de thé inv ass <b>MI et mortalité MI</b> , flavonoides (Quercétine+Kaempferol+Myricetin) inv ass à <b>Mortalité par MI</b>
Hertog et al, AM J Clin Nutr 1997	FFQ, table USDA	1 900 hommes	Royaume-Uni	45-59 ans	14 ans	CHD	Aucune association
Hertlog et al, Lancet 1997	FFQ, table USDA	804 hommes (Zutphen Elderly Study)	Pays-Bas	65-84 ans	14 ans	Mortalité par CHD	Flavonoïdes : <b>Mortalité CHD</b> : RR= 0,32 (0,15-0,71), Ptrend=0,015, ajustement multivariable
Knekt et al, Am J Clin Nutr 2002	Histoire diététique, table finlandaise	10 054 participants, échantillon représentatif de la population	Finlande	≥ 30 ans	28 ans	MCV totales et mortalité toutes causes	<b>Mortalité CHD</b> : Quercétine : RR=0,79 (0,63-0,99) <b>Incidence AVC</b> : Kaempferol : RR=0,70 (0,56-0,86) Naringenin : RR=0,79 (0,56-0,98) Hesperetin : RR=0,80 (0,64-0,99), ajustement multivariable

Etude	Table de composition et recueil de l'alimentation	Population				Critère de jugement	Association positive trouvée avec le critère de jugement (si non précisé, aucune association)
		n	Pays	Age à l'inclusion	Suivi		
Arts et al, Am J Clin Nutr 2001	FFQ, table néerlandaise	805 hommes	Pays-Bas	65-84 ans	10 ans	<b>Mortalité par CHD et par AVC</b>	Catéchines : Aucune association après ajustement sur divers facteurs confondants (dont la consommation de thé)
Ivey et al, Am J Clin Nutr 2015		1063 femmes	Australie	>75 ans		<b>Mortalité toutes causes, Mortalité MCV</b>	<b>USDA</b> : Flavonoïdes : Mortalité toutes causes : RR= 0,37 (0,22-0,58) Flavonoïdes : Mortalité MCV : RR= 0,34 (0,17-0,69) Phenol-Explorer® : Flavonoïdes : <b>Mortalité toutes causes</b> : RR= 0,36 (0,22-0,60) Flavonoïdes : Mortalité MCV : RR= 0,32 (0,16-0,61)
Ponzo, Am J Clin Nutr 2015	FFQ, table USDA et européenne	1658 participants	Italie	45-64 ans	12 ans	<b>MCV et Mortalité toutes causes</b>	Flavonoïdes : <b>MCV</b> : HR=0,46 (0,28-0,75) Catéchines : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,68 (0,48-0,96) Anthocyanidines : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,66 (0,46-0,95) Flavanones : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,59 (0,40-0,85)
Tressera-Rimbaud, BMC Med 2014	FFQ, table Phenol-Explorer®	7 447 participants, cohorte PREDIMED	Espagne	55-80 ans	4,8 ans	<b>Mortalité toutes causes</b>	Total polyphénols : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,63 (0,41-0,97), Ptrend=0,12 Lignanes : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,60 (0,37-0,97), Ptrend=0,03 Stilbènes : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,48 (0,25-0,91), Ptrend=0,04
Tressera-Rimbaud, Nutr.Metab Cardiovasc.Dis. 2014	FFQ, table Phenol-Explorer®	7 172 participants, cohorte PREDIMED	Espagne	55-80 ans	4,3 ans	<b>MCV</b>	Total polyphénols : <b>MCV</b> : HR=0,54 (0,33-0,91), Ptrend=0,04 Flavonols : <b>MCV</b> : HR=0,40 (0,23-0,72), Ptrend=0,003 Lignanes : <b>MCV</b> : HR=0,51 (0,30-0,86), Ptrend=0,007 Acides hydroxybenzoïques : <b>MCV</b> : HR=0,47 (0,26-0,86), Ptrend=0,002
Zamora-Ros, Epidemiology 2013	Histoire alimentaire, table USDA et Phenol-Explorer®	40 622 participants (38% d'hommes), cohorte EPIC	Europe	29-69 ans	13,6 ans	<b>Mortalité toutes causes et mortalité spécifique</b>	Flavanones : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,60 (0,38 – 0,94) Flavonols : <b>Mortalité toutes causes</b> : HR=0,59 (0,40 – 0,88) <b>Mortalité MCV</b> : HR for log2=0,87 (0,77 – 0,98), ajustement multivariable

RR : risque relatif ; MCV, Maladie cardiovasculaire ; AVC, accident vasculaire cérébral ; CHD, maladie coronarienne ; IM : infarctus du myocarde ; Ptrend : p- valeur de tendance à travers les tertiles, quartiles, ou quintiles d'apports en polyphénols.



# Objectifs du travail de thèse

---

L'objectif général du travail de cette thèse était l'étude du lien entre la qualité de l'alimentation et les MCV ou leurs facteurs de risque, à partir des données issues de deux grandes cohortes en population générale.

Le premier objectif spécifique était d'étudier l'association prospective entre un score individuel mesurant la qualité globale de l'alimentation (score FSA-NPS DI) et le risque de MCV. Ce score basé sur un profilage de la qualité nutritionnelle des aliments est celui qui sous-tend le logo nutritionnel « 5CNL » ou « Nutriscore » actuellement discuté en France pour une apposition en face avant des emballages alimentaires.

Le second objectif spécifique était d'étudier les associations entre les apports alimentaires en polyphénols et le risque de MCV ainsi que la variation du statut pondéral, en utilisant la table de composition en polyphénols Phenol-Explorer®, mise en correspondance avec les données nutritionnelles des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.

Enfin, dans une perspective de prévention, y compris secondaire et tertiaire des MCV, un objectif supplémentaire a été de comparer les consommations et les comportements alimentaires, incluant l'apport en polyphénols, des participants de l'étude NutriNet-Santé présentant une MCV ou un trouble cardiometabolique à celui des participants exempts de ces maladies.

Les travaux développés pour atteindre ces objectifs ont fait l'objet de diverses publications :

- Etudier l'association prospective entre un score individuel mesurant la qualité globale de l'alimentation (score FSA-NPS DI) et le risque de MCV dans les cohortes SU.VI.MAX (*article 1*) et NutriNet-Santé (*article 2*).
- Étudier les associations entre les consommations d'aliments riches en polyphénols et l'incidence des MCV dans la cohorte SU.VI.MAX (*article 3*).
- Evaluer les associations entre les apports en polyphénols et les variations de l'indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille (TT) sur 6 ans dans la cohorte SU.VI.MAX (*article 4*).
- Etudier les associations prospectives entre les apports totaux et spécifiques en polyphénols et l'incidence des MCV dans la cohorte NutriNet-Santé (*article 5, en cours de rédaction*).
- Evaluer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles chez plus de 13 000 patients diagnostiqués avec un trouble cardiometabolique dans la cohorte NutriNet-Santé (*article 6*).

# Populations et méthodes

---

Les travaux de cette thèse ont été réalisés en utilisant les données de deux grandes cohortes en population générale, coordonnées par l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, l'étude SU.VI.MAX (1994-2007) et l'étude NutriNet-Santé (2009-actuel). Dans ce chapitre, sont présentées ces deux cohortes vont être présentées (présentation générale, collecte des données, informations spécifiques aux aspects méthodologiques des travaux de cette thèse).

## I. Populations et description des cohortes

---

### A. L'étude SU.VI.MAX (1994-2007)

#### 1. Contexte et objectifs de l'essai

L'étude SU.VI.MAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) est un essai d'intervention primaire contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo mis en place en 1994, dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une supplémentation journalière en doses nutritionnelles en vitamines et minéraux antioxydants ( $\beta$ -carotène (6 mg), vitamine C (120 mg) et E (30 mg), sélénium (100  $\mu$ g) et zinc (20 mg)) sur l'incidence des maladies chroniques et sur la mortalité (Hercberg *et al.* 1998a). Un nombre d'études important suggérait au moment de la conception de l'étude que les effets délétères des radicaux libres pouvaient être inhibés par un apport adéquat en antioxydants. Ceux-ci, en piégeant ou en dégradant les radicaux libres, empêcheraient leur accumulation et joueraient un rôle essentiel dans les mécanismes impliqués dans l'athérosclérose et la cancérogenèse.

Au-delà des données spécifiques à l'essai d'intervention, une banque de données conséquente sur les consommations alimentaires et l'état de santé a permis par la suite un grand nombre d'études prospectives et étiologiques sur les relations nutrition-santé (Deschasaux *et al.* 2015; Diallo *et al.* 2016a; Donnenfeld *et al.* 2015; Hercberg 2005c; Hercberg *et al.* 2004; Hercberg *et al.* 1998b; His *et al.* 2014; Kesse-Guyot *et al.* 2013; Kesse-Guyot *et al.* 2016; Kesse-Guyot *et al.* 2012; Kesse-Guyot *et al.* 2011b; Mennen *et al.* 2002; Pouchieu *et al.* 2014; Touvier *et al.* 2013; Vazquez *et al.* 1998). C'est dans ce cadre que ces données ont pu être utilisées pour certaines études présentées dans cette thèse.

## 2. Population cible et effectifs

La population de l'étude était constituée de femmes de 35 à 60 ans et d'hommes de 45 à 60 ans. L'inclusion de femmes relativement jeunes (35-44 ans) était justifiée par l'incidence précoce des cancers du sein et de l'utérus. De plus, en raison de la plus faible incidence des MCV ischémiques chez les femmes, davantage de femmes ont été incluses (deux tiers des volontaires). Les participants ont été recrutés à partir d'un panel de 80 000 volontaires constitué au niveau national grâce à une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale). Parmi les questionnaires d'informations et les formulaires de consentement qui ont été retournés par les volontaires, 21 481 étaient suffisamment complets pour être évalués. Pour être définitivement éligibles, les sujets devaient :

- Etre dans la tranche d'âge sélectionnée
- Déclarer être exempt de toute pathologie sévère qui aurait pu limiter la durée de participation en deçà de huit ans
- Ne prendre aucun supplément contenant l'une ou l'autre des vitamines ou minéraux étudiés
- Ne manifester aucune inquiétude ou réticence à se conformer aux contraintes du protocole, en particulier à recevoir un placebo
- N'exprimer aucune motivation ambiguë, ni aucun comportement obsessionnel concernant l'alimentation et la santé (comportement exceptionnellement sain par exemple).

L'étude SU.VI.MAX a finalement inclus 13 017 volontaires entre octobre 1994 et juin 1995. Tous les participants ont reçu la recommandation de ne consommer aucun des nutriments étudiés, sous forme médicamenteuse ou de supplément tout au long du suivi et aucun conseil alimentaire ne leur a été prodigué.

## 3. Rappel des résultats majeurs de l'essai

Les résultats de l'essai, publiés en novembre 1994, ont montré des résultats contrastés, et une absence d'intérêt de la supplémentation pour les maladies cardiovasculaires (Hercberg *et al.* 2004).

- Aucune différence n'a été observée entre le groupe supplémenté en antioxydants et le groupe placebo vis-à-vis de l'incidence des cardiopathies ischémiques.
- En revanche, une réduction de 31% du risque de cancers (tous sites confondus) a été observée, uniquement chez les hommes supplémentés (RR = 0,69, IC 95 % = 0,53-0,91 ; p <0,008).

- Une réduction de 37% de la mortalité totale a été également mise en évidence, significative uniquement chez les hommes (RR=0,63 ; IC 95% : 0,42-0,93, p< 0,02).

#### 4. Collecte des données et suivi

Différents questionnaires ont été administrés, à l'inclusion et régulièrement au cours du suivi. Les participants étaient invités à transmettre des informations sur leur état de santé tous les mois et sur leurs consommations alimentaires tous les deux mois. Afin de communiquer plus facilement ces informations au centre coordonnateur de l'étude, les investigateurs ont fourni aux sujets inclus dans l'étude un boîtier télématique leur permettant de se connecter à leur minitel et ainsi d'envoyer toutes les données nutritionnelles *via* un logiciel conçu spécifiquement pour l'étude. Plus récemment, un site internet permettait de saisir également ces données. Dans le cas où le sujet n'était pas équipé de minitel, le centre coordonnateur lui faisait parvenir des questionnaires imprimés sur papiers par voie postale. En outre, il était rappelé régulièrement à chaque volontaire de transmettre tout compte-rendu relatif à d'éventuels examens médicaux, qu'ils aient été réalisés sur conseil à la suite d'un bilan SU.VI.MAX, ou dans le cadre d'une autre consultation.

13 017 participants ont été inclus en 1994-1995. L'étude d'intervention (supplémentation en antioxydants versus placebo) a duré 8 ans (2001-2002) et le taux d'abandon très faible au cours du a permis de suivre pendant 8 ans (2001-2002) 12 735 individus. A l'issue de l'essai, une phase d'observation des événements de santé s'est poursuivie jusqu'en septembre 2007.

#### *Données sociodémographiques et de mode de vie*

A l'inclusion dans l'étude (1994-1995), les participants remplissaient un questionnaire sur des informations sociodémographiques, de mode de vie (tabac, activité physique, consommation d'alcool) et nutritionnelles. En complément, au cours du suivi, des questionnaires spécifiques ont été adressés aux volontaires. Par exemple, un questionnaire spécifique à l'activité physique a été envoyé à tous les volontaires en 1998. Le questionnaire utilisé est le Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) portant sur l'activité physique lors des douze derniers mois, dont la reproductibilité et la validité par rapport à des mesures objectives d'activité physique ont été établies (Pereira *et al.* 1997). Ce questionnaire a été traduit, adapté et validé dans un sous-échantillon de l'étude SU.VI.MAX (Vuillemin *et al.* 2000). Le questionnaire comprend une partie sur l'activité physique au cours des loisirs, et une partie sur l'activité physique professionnelle (et domestique uniquement dans la version du questionnaire posée en 2007). Par ailleurs, des questions spécifiques permettaient d'évaluer le nombre d'heures passées assis à regarder la télévision, à se servir d'un ordinateur et à lire par jour, utilisées comme un indicateur de sédentarité. Les informations précisant la nature des activités de loisirs

pratiquées, leur durée et leur fréquence permettent de calculer des durées d'activité et des scores en équivalent métabolique (MET-h/semaine).

### *Données clinico-biologiques*

Dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX, des examens, cliniques ou biologiques, en alternance, ont été réalisés annuellement tout au long du suivi. Ces examens avaient lieu soit dans des Centres d'Examen de Santé (CES) de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés impliqués dans l'étude, soit dans les unités mobiles SU.VI.MAX (véhicules spécialement équipés permettant de réaliser dans chaque ville-étape, tous les examens cliniques ou biologiques nécessaires).

A l'inclusion (avant le début de la supplémentation) et au cours du suivi, des prélèvements sanguins, urinaires et de selles ont été effectués. Les échantillons ont été conservés à +4°C à l'abri de la lumière avant centrifugation et aliquotage. Ces échantillons biologiques ont permis la constitution d'une bibliothèque où ont été conservés à -20°C ou à -80°C la plupart des prélèvements. Des paillettes de ces prélèvements ont été conservées, par ailleurs, dans l'azote liquide à -196°C.

Les paramètres suivants ont été dosés :

- Vitamines antioxydantes ( $\beta$ -carotène, rétinol, vitamine C et E sériques) ;
- Oligo-éléments antioxydants (zinc et sélénium sériques) ;
- Hémoglobine, glycémie, iodurie, bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, apolipoprotéines A et B).

La plupart des dosages effectués tout au long du suivi ont été centralisés et réalisés dans un même laboratoire (Institut interRégional pour la Santé, IRSA, Tours).

Un an après l'inclusion et par la suite tous les deux ans, un bilan clinique et paraclinique étaient réalisés. Le bilan clinique comportait un examen clinique complet : mesure de la pression artérielle, des données anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanches), électrocardiogramme, recherche de sang dans les selles par un test Hemocult® chez les personnes de plus de 45 ans, et pour les femmes, un frottis ainsi qu'une mammographie pour celles qui étaient âgées de plus de 45 ans.

### *Données anthropométriques*

Au premier examen clinique des participants à l'étude (1995-1996), le poids des participants déshabillés et sans chaussures a été mesuré à l'aide d'une balance électronique (Seca, Hambourg, Allemagne). La taille a été mesurée, au centimètre près, dans les mêmes

conditions avec un stadiomètre mural. La circonférence de la taille (TT) a été mesurée comme étant la circonférence à mi-chemin entre les côtes inférieures et les crêtes iliaques, en position debout à l'aide d'un ruban non élastique. Le poids, la taille et le TT ont été réévalués (au minimum) en 1998-1999 et en 2001-2002 selon les mêmes méthodes.

### *Evénements de santé*

Les participants étaient invités chaque mois, à transmettre les informations relatives à leur état de santé et déclaraient tout évènement de santé via les questionnaires de suivi mensuels ou lors des visites médicales annuelles. Suite à cette déclaration, toutes les informations médicales d'intérêt et les rapports pathologiques étaient récupérés auprès des participants et/ou des hôpitaux et étudiés par un comité de validation indépendant composé d'experts médecins. Les événements de santé survenus au cours du suivi ont été recueillis et validés par un comité d'expert indépendant. A la fin du suivi, le statut vital et les causes de décès éventuels de l'ensemble des participants ont été vérifiés à partir de la base de données de décès nationale (CépiDC Inserm). L'ensemble des événements de santé validés a été codé selon la classification internationale des maladies (CIM-10) proposée par l'OMS (WHO 2011c).

### *Données alimentaires*

Tous les deux mois, il était demandé aux volontaires de saisir par minitel un enregistrement alimentaire de 24 heures. Les jours choisis pour les enregistrements (soit 6 enregistrements par sujet et par an) étaient répartis sur la semaine et le week-end afin de prendre en compte la variabilité alimentaire hebdomadaire, la fréquence annuelle des enregistrements tenant compte par ailleurs de la variabilité saisonnière. Les volontaires saisissaient, selon le moment de la journée, toutes les prises alimentaires (y compris les collations) en indiquant tous les aliments et boissons consommés ainsi que les quantités correspondantes. Des précisions étaient demandées sur les lieux de prise alimentaire (domicile, restaurant, cantine etc.), les modes de préparation, l'origine des aliments (surgelés, conserve etc.). Pour la saisie des aliments et boissons consommés, les volontaires devaient se référer à un manuel qui a été spécialement conçu pour l'étude SU.VI.MAX, contenant des identifiants numériques pour chaque aliment. Pour l'estimation des quantités consommées, le manuel contenait également des photos représentant plus de 250 aliments représentés en trois tailles de portions possibles. Les participants pouvaient aussi choisir parmi deux portions intermédiaires ou deux portions extrêmes pour un total de sept tailles différentes de portions. Ce manuel photos a par ailleurs été validé (Le Moullec *et al.* 1996b).

Les apports en nutriments, vitamines, minéraux et alcool ont été estimés en utilisant une table de composition alimentaire publiée (Herberg 2005a). Cette table repose en grande partie sur la base de données du CIQUAL (Centre d'Informations sur la QUalité des ALiments) (ANSES 2012) qui fournit pour un nombre important d'aliments, la composition détaillée en nutriments. Lorsque les aliments listés dans l'étude SU.VI.MAX n'étaient pas présents ou présentés sous une forme différente dans la table du CIQUAL, la table de composition SU.VI.MAX a été complétée, notamment pour les acides gras des familles n-6 et n-3, les fibres (totales, solubles, insolubles) et les sucres simples ajoutés, par des publications originales ou des tables existantes comme la table Allemande (2000), la table Américaine de la USDA (2003) ou la table Britannique. Cette table de composition permet de disposer de la composition nutritionnelle de 923 aliments classés en 38 familles d'aliments. L'énergie est calculée à partir de la composition en protéines, lipides, glucides, et alcool. Le poids des portions représentées dans le manuel photo SU.VI.MAX correspond aux poids avant correction pour la portion comestible (correction effectuée au moment du traitement des données). Par exemple, le poids des portions de fruits correspond aux fruits entiers. A cette table vient s'ajouter une table des « recettes SU.VI.MAX » développée par des diététiciens. En effet, la composition nutritionnelle de 30% des aliments de la table a été obtenue par calcul, à partir de leur contenu en aliments simples ou ingrédients.

### *Suivi de l'étude*

En 2007-2009, un nouveau bilan clinico-biologique a été réalisé chez 6 850 participants à l'étude SU.VI.MAX qui avaient accepté de participer à un suivi additionnel, non initialement prévu (soit 53 % de l'échantillon : 3 980 femmes et 2 870 hommes). L'objectif de cette étude baptisée SU.VI.MAX 2 était d'étudier le lien entre alimentation et vieillissement, particulièrement d'un point de vue neuropsychologique et cognitif. Ainsi, ce bilan incluait des tests d'équilibre, de force musculaire, de mobilité, de mémoire, de cognition, et des questionnaires sur la dépression, les troubles du sommeil, etc. La pression artérielle, la fréquence cardiaque et les mesures anthropométriques, notamment par impédancemétrie ont été également réalisées. Les événements de santé survenus au cours des 13 années de suivi ont été recueillis et validés par un comité d'expert indépendant et classés d'après la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'OMS (WHO 2011c). La **Figure 14** résume le schéma d'étude de l'essai SU.VI.MAX et des principales informations collectées durant le suivi.



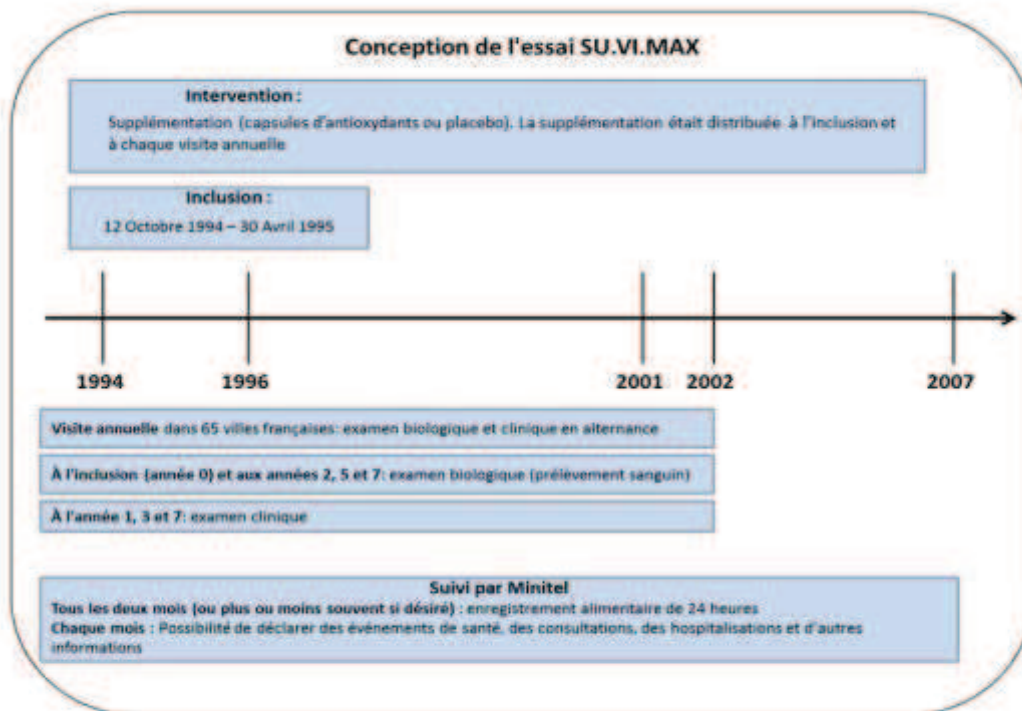


Figure 14 : Schéma d'étude de l'essai SU.VI.MAX.

## B. L'étude NutriNet-Santé

### 1. Présentation générale de l'étude

L'étude NutriNet-Santé est une cohorte prospective d'observation sur Internet portant sur une large population d'adultes, les « Nutrinautes » (Hercberg *et al.* 2010a). Elle a été lancée en Mai 2009, lors d'une vaste campagne multimédia grand public relayée par de multiples canaux professionnels (médecins, pharmaciens) permettant d'initier le recrutement des participants sur un mode de volontariat. Il s'agit d'une cohorte dynamique dont le recrutement se poursuit à l'heure actuelle par le biais de nouvelles campagnes et d'une communication continue sur les résultats de l'étude auprès des médias, via les réseaux sociaux et sur le site internet de l'étude.

Les objectifs de l'étude NutriNet-Santé sont les suivants:

- Etudier les comportements alimentaires et leurs déterminants
- Etudier les relations entre les apports en nutriments et aliments, les comportements alimentaires et la mortalité et l'incidence de maladies chroniques non transmissibles telles que les cancers, les MCV, l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le syndrome métabolique.

- Evaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique.

Les critères d'inclusion dans la cohorte sont les suivants : être âgé d'au moins 18 ans, disposer d'une connexion Internet et d'une adresse mail, et remplir le « kit d'inclusion » dont le contenu sera développé dans la partie « collecte des données ». En Août 2016, 159 828 participants étaient inclus dans la cohorte.

Les participants sont suivis grâce à un site Internet développé à cet usage : [www.etude-NutriNet-sante.fr](http://www.etude-NutriNet-sante.fr) (**Figure 15**). Tous les questionnaires sont conçus pour être remplis directement sur le site Internet, à l'aide d'une interface HTML sécurisée. Toutes les conditions de sécurité informatique et physique des données sont assurées. L'ensemble des questionnaires, ainsi que diverses informations sont disponibles sur le site d'information sur l'étude : <http://info.etude-NutriNet-sante.fr/>.

Une fois recrutés, le maintien des Nutrinautes sur le long terme dans l'étude est un enjeu majeur. Afin de fidéliser les participants, des nouvelles régulières sur l'étude sont diffusées via les réseaux sociaux (Facebook, Twitter), via la newsletter et sur le site de l'étude dans les rubriques « actualités de l'étude » et « NutriNet-Santé dans la presse ». Plus récemment, le site de l'association des Nutrinautes et des Suvimaxiens a été développé et propose aux adhérents des interviews des chercheurs, des informations sur les études en cours, etc.



**Figure 15 : Ecran d'accueil du site Internet de l'étude NutriNet-Santé**

Pour les participants considérés comme « perdus de vue », c'est-à-dire ceux dont la date de dernière réponse à un questionnaire est supérieure à 6 mois, une procédure de relance est mise en place. Un premier mail est envoyé et en fonction de la réponse (ou de l'absence de réponse) du Nutrinaute, une prise de contact par téléphone avec cette personne est réalisée afin de l'inciter à poursuivre l'étude NutriNet-Santé et de connaître sa décision quant à sa

participation. Dans le cas où le Nutrinaute souhaite consacrer moins de temps à l'étude, différents types de suivi lui sont proposés. Par exemple, il peut recevoir uniquement les questionnaires alimentaires et les kits anniversaires (enregistrements alimentaires de 24h non consécutifs sur 15 jours, questionnaires sur l'activité physique, les données anthropométriques, démographiques et socioéconomiques, sur le mode de vie et sur l'état de santé).

L'étude a été reconnue comme garantissant la sécurité informatique et physique des données. Elle a reçu les avis favorables du Comité de Qualification Institutionnel (IRB) de l'Inserm (IRB Inserm n°0000388FWA00005831), du CCTIRS (n°08.301) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°908450 et n°909216) (Herberg *et al.* 2010b).

## **2. Collecte et traitement des données**

Tous les questionnaires sont conçus pour être remplis directement sur le site Internet. Lors de leur inscription, les participants remplissent un formulaire de consentement confirmant leur volonté de participer à l'étude et un questionnaire d'inscription comprenant les nom, prénom, sexe, date, commune, pays de naissance, adresse et informations sur le médecin traitant. Après l'inscription et afin d'être inclus dans l'étude, les sujets remplissent un « kit d'inclusion » comprenant les questionnaires alimentaires (trois enregistrements alimentaires de 24h non consécutifs sur 15 jours) et les questionnaires sur l'activité physique, sur les données anthropométriques, démographiques et socioéconomiques, sur le mode de vie et sur l'état de santé. Les participants ont trois mois pour remplir le kit d'inclusion, à l'exception des questionnaires alimentaires. Pour ces derniers, les participants ont 90 jours pour le tirage au sort des trois dates puis 42 jours après la date correspondante pour les remplir. Ensuite, chaque année au cours de leur suivi, les Nutrinautes reçoivent un « kit anniversaire » comprenant l'ensemble de ces questionnaires permettant d'actualiser leurs données. Même si les Nutrinautes sont fortement encouragés à remplir annuellement ces questionnaires, le non remplissage n'engendre pas d'exclusion de la cohorte.

Tous les mois, les participants sont également invités à remplir des questionnaires optionnels. Parmi eux, on distingue les questionnaires sur les nouveaux événements de santé éventuels (tous les trois mois), les questionnaires alimentaires semestriels (mis en place depuis 2012) et les questionnaires sur des thématiques particulières abordant différents déterminants des comportements alimentaires et du statut nutritionnel tels que le sommeil, l'alimentation intuitive, les connaissances nutritionnelles, la mémoire, etc.

## **3. Données sociodémographiques, socioéconomiques et de mode de vie du « kit d'inclusion »**

Le questionnaire démographique, socioéconomique et de mode de vie est rempli à l'inclusion, puis une fois par an de façon optionnelle, permettant une mise à jour des données personnelles. Il contient des informations sur la situation familiale, la composition et le revenu du foyer, la situation professionnelle (catégorie socio-professionnelle, profession et statut vis-à-vis de l'emploi), le diplôme le plus élevé, le statut tabagique, la consommation hebdomadaire d'alcool etc. et a été validé comparé à un mode de passation traditionnel (Vergnaud *et al.* 2011).

Dans le cas du diplôme, du statut et de la situation face à l'emploi, les participants ont la possibilité de choisir la modalité « autre » et de saisir en clair leur situation. Ces données sont ensuite reclassées selon des décisions formalisées principalement basées sur les données du ministère de l'éducation et de l'INSEE. Ce système de pondération attribue un coefficient à chaque membre du ménage, permettant de comparer les niveaux de vie de ménages de tailles ou de compositions différentes. Avec cette pondération, le nombre de personnes du foyer est ramené à un nombre d'unités de consommation (UC) selon les critères de l'INSEE basés sur ceux de l'OCDE (INSEE 2016).

#### **4. Données de santé**

##### *Collecte des données*

Le questionnaire santé permet de recueillir plusieurs informations de santé, telles que les antécédents personnels de maladie (cancers, événements cérébrovasculaires et maladies coronaires, hypertension artérielle, diabète de type 1 ou 2, dyslipidémies, etc.), les hospitalisations, les coordonnées des médecins spécialistes prenant en charge les pathologies déclarées, les prises de médicaments et de compléments alimentaires, ainsi que des informations sur la vie reproductive des femmes (règles, contraception, grossesse, ménopause, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause). Ensuite, les participants sont invités, au travers de questionnaires de surveillance via une interface spécialisée, « dossier personnel complémentaire », à saisir tout événement de santé (hospitalisation, diagnostic, etc.), un nouveau traitement ou un nouvel examen de santé durant le suivi.

##### *Traitement des données*

Les événements de santé « majeurs » sont déclarés par les participants via le questionnaire santé annuel, via un questionnaire spécifique de suivi de l'état de santé (tous les 3 mois) ou à tout moment via une plateforme dédiée sur le site de l'étude. Suite à cette déclaration, les participants sont invités à envoyer leurs comptes-rendus médicaux (hospitalisation, diagnostic...). A partir des données recueillies depuis le site de l'étude NutriNet-Santé et du

site « dossier personnel complémentaire », une base spécifique de gestion des événements de santé est créée pour le suivi et la validation des événements de santé. Cette base récapitule tous les événements déclarés à vérifier, ainsi que l'avancement des investigations, depuis la déclaration par le volontaire jusqu'à la présentation aux comités de validation des événements. A partir des déclarations des volontaires, les médecins de l'équipe médicale de l'étude constituent les dossiers cliniques des volontaires ayant déclaré un événement majeur de santé où tous les éléments nécessaires à leur validation et leur codification sont répertoriés, pour être ensuite validés par les comités de validation.

Si nécessaire, les médecins traitants ou les structures de soins sont contactés par les médecins de l'étude afin d'obtenir des informations complémentaires. L'ensemble de ces informations est utilisé par un comité d'experts médecins afin de valider ces événements de santé.

De plus, pour investiguer un décès éventuel et/ou obtenir la cause d'un décès, les informations issues des registres de décès nationaux (CépiDC) peuvent être utilisés.

Les événements considérés « majeurs » validés sont les événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, les cancers et les décès. L'ensemble de ces événements de santé validés seront codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10) proposée par l'OMS (WHO 2011c).

Les troubles cardiométaboliques tels que l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies, bien que non validés de façon stricte par ce protocole de validation, font l'objet d'une validation interne qui consiste à vérifier la cohérence des données (croisements avec les traitements médicamenteux, par exemple).

Le volet complémentaire de la procédure de validation des événements de santé dans l'étude NutriNet-Santé a reçu un avis favorable de la CNIL en date du 12 février 2010 (numéro de dossier 909216). Le protocole complet de la procédure de validation des événements de santé est disponible sur le site d'informations de l'étude [http://info.etude-NutriNet-sante.fr/fr/surveillance\\_evenements\\_de\\_sante](http://info.etude-NutriNet-sante.fr/fr/surveillance_evenements_de_sante).

## **5. Données anthropométriques**

Les participants sont invités à renseigner les valeurs les plus récentes de leur poids et de taille. Pour la taille, il leur est conseillé de donner par exemple la mesure issue d'une visite médicale, de la médecine du travail, ou celle figurant sur leur carte d'identité. Pour le poids, si les participants ne le connaissent pas ou si la mesure est ancienne, il leur est demandé de prendre la mesure eux-mêmes à domicile s'ils possèdent une balance. Des instructions détaillées et

une vidéo expliquent comment réaliser une mesure fiable. Les mesures de poids doivent être arrondies au kilogramme inférieur quand les décimales sont comprises entre 0,1 et 0,4 et au kilogramme supérieur le cas échéant. Pour chacune des valeurs renseignées, des limites seuils ont été fixées. La taille doit être comprise entre 90 et 220 cm et le poids, entre 30 et 250 kg. Dans tous les cas, un message invite le participant à vérifier la donnée qu'il a saisie avant de passer à l'étape suivante.

Ce questionnaire validé (Lassale *et al.* 2013;Touvier *et al.* 2010b) inclut également des questions sur la trajectoire pondérale au cours des trois derniers mois, l'histoire pondérale (poids maximum et minimum atteints et âges correspondants), le suivi d'un régime alimentaire particulier et ses raisons, la pratique de régimes amaigrissants actuellement et dans l'année écoulée, la pratique de régimes afin de stabiliser son poids actuellement et dans l'année écoulée, l'auto-perception du poids et l'image corporelle évaluée par les silhouettes de Sorensen (Stunkard *et al.* 1983).

## **6. Données d'activité physique**

L'activité physique et la sédentarité sont évaluées lors de chaque suivi annuel en utilisant un questionnaire spécifique validé, adapté en version française de « l'International Physical Activity Questionnaire » (IPAQ) (Craig *et al.* 2003;Hagstromer *et al.* 2006;Hallal and Victora 2004;IPAQ Group 2005a). Il comporte trois parties visant à évaluer l'activité physique intense (ex : bêcher le jardin, faire du VTT), l'activité physique modérée (ex : passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement), la marche et le temps passé à être assis. Pour chacune des activités évaluées, le participant doit préciser le nombre de jours de pratique lors de la semaine qui vient de s'écouler et la durée de chacune d'elles.

Le coût énergétique lié à une activité physique est exprimé en équivalent métabolique (MET) qui se définit par le rapport du coût énergétique d'une activité donnée sur la dépense énergétique au repos (Ainsworth *et al.* 2011). Ainsi, la dépense énergétique hebdomadaire est exprimée en MET-minutes/semaine, puis selon le nombre de jours d'activité et l'intensité de celle-ci, le niveau d'activité physique est créé : faible (<30 min de marche rapide ou équivalent/jour), modéré (30-59 min/jour) et intense (≥60 min/jour) (IPAQ Group 2005b).

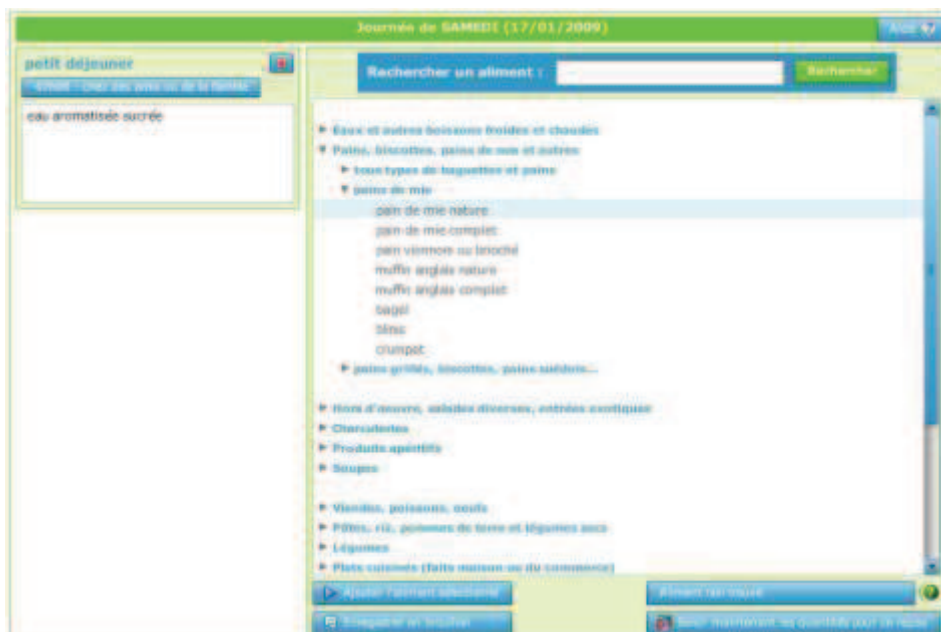
## **7. Données alimentaires**

Le logiciel de collecte des données alimentaires NutriNet-Santé possède différentes fonctionnalités qui permettent une collecte précise des consommations alimentaires habituelles du participant. Il s'agit d'un système exhaustif qui permet de saisir, pour l'ensemble des prises alimentaires sur une période de 24 heures, la nature des aliments consommés (y compris leur recette), leurs quantités précises respectives et les conditions de leur prise (lieu,

horaire, conditions du repas, etc.). C'est également un système interactif conçu pour être utilisé en auto-administration. De plus, il est facilement accessible via Internet et dispose d'un système de contrôle permettant de minimiser les oublis dans les types d'aliments déclarés.

### *Saisie de l'enregistrement alimentaire de 24h*

Les données alimentaires sont récoltées à l'inclusion, puis tous les 6 mois, à l'aide de trois enregistrements alimentaires de 24h sur une période de 2 semaines dont les dates sont tirées au sort, comprenant deux enregistrements en semaine et un enregistrement le samedi ou le dimanche, pour tenir compte de la variabilité des consommations. Pour chaque enregistrement alimentaire de 24h, le participant doit renseigner toutes les prises alimentaires (aliments et boissons) du lever au coucher, et indiquer les informations des conditions accompagnant les prises alimentaires.



**Figure 16 : Exemple de saisie des aliments et boissons dans l'outil d'enregistrement alimentaire de 24h, NutriNet-Santé**

Une fois les conditions spatio-temporelles complétées, le participant indique les aliments et boissons consommés. Il doit les sélectionner parmi une liste de 2 500 références génériques, regroupées par catégories sous forme d'arborescence, afin de faciliter la recherche (**Figure 16**). Un moteur de recherche autorisant les fautes d'orthographe et une saisie incomplète est intégré à l'outil de collecte des données alimentaires. Si le participant ne trouve pas l'aliment consommé, il peut le saisir manuellement dans un champ de saisie libre prévu à cet effet, et l'aliment sera ensuite incrémenté dans la base. Ensuite, le participant est également invité à renseigner la marque ou la recette du produit. Pour chaque aliment saisi, le superviseur de



saisie propose la liste des aliments habituellement associés (« accompagnements ») à l'aliment sélectionné. Une fois la prise alimentaire entièrement saisie, le superviseur réalise un appariement avec les aliments habituellement associés aux aliments saisis et des aliments très courants type eau, pain, matières grasses, etc. Il propose ainsi à l'utilisateur la liste de groupes d'aliments correspondants et non saisis pour vérifier qu'il n'y a eu aucun « oubli ».

Une fois tous les aliments et boissons saisis, le participant doit compléter les quantités consommées. Il est aidé de photographies issues du portionnaire validé et utilisé dans l'étude SU.VI.MAX (Le Moullec *et al.* 1996a) afin d'apprécier les quantités et les unités ménagères (**Figure 17**). Trois photographies représentant trois portions sont proposées, ainsi que les portions intermédiaires et extrêmes, soit sept portions possibles au total. Les participants ont également la possibilité d'indiquer directement la quantité consommée en grammes ou en millilitres.



**Figure 17 : Photographies de portions de l'outil d'enregistrement alimentaire de 24h, NutriNet-Santé**

Il est demandé, à la fin de la saisie de l'enregistrement de 24h, au participant si ses consommations étaient conformes à son alimentation habituelle. Le cas échéant, le Nutrinaute doit préciser s'il a mangé plus ou moins que d'habitude, ou en quantité habituelle mais différemment en qualité, ainsi que les raisons de cette alimentation inhabituelle.

Enfin, la consommation de sel étant difficile à estimer, le « module sel » a été introduit en janvier 2013. Il comporte des questions spécifiques posées à la fin du rappel afin d'estimer les éventuels ajouts de sel lors de la préparation et/ou à table dans l'ensemble des aliments renseignés pouvant être salés. Des unités standards telles que la pincée (0,5 grammes) ou le sachet (1 gramme) permettent d'apprécier les quantités ajoutées.

## *Traitement des données alimentaires*

Dans un premier temps, les aliments saisis en clair sont reclassés à l'aide d'un logiciel « d'extractions de connaissances » qui permet d'automatiser et d'optimiser la reconnaissance lexicale afin d'attribuer une correspondance à chaque saisie en clair d'aliment(s) codifiés préexistants de la table de composition alimentaire NutriNet-Santé.

A partir de ces données issues des enregistrements de 24h, les consommations alimentaires journalières sont ensuite estimées. Tout d'abord, pour certains aliments, les quantités réellement consommées sont calculées en appliquant un coefficient déterminant la portion comestible de l'aliment. Lorsque les participants ont renseigné la recette, un coefficient de rendement est également appliqué aux ingrédients cuits afin de prendre en compte les pertes ou gains d'eau liés au processus de cuisson, en utilisant les coefficients de rendement et de rétention de Bognar, Bergstroem ou des tables du Département de l'Agriculture des États-Unis (USDA)(Bognar 2002). Les apports en nutriments sont estimés en utilisant la table de composition nutritionnelle « NutriNet-Santé » publiée en 2013 pour un peu plus de 2 000 aliments (Arnault 2013) et qui recense aujourd'hui les valeurs nutritionnelles pour 2917 aliments génériques (1932 aliments bruts et 985 aliments obtenus par décomposition de recettes ou calcul) ou 3670 aliments si l'on tient compte des aliments de marque et des aliments rares ou très peu consommés, non proposés sur le site de l'étude pour ne pas surcharger l'arborescence, mais dont la valeur nutritionnelle est disponible.

Un seuil maximum et une valeur standard de consommation par prise alimentaire ont été définis pour chaque aliment, permettant d'identifier les surconsommations. Si le participant déclare avoir eu une alimentation différente de son alimentation habituelle et que des écarts sont constatés par rapport aux seuils de consommation maximum, différentes corrections sont appliquées. Par exemple, si le pourcentage d'erreur est supérieur à 10% et que les consommations sont habituelles ou plus faibles, l'enquête est supprimée. Un second niveau de contrôle est également effectué au niveau des groupes d'aliments pour lesquels le nombre de prises maximums et des seuils maximaux de consommations ont été définis. Les enregistrements de 24h présentant des données aberrantes au regard de ces valeurs critiques sont supprimés.

Enfin, la sous-déclaration dans les enquêtes alimentaires est identifiée par la méthode développée par Black (Black 2000a). Elle se base sur l'hypothèse selon laquelle, pour un individu de poids stable, l'apport et la dépense énergétique sont égaux (Energy Intake EI et Energy Expenditure EE). Ainsi, le ratio entre l'apport énergétique et le métabolisme de base (Basal Metabolic Rate, BMR) est égal à un coefficient d'activité physique (Physical Activity Level, PAL). Goldberg et al. ont défini un seuil de PAL minimum en-dessous duquel il est

impossible de rester en poids stable et par conséquent une perte de poids devrait être observée (Goldberg *et al.* 1991). On définit alors les sous-déclarants comme les participants déclarant un apport énergétique moyen de telle sorte que le ratio EI/BMR est inférieur à ce seuil.

Pour un individu donné, le BMR est calculé à partir des équations de Schofield qui prennent en compte le sexe, l'âge, le poids et la taille (Schofield 1985). L'apport énergétique moyen est calculé à partir de la moyenne journalière des apports énergétiques calculée sur les enquêtes validées (avec prise en considération de la pondération). Un minimum de deux enquêtes est nécessaire au calcul. L'identification de la sous-déclaration se fait séparément pour chaque période de recueil des données alimentaires.

Deux seuils de PAL sont considérés : un seuil égal à 0,88 permettant d'identifier les sous-déclarants « extrêmes » qui sont systématiquement exclus et un seuil fixé à 1,55 pour les sous-déclarants restants. Parmi ces derniers, certains sujets identifiés comme sous-déclarants ne sont pas considérés comme tels dans les cas suivants :

- Consommations inhabituelles : le participant a déclaré manger moins que ses consommations habituelles
- Régime actuel pour perdre du poids
- Perte de poids récente (>5kg)

Après traitement des données, une pondération est calculée sur les enquêtes validées afin de tenir compte de la variabilité intra-individuelle au cours de la semaine (jours de semaine/de week-end).

La comparaison de ces données alimentaires a été réalisée avec celles recueillies lors d'un entretien avec une diététicienne montrant une bonne concordance (Touvier *et al.* 2010a). De même, des études de validation ont confirmé la validité des données alimentaires collectées, comparées à des biomarqueurs sanguins et urinaires (Lassale *et al.* 2015; Lassale *et al.* 2016).

Dans nos analyses, les données alimentaires ont été utilisées sous la forme de groupes d'aliments (selon une classification en 64 groupes alimentaires) et de l'apport énergétique et nutritionnel journalier.

## II. Table de composition ayant permis d'évaluer les apports en polyphénols

---

### 1. Présentation de la base Phenol-Explorer®

La base Phenol-Explorer® utilisée dans cette thèse pour estimer les apports en polyphénols a été construite par les chercheurs du Laboratoire de Nutrition Humaine de l'INRA de Clermont Ferrand, en partenariat avec des industriels et d'autres partenaires académiques. Elle constitue la première base de données complète sur les polyphénols et leurs teneurs dans les aliments qui dispose d'importantes données pour tous les sous-types de polyphénols. Cet outil unique était très attendu des chercheurs pour caractériser de manière très fine les consommations en divers polyphénols et leur incidence sur la santé.

Plus de 50 000 données originales de teneurs pour plus de 500 polyphénols dans 900 aliments couramment consommés par l'homme ont été collectées par les coordinateurs de la base, à partir de plusieurs centaines de publications scientifiques. Ces données ont été compilées dans une base de données, évaluées par des chimistes et sélectionnées pour produire la première table de composition alimentaire complète pour les polyphénols. Cette base est accessible gratuitement par Internet : <http://www.Phenol-Explorer®.eu/>.

Chacun peut ainsi réaliser des requêtes diverses pour connaître les teneurs en polyphénols dans un aliment ou un régime, ou rechercher les teneurs en un polyphénol particulier dans l'ensemble des aliments. Chaque donnée de composition est liée à une documentation textuelle originale et aux différentes publications scientifiques utilisées pour la générer. Les objets de la base (polyphénols et aliments) sont aussi liés aux grandes bases de données de chimie ou sur les aliments par de nombreux liens hypertextes. Cet outil constitue ainsi un progrès substantiel par rapport à la base américaine (USDA, 50 polyphénol, 500 items pour la dernière version) faisant référence à ce jour, qui estimait uniquement la teneur en flavonoïdes (Bhagwat *et al.* 2015).

Phenol-Explorer® est utilisé par plusieurs équipes d'épidémiologistes en France et aux Etats-Unis afin de déterminer les consommations alimentaires en polyphénols dans des cohortes et rechercher les associations avec la santé. Plusieurs études ont déjà été réalisées en utilisant Phenol-Explorer® dans la cohorte SU.VI.MAX (Kesse-Guyot *et al.* 2012;Perez-Jimenez *et al.* 2010;Touvier *et al.* 2013). Cette base est progressivement complétée et actualisée, notamment par des données sur les teneurs en polyphénols dans les aliments cuits (facteurs de rétention et de rendement), des données sur les lignanes etc.

## **2. Adaptations de la table Phenol – Explorer® aux aliments de la table de composition SU.VI.MAX et NutriNet-Santé et aux spécificités des données des enregistrements de 24h.**

Pour les études SU.VI.MAX et NutriNet-santé des choix méthodologiques différents quant à l'adaptation de la table Phenol-Explorer® aux données nutritionnelles ont été faits, ce qui a pu avoir des impacts sur la précision des données et sur les différences d'estimations en apports issus des polyphénols.

Une différence inhérente au nombre d'aliments des deux tables de composition est à prendre à compte (2969 aliments pour la table NutriNet-Santé et 950 pour la table SU.VI.MAX). Le nombre d'aliments disponibles dans une table de composition oblige le participant à choisir une équivalence d'aliment réellement consommé qui ne correspond pas à la réalité (choix d'un aliment générique, rapprochement pour un fruit de la même famille...). Notamment, la table de composition SU.VI.MAX contenait à l'époque un nombre limité d'aliments transformés issus de l'industrie dont la richesse de consommation dans nos régimes actuels est importante. Ce biais est toutefois limité en ce qui concerne les polyphénols car ce sont des composés exclusivement retrouvés dans les produits végétaux et la table SU.VI.MAX comportait déjà un nombre important d'aliments bruts végétaux. Il faut noter que la richesse des aliments de la table de composition NutriNet-Santé a permis de prendre en compte des aliments végétaux « nouveaux » et fortement consommés parfois de par les tendances de consommation particulières (ex : graines germées, baies de goji, farine de châtaigne...). Dans SU.VI.MAX, les aliments qui ne trouvaient pas d'équivalent dans les tables de consommation étaient considérés comme ayant un apport en polyphénols nul, pour ne pas ajouter de biais supplémentaire et diminuer la précision des données manquantes. Par ailleurs, la décomposition des recettes dans SU.VI.MAX a été faite pour les « aliments recettes » qui font classiquement l'objet de recettes car l'aliment en question ne se trouve pas dans la table originale (ex : « poireau vinaigrette » est une recette estimée à 20% de vinaigrette et 80% de poireau, les apports sont estimés en pondérant ces apports à partir des valeurs en polyphénols pour « poireau », aliment brut se trouvant dans la table et pour « vinaigrette » qui est une recette faite d' « huile » et de « vinaigre », « vinaigrette » est donc un aliment qui se décompose également en recette).

Dans les tables de composition SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, il y a plusieurs manières de disposer ou de compléter les valeurs nutritionnelles d'un aliment :

-par le biais des programmes annuels d'analyses et dosages des valeurs nutritionnelles (tables de composition initiales)

-par la complétion grâce aux données des fabricants, de distributeurs, ou de la littérature (tables étrangères etc.)

-par décomposition d'un aliment composé ou calculs de recettes (voir exemple « poireau vinaigrette»

Lorsque qu'un aliment « recette » a été dosé et que l'on disposait de ses valeurs nutritionnelles, il n'a pas été considéré dans les décompositions de recettes internes (ex : biscuits petit déjeuner de marque connue aux fruits secs). Il s'agit la plupart du temps de produits industriels dont la décomposition des recettes n'a pas été faite pour prendre en considération le pourcentage de fruits secs contenu dans le produit, car cela aurait demandé en interne de décomposer tous les aliments de la table de composition SU.VI.MAX au gramme près, alors que les valeurs nutritionnelles étaient déjà disponibles (par dosages ou complétion autre) pour le produit. Ce choix a été fait dans le cadre où la variété des produits industriels disponibles à l'époque était beaucoup moins importante et l'information générique pour le produit suffisante pour les objectifs fixés.

Pour l'estimation des apports en polyphénols dans NutriNet-Santé, un effort a été fait pour limiter ce biais et augmenter la précision des estimations. Les données de la table de composition NutriNet-Santé qui ne trouvaient pas d'équivalent dans la table de composition Phenol-Explorer® ont été complétées par des recherches dans la littérature (pour les polyphénols totaux dosés par la méthode Folin-Ciocalteu, notamment) ou rapprochées d'un autre aliment existant (famille proche botaniquement, huile de coco rapprochée d'une autre huile, facteurs de concentration ou dilution d'un produit ex : chicorée en poudre calculé à partir de chicorée fraîche, de sorte qu'aucun aliment pouvant contenir potentiellement des polyphénols n'a été estimé comme ayant des apports en polyphénols nuls. Les recettes ont été développées pour tous les aliments « non bruts », y compris pour les aliments industriels dont nous disposions déjà des valeurs nutritionnelles pour les autres nutriments de sorte que la décomposition des recettes a pu être faite pour tous les aliments de la table de composition NutriNet-Santé, avec un seuil retenu de 1% (au gramme près). Cette gestion des données manquantes a pu permettre une estimation des apports en polyphénols plus précise dans NutriNet-Santé. Ce choix a été fait pour des raisons de nombre important d'aliments recettes dans la table de composition NutriNet-Santé.

Nous avons également pris en compte dans NutriNet-Santé les facteurs de cuisson (perte ou gain en eau dus à la cuisson et de rétention (pour chaque polyphénol contenu dans l'aliment la valeur de son estimation est modifiée par le procédé de stockage, de cuisson ou de préparation) pour un certain nombre d'aliments. Pour limiter les biais différentiels dans le traitement des données, nous avons appliqué ces facteurs uniquement lorsque les

changements affectés par les procédés de préparation étaient conséquents et cohérents avec les données de la table de composition NutriNet-Santé, c'est-à-dire pour la majeure partie des légumes cuits, des fruits cuits et des céréales cuites (ex : dans la majorité des cas une déclaration d'haricots verts suppose que l'aliment était cuit). Le **Tableau 8** résume les principales différences concernant les données alimentaires et les adaptations qui ont permis d'estimer les apports en polyphénols totaux et spécifiques. Le **Tableau 9** donne un aperçu des aliments les plus riches selon Phenol-Explorer® en polyphénols de chaque sous-type de polyphénols présents dans la table de composition NutriNet-Santé et les aliments les plus contributeurs à chaque classe ou sous-classe de polyphénols, estimés selon les consommations réelles dans la cohorte NutriNet-Santé.



**Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différences d'adaptations de la table Phenol-Explorer® aux tables de compositions nutritionnelles de la cohorte SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.**

	<b>Cohorte SU.VI.MAX</b>	<b>Cohorte NutriNet-Santé</b>
<b>Table de composition des aliments</b>	Table SU.VI.MAX publiée	Table NutriNet-Santé publiée
<b>Nombre d'aliments de la table de composition</b>	950 aliments	2969 aliments
<b>Décomposition des recettes</b>	Décomposition des recettes, uniquement si la recette avait été créée pour obtenir la valeur nutritionnelle de l'aliment auparavant Non systématique : si aliment absent dans la table Phenol-Explorer®, rapprochement (botanique) ou valeur laissée à 0	Décomposition au gramme près, tous les aliments de la table de composition ont été décomposés au gramme près Systématique : si aliment absent dans la table Phenol-Explorer®, rapprochement (diététique ou botanique)
<b>Rapprochement des aliments</b>		Partiels, appliqués aux légumes cuits, fruits cuits et céréales cuites, pour chaque polyphénol individuel (facteurs différents pour chaque polyphénol individuel), mise à jour récente de Phenol-Explorer® importante détaillée dans la version 3.0. et 3.6.
<b>Facteurs de cuisson et de rétentions</b>	Partiels (facteurs de cuisson essentiellement), appliqués à l'ensemble de l'aliment, peu disponibles dans la version 2.0	
<b>Nombre d'aliments et de polyphénols de la version Phenol-Explorer®</b>	400 aliments bruts et 500 aliments	459 aliments bruts et 501 polyphénols
<b>Facteurs de dilution ou de concentrations</b>	Non. Valeur laissée à 0.	Oui. Exemple: chicorée en poudre obtenu par concentration de l'aliment chicorée verte, fruits séchés à partir du fruit frais
<b>Nombre d'aliments industriels ou de recettes</b>	Peu important, nombreux aliments génériques (ex: biscuit)	Important, nombreux d'aliments précisés (ex: toutes les sortes de biscuits proposées)
<b>Mise à jour importante spécifique à une classe de polyphénols</b>		Version 3.6 : Mise à jour importante concernant les Lignanes (1456 valeurs ajoutées en Juin 2015)

Tableau 9 : Différence entre aliments riches en polyphénols et aliments les plus contributeurs à la classe ou sous-classe de polyphénols, ordres de grandeur issus de la table de composition Phenol-Explorer® appliquée aux consommations de la cohorte NutriNet-Santé.

Famille	Classe de polyphénols	Sous-Classe	Aliments bruts les plus riches selon Phenol-Explorer® dans la table de composition NutriNet (en mg/100g)	Contributions des aliments les plus riches dans NutriNet (en % de contribution à la classe ou sous-classe de polyphénols)	Nombres d'aliments concernés*		
FLAVONOÏDES	Anthocyanines		cassis	592 cerise	30%	712	
			mûre, cerise	171-173 fraise	20%		
			olive noire	83 vin rouge	16%		
			fraise, raisin noir, framboise	71-73 tarte aux fruits	5%		
			jus de canneberge	66 raisin noir	3%		
			raisin blanc, vin rouge	22 autres fruits mélangés	10%		
		Chalcones		bière	0,02 -0,03 bières et dérivés	100%	25
		Dihydrochalcones		pommes et dérivés	1 à 9 pomme fraîche	76%	149
		Dihydroflavonols			Vin rouge (86%),	86%	144
					Raisin blanc (7%), Vin blanc (3%), Vin rosé (3%)	7% 3% 3%	
		Flavanols	Catéchines	cacao non sucré	245 thé	73%	1021
				chocolat	121 tisanes	5%	
				pâte à tartiner	68 pommes	3%	
			thé vert	65 vin rouge	3%		
	prunes		40 chocolat	2%			
	Théaflavines		thé vert, thé, et dérivés	6-11 thé	100%	11	
	Proanthocyanidines		cacao non sucré	245 thé	35%	650	
		chocolat noir	121 vin rouge	22%			
		chocolat	70 pomme	14%			
		prunes	40 chocolat	9%			
		jus de pommes	38 raisin	3%			
		vin rouge	35 prune	2%			
	Flavanones		jus d'orange	35 -61 jus d'orange	60%		
		cocktails aux agrumes	29 oranges	13%			
		autres jus	29 pamplemousse	5%			
				jus de pamplemousse citron vin rouge tomate	4% 2% 1% 1%		
	Flavones		graines de céleri	710 pain	23%	1535	
			persil frais	303 baguette	20%		
			son de blé et farine complète	77 autres produits de panification	12%		
			artichaut, cardon, cœurs de palmiers, topinambour	57 jus d'orange	8%		
			thym	40 artichaut	3%		

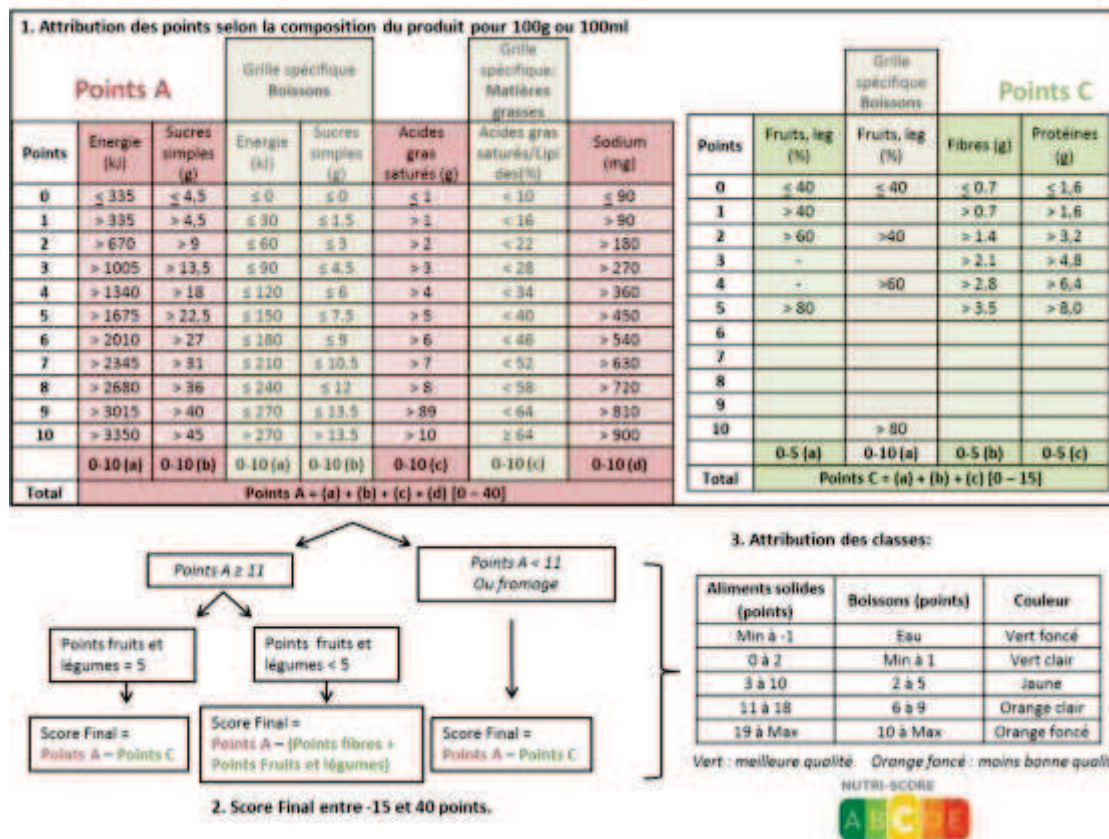
<i>Famille</i>	<i>Classe de polyphénols</i>	<i>Sous-Classe</i>	<i>Aliments bruts les plus riches selon Phenol-Explorer® dans la table de composition NutriNet (en mg/100g)</i>	<i>Contributions des aliments les plus riches dans NutriNet (en % de contribution à la classe ou sous-classe de polyphénols)</i>	<i>Nombres d'aliments concernés*</i>		
	<b>Flavonols</b>		olive noire	27			
			piment	23			
			ciboulette	832	autres légumes/fruits	30%	
			capres	635	thé	25%	
			oignons	150 -209	épinards/blettes	10%	
			safran	150	pomme	6%	
			épinards	133	oignons	6%	
			autres légumes ou fruits	20 -120	vin rouge	4%	
			noix	65			
			thé	10			
		<b>Isoflavones</b>		farine de soja	467	boisson (lait) au soja	37%
			soja cuit	24	crème dessert au soja	25%	
			tempeh	147	yaourt au soja	23%	
			crème de soja	109	soja cuit	4%	
	yaourt au soja		84				
		tofu	50				
		boisson (lait) au soja	49				
<b>ACIDES PHENOLIQUES</b>	<b>Acides Hydroxybenzoïques</b>		farine de châtaignes	6635	thé	48%	
			marrons/ châtaignes	1215	marrons/châtaignes	10%	
			chicorée en poudre	1133	chicorée en poudre	10%	
			clou de girofle	459	vin rouge	4%	
			framboise	121	framboises, fraises	5%	
			mûre, cerise	50	vin blanc	1%	
			endive	47			
			olive noire	42			
		noix	28				
		<b>Acides Hydroxycinnamiques</b>		café en poudre	5134-6449	café	70%
			thym, romarin, estragon, herbes séchées	800 à1000	pommes,cerises	2%	
			graines de tournesol	452	frites	1%	
			mayonnaise	355			
	café filtre		200				
		certains légumes ou fruits	100 à200		572		
	<b>Autres acides phénoliques</b>		olives	11 à 23	thé	47%	
		autres	< 1	fruits	15%		
				châtaignes	10%		
				vin	7%		
<b>STILBEN ES</b>			vin rouge	2 à 3	vin rouge	76%	
			jus de canneberge	2,6	vin blanc ou rosé	11%	
			vin blanc ou rosé	0,4 -1,6	raisin blanc	7%	
			groseille, acérola	1,4	fraises	3%	

<i>Famille</i>	<i>Classe de polyphénols</i>	<i>Sous-Classe</i>	<i>Aliments bruts les plus riches selon Phenol-Explorer® dans la table de composition NutriNet (en mg/100g)</i>	<i>Contributions des aliments les plus riches dans NutriNet (en % de contribution à la classe ou sous-classe de polyphénols)</i>	<i>Nombres d'aliments concernés*</i>
LIGNANES			myrtille	0,7	
			graines de lin	284	baguette aux céréales 38% 1487
			huile de lin	74	graines de lin 11%
			graines de sésame	78	huile d'olive 6%
			halva à la pistache	39	pain de mie au xcéréales 5%
			baguette aux céréales	17	pâte de sésame 3%
			huile d'olive	2,8	vin rouge 2%
AUTRES POLYPHENOLS			clou de girofle moulu	14668	pain de campagne/ pain de mi complet 18% 1558
			autres épices	1417 à 3714	café 16%
			moutarde aux épices	628	olives 8%
			olive noire	266	pâtes 5%
			céréales petit déjeuner au son	286	4 épices/clou de girofle moulu 3%
			hareng, égoutté, à l'huile	88	

\*nombre d'aliments dans la table de composition de NutriNet-Santé contenant des polyphénols appartenant à la classe ou sous-classe de polyphénols.

### III. Composantes du calcul du score FSA-NPS pour les aliments

La figure ci-dessous illustre le détail du système d'attribution de points pour calculer le score FSA-NPS des aliments et boissons à partir de leur composition nutritionnelle spécifiée sur les emballages alimentaires. Elle permet de déterminer par ailleurs la couleur du Nutriscore qui en découle.



**Figure 18 : Principe de calcul du score FSA des aliments et principe d'attribution des points en fonction de la teneur en nutriments pour 100g d'aliments ou de boisson (Julia et al. 2015f).**

Les points sont attribués pour des nutriments « négatifs » (Points A) et peuvent être contrebalancés par des nutriments « positifs » (Points C). Le calcul final dépend du total des points A et du contenu en fruits, légumes et noix du produit alimentaire considéré. Points A : Total points A = (points énergie) + (points acides gras saturés (AGS)) + (points sucres simples) + (points sodium). Points C : Total points C = (points fruits, légumes et noix) + (points fibres) + (points protéines).

## IV. Méthodes statistiques communes aux études présentées

---

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel SAS ® version 9.3 (SAS® Institute, Cary, 133 NC) ou Stata ® (version 10.1, Statacorp, College Station, TX).

### *Seuil de significativité pour les seuils statistiques et gestion des données manquantes pour les covariables*

---

Tous les tests étaient bilatéraux et des  $P < 0,05$  étaient considérés comme statistiquement significatifs. Pour toutes les covariables (sauf l'activité physique dans NutriNet-Santé), moins de 5% des valeurs étaient manquantes et ont été remplacées par la valeur modale. Pour l'activité physique dans NutriNet-Santé (environ 14 % de valeurs manquantes), une classe de « manquants » a été introduite dans les modèles.

Spécifiquement pour l'article qui consistait à évaluer de manière prospective la consommation d'aliments riches en polyphénols et le risque de MCV, nous avons inclus dans nos analyses, uniquement les personnes qui n'avaient aucune donnée manquante pour les variables d'intérêt.

Pour l'étude qui consistait à évaluer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles chez plus de 13 000 patients diagnostiqués avec un trouble cardiométabolique dans la cohorte NutriNet-Santé, le seuil de significativité des tests statistiques a été abaissé et nous avons considéré des  $P < 0,01$  comme étant significatifs. De plus, seules les différences relatives de résultats entre les patients et les témoins de plus de 5% étaient discutées dans notre étude. Ce choix a été fait pour tenir compte de la multiplicité des tests importante pour cette étude.

### *Modèles de Cox*

---

Dans les études de cohorte SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, le long suivi dont nous disposons a permis d'exploiter ces données pour étudier la survenue des MCV au cours du temps, selon leur statut nutritionnel, évalué dans les études prospectives de cette thèse à l'aide des enregistrements alimentaires compris entre l'inclusion et les deux premières années de suivi des études (période d'exposition). La modélisation de la relation entre un facteur d'exposition et l'incidence d'un événement fait appel aux analyses de données dites « de survie » qui est l'étude du délai de la survenue d'un événement pour un ou plusieurs individus. La variable aléatoire ainsi étudiée est le délai de survenue de cet événement, appelé durée de survie. Pour définir ce délai, il faut une date d'origine et une date de survenue de l'événement. Les facteurs influençant ce délai de survenue sont les variables explicatives. Pour les étudier, nous

avons utilisé le modèle à risques proportionnels, plus communément appelé modèle de Cox. Il s'agit d'un modèle semiparamétrique exprimant le HR (« Hazard Ratio » ou Rapport de risques instantané) de survenue d'un événement en fonction du temps.

En raison de l'exclusion des sujets ayant déjà vécu l'événement d'intérêt à l'inclusion, les données sont dites « tronquées » à gauche. Les données sont dites également « censurées à droite » car des individus n'auront pas connu l'événement au moment des analyses. Le modèle de Cox repose sur l'hypothèse des risques proportionnels, selon laquelle le rapport des risques de 2 individus ayant une configuration différente des covariables reste constant au cours du temps.

Nous avons donc modélisé la relation entre les variables d'exposition et le risque de MCV par des modèles de Cox à entrée retardée, qui utilisent comme temps de base l'âge du sujet et comme date d'origine la date d'entrée dans la cohorte. La date de sortie du modèle de Cox pouvait être la date de l'événement (MCV), la date de décès, la date de fin de la cohorte (date de point) pour SU.VI.MAX ou la date de dernière nouvelle ou de dernière réponse à un questionnaire dans NutriNet-Santé. La date de point était le 30 septembre 2007 dans l'étude SU.VI.MAX Pour les études réalisées dans NutriNet-Santé, la date de point était le 31 mars 2016 pour NutriNet-Santé pour l'étude sur le score FSA-NPS-DI et le 31 Août 2016 pour l'étude prospective sur les polyphénols.

Nous avons vérifié que l'hypothèse des risques proportionnels était satisfaite à travers l'observation des graphes log-log (survie) en fonction de log-temps. Les tests de tendance linéaire pour les variables d'intérêt ont également été conduits.

### ***Modèles linéaires à effets mixtes***

---

Les modèles mixtes sont des modèles complexes qui ont été développés à partir du modèle linéaire. Ces modèles permettent de prendre en compte d'une part, la notion de mesure répétée et d'autre part, la notion de facteur aléatoire au cours du temps. Les variables explicatives peuvent être aussi bien quantitatives que qualitatives. Nous avons utilisé des modèles linéaires à effets mixtes qui sont une extension du modèle linéaire qui prend en compte la variabilité liée aux individus pour évaluer les apports en polyphénols et les variations de poids et de TT. Les effets fixes décrivent les pentes de régression de la population pour l'ensemble des covariables considérées, qui incluent les variables d'exposition et les facteurs de confusion. Les effets aléatoires décrivent la variabilité individuelle de la variable dépendante et les changements dans le temps. En considérant les pentes aléatoires



individuelles, ce modèle a permis d'estimer l'influence de l'apport total et spécifique en polyphénols sur la variation des paramètres anthropométriques au cours du temps. Ce modèle tient également compte de la corrélation intra-sujet entre les mesures répétées et des valeurs manquantes à différents moments du suivi (Finucane *et al.* 2007).

Dans l'étude qui consistait à évaluer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles chez plus de 13 000 patients diagnostiqués avec un trouble cardiométabolique dans la cohorte NutriNet-Santé, nous avons utilisé des modèles linéaires généralisés mixtes, et tenu compte de l'effet de la randomisation, avec une « fonction link » appropriée. La fonction « logit link » a été utilisée pour les variables binaires et la fonction « normal link » pour les variables continues. La procédure Glimmix dans SAS® version 9.3 (SAS Institute Inc) a été utilisée pour obtenir les moyennes et proportions ajustées et a notamment permis de modéliser les données avec une distribution non normale pour les différentes strates, en tenant compte de la randomisation.

# Résultats

---

## I. Partie 1: Associations prospectives entre un score individuel mesurant la qualité globale de l'alimentation (score FSA-NPS DI) et le risque de MCV dans la cohorte SU.VI.MAX et la cohorte NutriNet-Santé.

---

*De nombreux comités d'experts nationaux et internationaux, dont l'OMS et la Food Standards Agency, recommandent la mise en place d'un système d'information nutritionnelle simplifié, sous forme de logos, en face avant des emballages afin d'orienter les consommateurs vers des choix alimentaires plus sains et inciter les industriels à des reformulations de la qualité de l'offre alimentaire. La prévention nutritionnelle primaire des MCV est étroitement liée aux facteurs de risques nutritionnels tels qu'une alimentation inadaptée, riche en énergie, sucres simples, graisses saturées, sel et pauvre en éléments favorables tels que les fruits, les légumes, les fibres et les vitamines associées. L'observance aux recommandations nutritionnelles pourrait être améliorée en permettant au consommateur de faire des choix de meilleure qualité. Le logo-5C a été construit à cette fin, pour la population générale, en prévention nutritionnelle concernant l'ensemble des maladies chroniques, sur la base de nombreux travaux scientifiques et des recommandations nutritionnelles générales pour la population. Cette partie se propose d'évaluer si le score FSA-NPS DI calculé a posteriori à partir du score FSA-NPS des aliments qui détermine la couleur du logo-5C des aliments est bien associé au risque de développer une MCV (en prévention primaire).*

Les deux articles issus de ces études sont présentés en **annexes 1 et 2**. Ces deux études avaient les mêmes objectifs et design mais portaient sur deux cohortes différentes. Aussi, nous avons choisi de les présenter dans une même partie, à des fins comparatives et critiques.

**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Méjean C, Ducrot P, Péneau S, Donnenfeld M, Deschasaux M, Menai M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. \*(Equally contributed)

Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk. Vol 23, Issue 15, pp. 1669 – 1676.

**European Journal of Preventive Cardiology 2016**

**Adriouch S**, Julia C, Kesse-Guyot E, Ducrot P, Péneau S, Méjean C, Assmann Karen, Deschasaux M, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. \*(Equally contributed)

Association between a dietary quality index based on the Food Standard Agency nutrient profiling system and cardiovascular disease risk among French adults. Volume 234, 1 May 2017, Pages 22–27.

**International Journal of Cardiology 2017**

---

## 1. Objectifs et populations d'études

Les objectifs des deux études étaient de déterminer de manière prospective les associations entre la qualité nutritionnelle individuelle quantifiée par le score FSA-NPS DI au niveau individuel et l'incidence des MCV dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé. De plus, nous avons également étudié une modulation éventuelle de cette association par des facteurs de risque connus pour les MCV.

Les deux cohortes sont différentes sur divers aspects, comme vu précédemment dans la section « Méthodes ». Dans la cohorte NutriNet-Santé, les données de consommations alimentaires reflètent davantage la réalité des consommations actuelles et la diversité des produits proposés sur le marché.

## 2. Méthodes

### 1. Données alimentaires retenues

Les enregistrements alimentaires complétés au cours des deux premières années de suivi ont été utilisés dans ces 2 études afin de respecter un design prospectif (au moins six enregistrements de 24h pour SU.VI.MAX et au moins trois enregistrements de 24h pour NutriNet-Santé).

### 2. Événements cardiovasculaires étudiés

Les événements cardiovasculaires ont été sélectionnés à partir des codes I20-I25, I63, I65, I66, I70, I71, et I74 de la Classification internationale des maladies (10e révision, Modifications cliniques [ICD-10-CM]). Cette étude portait ainsi sur les AVC, les AIT et les coronaropathies dont les angines de poitrine instables dans SU.VI.MAX.

Cette étude portait sur les cas incidents de premiers AVC, infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu et angioplastie diagnostiqués entre l'inclusion et mars 2016 dans NutriNet-Santé.

Les angines de poitrine sont définies comme des douleurs à la poitrine provoquées par l'effort et soulagées par le repos ou la prise de nitrates, avec des traces de sténose corroborées par une angiographie coronarienne. Les événements cardiovasculaires mortels ou non sont inclus dans les analyses.

### 3. Analyses statistiques communes

Les caractéristiques des participants à l'inclusion sont présentées comme moyenne (SD) ou N (%), en fonction des quartiles sexe-spécifiques de FSA-NPS DI. L'indice de masse corporelle (IMC) est défini comme le poids (kg) divisé par la taille au carré (m<sup>2</sup>). La normalité

des variables continues a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les P-valeurs ont été obtenues à l'aide de tests de Kruskal-Wallis (variables continues) ou de Mantel-Haenzel Chi-squared tendance (variables catégorielles) dans SU.VI.MAX et en utilisant un test de  $\chi^2$  issu de modèles de régression logistique polytomique ordinale dans NutriNet-Santé. L'association entre le FSA-NPS DI (codé comme une variable continue et en quartiles ou quintiles sexe-spécifiques) et le risque de MCV a été estimée à partir des rapports de risque instantanés (HR) et de leur intervalle de confiance à 95% (ICs) obtenus à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels avec l'âge comme échelle de temps.

Des interactions deux à deux ont été testées entre le FSA-NPS DI (variable continue et quartiles pour SU.VI.MAX, quintiles pour NutriNet-Santé) et les variables suivantes : sexe, tabagisme, activité physique, apports énergétiques, statut pondéral et groupe d'intervention de l'essai SU.VI.MAX initial pour l'étude SU.VI.MAX. Les analyses ont été conduites au global et stratifiées en fonction de ces variables. Nous avons également considéré les associations non-linéaires entre le FSA-NPS DI et le risque de MCV et vérifié l'hypothèse de linéarité en utilisant des fonctions de « restricted cubic spline » (RCS) en utilisant la macro SAS® proposée par Desquilbet et Mariotti (Desquilbet and Mariotti 2010).

#### **4. Ajustements spécifiques à SU.VI.MAX.**

Les modèles multivariés étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps du modèle de Cox), le sexe, le groupe d'intervention de l'essai SU.VI.MAX initial (antioxydant/placebo), le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h (continu), l'IMC (<25/25-<30/≥30kg/m<sup>2</sup>), l'activité physique (< ou ≥1h/j d'équivalent marche), le statut tabagique (non-fumeur/ex-fumeur/fumeurs), le niveau d'éducation (< ou ≥ enseignement supérieur), les antécédents familiaux de MCV (oui/non) et la consommation d'alcool (tertiles sexe-spécifiques).

#### **5. Ajustements spécifiques à NutriNet-Santé.**

Les modèles multivariés étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps du modèle de Cox), le sexe, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h (continu), l'IMC (kg/m<sup>2</sup>, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible, déterminée en suivant les recommandations de l'IPAQ (Craig *et al.* 2003)), le statut tabagique (non-fumeur/ex-fumeur/fumeur occasionnel / fumeurs), le niveau d'éducation (< ou ≥ enseignement supérieur), les antécédents familiaux de MCV (oui/non), la consommation d'alcool (quintiles sexe-spécifiques) et la saison majoritaire d'enregistrements alimentaires de 24h (printemps, été, automne, hiver). En analyse de sensibilité, nous avons également ajusté nos modèles sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type 2 ou d'une dyslipidémie et la prise de médicaments pour ces pathologies. Nous avons également ajusté les modèles sur l'observance des participants à ces traitements,

évaluée à partir des données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), à partir du nombre de boîtes de médicaments délivrées en pharmacie, pour chaque pathologie. Nous avons aussi ajusté les modèles, en analyse de sensibilité sur les connaissances nutritionnelles aux repères de consommation du PNNS.

### 3. Résultats dans la cohorte SU.VI.MAX.

Parmi les 13 017 participants de la cohorte SU.VI.MAX, 26 ont été exclus car ils avaient déclaré une MCV avant l'inclusion et 6476 car ils avaient fourni moins de six enregistrements alimentaires de 24h au cours des deux premières années de suivi. 6 515 participants ont donc été inclus dans nos analyses. Comparés aux participants exclus des analyses, les individus inclus étaient plus âgés (49,2 vs. 48,6 ans,  $P < 0,0001$ ), plus souvent des hommes (42,2% vs. 36,8%,  $P < 0,0001$ ) et présentaient un niveau d'éducation plus élevé (enseignement supérieur : 38,0% vs. 36,1%,  $P < 0,0001$ ) ; ils étaient également moins susceptibles de fumer (non-fumeurs : 49,4% vs. 48,3%,  $P < 0,0001$ ), présentaient un IMC moins élevé (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> : 64,9% vs. 62,3%,  $P < 0,0001$ ) et une plus grande proportion d'antécédents familiaux de MCV (41,8% vs. 26,3%,  $P < 0,0001$ ).

Au total, 181 cas incidents de premiers événements cardiovasculaires majeurs ont été validés au cours d'un suivi médian de 12,4 ans (25<sup>ème</sup> – 75<sup>ème</sup> percentiles : 11,0 – 12,6) : 59 infarctus du myocarde, 43 AVC et 79 angines de poitrine. L'âge moyen au moment de l'évènement cardiovasculaire était de  $53,5 \pm 4,9$  ans. Le nombre moyen d'enregistrements de 24h était de  $10,6 \pm 2,4$  par individu.

Aucune interaction n'a été observée entre le score FSA-NPS DI et le sexe ( $P=0,5$ ) sur le risque de MCV. Les analyses ont donc été conduites et présentées pour l'ensemble des participants.

Les caractéristiques à l'inclusion des participants sont décrites dans le **Tableau 10**. Les valeurs de FSA-NPS DI allaient de 1,38 à 12,0. Les participants avec un FSA-NPS DI moins élevé (i.e. présentant une alimentation de meilleure qualité nutritionnelle) étaient plutôt plus âgés, non-fumeurs, pratiquaient plus d'activité physique, avaient des apports en énergie et en alcool moins élevés et présentaient un IMC plus élevé, comparé aux participants avec FSA-NPS DI plus élevé.

**Tableau 10: Caractéristiques à l'inclusion de la population d'étude, selon les quartiles de score de qualité nutritionnelle FSA-NPS-DI, cohorte SU.VI.MAX, France, 1994-2007**

	Quartiles sexe-spécifiques* de score FSA-NPS DI					P†
	Global	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	6515	1628	1629	1630	1628	
FSA-NPS DI	7,26(6,25;8,20)	5,50(4,85;5,92)	6,80(6,52;7,02)	7,70(7,49;7,94)	8,88(8,49;9,40)	<0,0001
Age (années)	48,9(45,1;54,1)	50,8(46,4;55,8)	49,4(45,7;54,8)	48,6(45,1;53,2)	47,6(43,3;52,0)	<0,0001
Sexe						1,0
Femme	2749 (42,2)	687 (42,2)	687 (42,2)	688 (42,2)	687 (42,2)	
Homme	3766 (57,8)	941 (57,8)	942 (57,8)	942 (57,8)	941 (57,8)	
Etudes supérieures						0,6
Non	4038(62,0)	997 (61,2)	1000 (61,4)	1011 (62,0)	1030 (63,3)	
Oui	2477(38,0)	631 (38,8)	629 (38,6)	619 (38,0)	598 (36,7)	
Statut tabagique						<0,0001
Non-fumeur	3218 (49,4)	877 (53,9)	820 (50,3)	829 (50,9)	692 (42,5)	
Ex-fumeur	2439 (37,4)	582 (35,8)	616 (37,8)	588 (36,1)	653 (40,1)	
Fumeur actuel	858 (13,2)	169 (10,4)	193 (11,9)	213 (13,1)	283 (17,4)	
Activité physique						0,009
< 1h/jour d'équivalent marche	3556 (54,6)	849 (52,2)	859 (52,7)	909 (55,8)	939 (57,7)	
≥ 1h/jour d'équivalent marche	2959 (45,4)	779 (47,9)	770 (47,3)	721 (44,2)	689 (42,3)	
Indice de Masse Corporelle‡						<0,0001
<25 kg/m <sup>2</sup>	4225 (64,9)	971 (59,7)	1061 (65,1)	1093 (67,1)	1100 (67,6)	
≥25 - <30 kg/m <sup>2</sup>	1895 (29,1)	533 (32,7)	474 (29,1)	448 (27,5)	440 (27,0)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	395 (6,06)	124 (7,62)	94 (5,77)	89 (5,46)	88 (5,41)	
Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire						0,5
Non	3792 (58,2)	966 (59,3)	956 (58,7)	924 (56,7)	946 (58,1)	
Oui	2723 (41,8)	662 (40,7)	673 (41,3)	706 (43,3)	682 (41,9)	
Groupe d'intervention de l'essai SU,VI,MAX						0,7
Antioxydants	3237 (49,7)	790 (48,5)	814 (50,0)	808 (49,6)	825 (50,7)	
Placebo	3278 (50,3)	838 (51,5)	815 (50,0)	822 (50,4)	803 (49,3)	
Apports énergétiques sans alcool, kcal/j	1941(1605;2310)	1739(1422;2117)	1907(1601;2264)	2021(1694;2388)	2066(1754;2426)	<0,0001
Apports en alcool, g/j	12,2(3,41;27,1)	7,70(1,62;20,3)	10,8(3,18;25,2)	13,6(4,46;29,2)	16,9(5,65;34,5)	<0,0001

IMC: indice de masse corporelle, FSA-NPS DI: Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index, SU.VI.MAX: Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

Seuils sexe-spécifiques pour les quartiles de score FSA-NPS DI : 6,38/7,34/8,21 (hommes) et 6,16/7,18/8,18 (femmes)

\*: Médiane (25ème, 75ème percentile) pour les variables quantitatives et N (%) pour les variables qualitatives

†: P-valeur pour la comparaison entre les quartiles du score FSA-NPS DI, test de Kruskal-Wallis (variables continues) ou issu d'un Chi<sup>2</sup> (variables catégorielles non ordinales) ‡: Poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup>

Le **Tableau 11** présente les associations entre les quartiles de score FSA-NPS DI et le risque de MCV. Le score FSA-NPS DI était associé à une augmentation du risque de MCV (HR<sub>pour une augmentation d'1 point du score</sub> =1,14 (1,03-1,27), HR<sub>Q4vs.Q1</sub>=1,61 (1,05-2,47), P<sub>tendance</sub>=0,03).

Pour une augmentation de 1 point du score FSA-NPS-DI (traduisant une moins bonne qualité nutritionnelle de l'alimentation), le risque de MCV augmentait de 14 %. Les sujets dont le score FSA-NPS DI de leur alimentation se situait dans le quartile reflétant une moins bonne qualité nutritionnelle avaient un risque de 61 % supérieur de développer une MCV par rapport aux sujets dans le quartile correspondant à une alimentation de meilleure qualité nutritionnelle.

Lorsque l'on considérait uniquement les cas d'infarctus du myocarde et d'AVC (102 cas), nous avons obtenu des résultats similaires (HR<sub>pour une augmentation d'1 point du score</sub> =1,19 (1,02-1,38), P<sub>tendance</sub> =0,03, données non présentées). Ces résultats n'étaient pas modifiés pour les MCV totales après ajustement sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type II ou d'une dyslipidémie au moment de l'inclusion (HR<sub>pour une augmentation d'1 point du score</sub> =1,14 (1,03-1,27), P<sub>tendance</sub>=0,01 et HR<sub>Q4vs.Q1</sub>=1,15 (1,01-1,30), P<sub>tendance</sub>=0,04).

**Tableau 11 : Associations multivariées<sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI en quartiles sexe-spécifiques<sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte SU.VI.MAX, France, 1994-2007**

FSA-NPS DI	N cas/non-cas (%)	HR	IC 95%	P <sub>tendance</sub>
<b>Score continu</b>	181/6334 (2,86%)	1,14	[1,03-1,27]	0,01
<b>Quartiles</b>				0,03
Q1	44/1584 (2,78%)	1		
Q2	45/1584 (2,84%)	1,19	[0,78-1,81]	
Q3	42/1588 (2,64%)	1,23	[0,80-1,91]	
Q4	50/1578 (3,17%)	1,61	[1,05-2,47]	

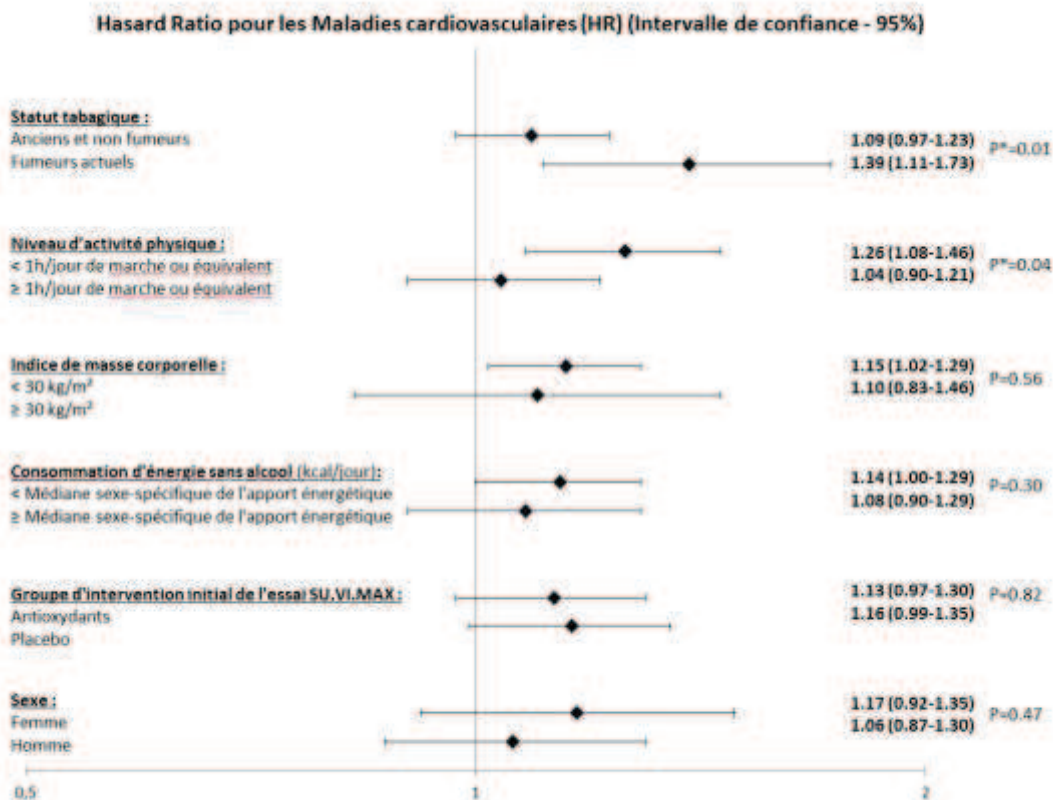
FSA-NPS DI Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index, HR hazard ratio, IC Intervalle de Confiance, Q Quartiles, SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

1: ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe d'intervention de l'essai SU.VI.MAX initial, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h, le statut tabagique, le niveau d'éducation, l'activité physique, l'indice de masse corporelle, les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, les apports énergétiques sans alcool, les apports en alcool

2: Seuils sexe-spécifiques pour les quartiles de score FSA-NPS DI : 6,38/7,34/8,21 (hommes) et 6,16/7,18/8,18 (femmes)

Des interactions deux à deux entre le score FSA-NPS DI d'une part et le statut tabagique (P=0,01) et l'activité physique (P=0,04) d'autre part ont été observées. Aucune interaction n'a été observée avec les apports énergétiques, le sexe ou le groupe d'intervention de l'essai SU.VI.MAX (tous P>0,05). La **Figure 19** présente les associations entre le score FSA-NPS DI (variable continue) et le risque de MCV stratifié sur le statut tabagique et le niveau d'activité physique.





**Figure 19 : Associations multivariées (hazard ratios et intervalle de confiance à 95%) entre le score FSA-NPS DI et le risque de maladies cardiovasculaires, stratifiées sur le statut tabagique et le niveau d'activité physique, cohorte SU.VI.MAX, France, 1994-2007**

FSA-NPS DI: Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance, SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

1: HR pour une augmentation du score FSA-NPS DI, issus des modèles multivariés de Cox ajustés sur l'âge, le sexe; le groupe d'intervention SU.VI.MAX, le nombre de rappels de 24h, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le niveau d'activité physique, les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, l'apport énergétique total sans alcool et la consommation d'alcool.

\* valeur-p de l'interaction

Le score FSA-NPS DI était associé à une augmentation de risque de MCV chez les fumeurs (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,39 (1,11-1,73)), et chez ceux ayant un niveau faible d'activité physique (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,26 (1,08-1,46)), alors que les associations correspondantes n'étaient pas significatives chez les non-fumeurs ( $P_{\text{tendance}}=0,2$ ) ou chez les individus ayant un niveau d'activité physique plus élevé ( $P_{\text{tendance}}=0,5$ ). Des résultats similaires étaient observés lorsque le score FSA-NPS DI était codé sous forme de quartiles sexe-spécifiques (données non présentées). Des ajustements supplémentaires sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type II ou d'une dyslipidémie au moment de l'inclusion n'ont pas modifié ces résultats. Le score FSA-NPS DI était associé à une augmentation de risque de MCV chez les fumeurs (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,38 (1,11-

1,74)), et chez ceux ayant un faible niveau d'activité physique ( $HR_{\text{pour une augmentation d'1 point du score}} = 1,25 (1,07-1,46)$ ), alors que les associations correspondantes n'étaient pas significatives chez les non-fumeurs ( $P_{\text{tendance}} = 0,2$ ) ou chez les individus ayant un niveau d'activité physique plus important ( $P_{\text{tendance}} = 0,6$ ).

#### 4. Résultats dans la cohorte NutriNet-Santé

Parmi les 96 716 participants de la cohorte NutriNet-Santé ayant fourni au moins trois enregistrements alimentaires de 24h au cours des deux premières années de suivi, 20 069 ont été exclus car ils ont déclaré avoir eu une MCV avant l'inclusion ou du fait d'une durée de suivi dans l'étude inférieure à 2 ans. 76 647 participants ont ainsi été inclus dans les analyses. Comparés aux individus exclus des analyses, les participants inclus étaient plus âgés (43,8 vs. 40,1 ans,  $P < 0,0001$ ), plus susceptibles d'être des femmes (78,2% vs. 77,8%,  $P < 0,0001$ ), d'avoir un niveau d'éducation plus élevé ( $\geq$  bac+2: 64,8% vs. 62,0%,  $P < 0,0001$ ), d'avoir des antécédents familiaux de MCV (21,2% vs. 20,6%,  $P < 0,0001$ ) et moins susceptibles de fumer (non-fumeurs : 50,9% vs. 48,1%,  $P < 0,0001$ ).

Au global, 509 cas de premiers évènements cardiovasculaires majeurs incidents ont été validés au cours d'un suivi médian de 4,59 ans (346 706 personnes-années) : 76 infarctus du myocarde, 186 angioplasties, et 247 AVC. Le nombre moyen d'enregistrements de 24h était de 4,60 (SD=1,60) par individu. Parmi ceux ayant eu un évènement cardiovasculaire, la moyenne d'âge au moment de l'évènement était de 62,6 (SD=11,1) ans. Aucune interaction n'a été observée entre le score FSA-NPS DI et le sexe ( $P = 0,48$ ) sur le risque de MCV. Les analyses ont donc été conduites et présentées pour l'ensemble des participants. Les valeurs de FSA-NPS DI allaient de -5,20 à 18,1. Les participants avec un FSA-NPS DI moins élevé (i.e. présentant une alimentation de meilleure qualité nutritionnelle) étaient plutôt plus âgés, non-fumeurs, pratiquaient plus d'activité physique, avaient des apports en énergie et en alcool moins élevés, un IMC plus élevé et présentaient plus souvent des antécédents familiaux de MCV (toutes P-valeurs  $< 0,001$ , **Tableau 12**).

Le score FSA-NPS DI était associé à une augmentation du risque de MCV ( $HR_{\text{pour une augmentation d'1 point du score}} = 1,08 (1,03-1,13)$ ,  $HR_{Q4\text{vs}.Q1} = 1,40 (1,06-1,84)$ ,  $P_{\text{tendance}} = 0,01$ , **Table 2**). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les analyses portaient uniquement sur les évènements coronariens (infarctus du myocarde et angioplastie, 262 cas,  $HR_{\text{pour une augmentation d'1 point du score}} = 1,09 (1,03-1,16)$ ,  $P_{\text{tendance}} = 0,01$ , **Tableau 13**) mais pas lorsque les analyses portaient uniquement sur les évènements neurovasculaires (AVC, 247 cas,  $HR_{\text{pour une augmentation d'1 point du score}} = 1,06 (0,99-1,13)$ ,  $P_{\text{tendance}} = 0,28$ , **Tableau 13**).

**Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion<sup>5</sup> de la population d'étude totale et en fonction des quartiles sexe-spécifiques de FSA-NPS DI, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

	Quartiles (Q) de FSA-NPS DI					P <sup>1</sup>
	Tous (n=76647)	Q1 (n=19161)	Q2 (n=19162)	Q3 (n=19163)	Q4 (n=19161)	
<b>FSA-NPS DI</b>	6,40±2,38	3,35±1,29	5,70±0,46	7,21±0,44	9,36±1,15	<0,0001
<b>Sexe</b>						
<b>Femme</b>	59949(78,2)	14987(78,2)	14987(78,2)	14988(78,2)	14987(78,2)	
<b>Homme</b>	16698(21,8)	4174(21,8)	4175(21,8)	4175(21,8)	4174(21,8)	
<b>Age, années</b>	43,8±14,4	49,5±13,8	46,4±13,8	42,4±13,8	36,9±12,7	<0,0001
<b>Niveau d'éducation</b>						<0,0001
< Bac	14255(18,6)	4445(23,7)	3807(19,9)	3243(16,9)	2660(13,9)	
≥ Bac /<Bac+2	12735(16,6)	3108(16,2)	3070(16,0)	3149(16,4)	3410(17,8)	
≥ Bac+2	49655(64,8)	11508(60,1)	12285(64,1)	12771(66,6)	13091(68,3)	
<b>Statut tabagique</b>						<0,0001
<b>Non-fumeurs</b>	38991(50,9)	9620(50,2)	9655(50,4)	9908(51,7)	9908(51,4)	
<b>Ex-fumeurs</b>	25699(33,5)	7411(38,7)	6889(36,0)	6212(32,4)	5187(27,1)	
<b>Fumeurs occasionnels</b>	3692(4,82)	681(3,55)	864(4,51)	953(4,97)	1194(6,23)	
<b>Fumeurs réguliers</b>	8265(10,8)	1449(7,56)	1754(9,15)	2090(10,9)	2972(15,5)	
<b>Activité physique<sup>2</sup></b>						<0,0001
<b>Faible</b>	15735(20,5)	3093(16,1)	3641(19,0)	4156(21,7)	4845(25,3)	
<b>Modérée</b>	28398(37,1)	6740(35,2)	7192(37,5)	7310(38,2)	7156(37,4)	
<b>Elevée</b>	21759(28,4)	6717(35,1)	5713(29,8)	5007(26,1)	4322(22,6)	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	23,8±4,48	24,1±4,62	23,8±4,33	23,7±4,36	23,5±4,64	<0,0001
<b>Statut pondéral</b>						<0,0001
<b>Poids normal (IMC&lt;25)</b>	53592(69,9)	12662(66,1)	13357(69,7)	13673(71,4)	13900(72,5)	
<b>Surpoids/obésité (≥25)</b>	23055(30,1)	6499(33,9)	5805(30,3)	5490(28,6)	5261(27,5)	
<b>Apports énergétiques sans alcool, kcal/j</b>	1835±451	1652±408	1800±412	1889±427	1996±482	<0,0001
<b>Apports en alcool, g/j</b>	8,02±12,0	6,29±10,4	8,06±11,3	8,74±12,5	9,14±13,5	<0,0001
<b>Nombre d'enregistrements alimentaires de 24h</b>	4,60±1,60	4,50±1,59	4,71±1,60	4,73±1,60	4,45±1,58	<0,0001
<b>Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (oui)</b>	16232(21,2)	5016(26,2)	4474(23,4)	3754(19,6)	2988(15,6)	<0,0001

FSA-NPS DI: Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index; IMC: indice de masse corporelle

<sup>1</sup>P-valeur pour la comparaison entre les quartiles du score FSA-NPS DI, à l'aide de tests du chi<sup>2</sup> issus de modèles de régression logistique polytomique ordinaire

<sup>2</sup>Données disponibles pour 65 892 individus <sup>3</sup>IMC=Poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup> <sup>4</sup>Seuils sexe-spécifiques pour les quartiles de score FSA-NPS DI : 4,84/6,45/8,00 (femmes) et 4,91/6,48/7,98 (hommes) <sup>5</sup>Moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives et fréquences (%) pour les variables qualitatives.

Pour une augmentation de 1 point du score FSA-NPS DI (traduisant une moins bonne qualité nutritionnelle de l'alimentation), le risque de MCV augmentait de 8 %. Les sujets dont le score FSA-NPS DI de leur alimentation se situait dans le quartile reflétant une moins bonne qualité nutritionnelle avaient un risque de 40 % supérieur de développer une MCV par rapport aux sujets dont le score FSA-NPS-DI se situait dans le quartile correspondant à une alimentation de meilleure qualité nutritionnelle (meilleur score FSA-NPS DI). Un diagramme de Kaplan-Meier estimant les courbes de survie en fonction des quartiles de score FSA-NPS DI est également présenté dans l'article complet en **annexe 2**.

**Tableau 13 : Associations multivariées<sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI en continu ou en quartiles sexe-spécifiques<sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

FSA-NPS DI	N cas/ non-cas	HR	IC 95%	P-tendance P-valeur*
<b>Maladies cardiovasculaires</b>				
Score continu	509/76,138	1,08	1,03-1,13	0,001*
Quartiles <sup>2</sup>				0,01
Q1	163/18,998	1,00	(réf)	
Q2	130/19,032	0,94	0,74-1,19	
Q3	125/19,038	1,19	0,93-1,52	
Q4	91/19,070	1,40	1,06-1,84	
<b>Maladies coronariennes</b>				
Score continu	262/76,385	1,09	1,03-1,16	0,005*
Quartiles <sup>2</sup>				0,01
Q1	84/19,077	1,00	(réf)	
Q2	63/19,099	0,89	0,64-1,24	
Q3	62/19,101	1,15	0,82-1,62	
Q4	53/19,108	1,62	1,12-2,35	
<b>AVC</b>				
Score continu	247/76,400	1,06	0,99-1,13	0,09*
Quartiles <sup>2</sup>				0,28
Q1	79/19,082	1,00	(réf)	
Q2	67/19,095	0,99	0,71-1,38	
Q3	63/19,100	1,22	0,86-1,72	
Q4	38/19,123	1,17	0,77-1,77	

<sup>1</sup>Les modèles de Cox étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps), le sexe, l'IMC (kg/m<sup>2</sup>, continu), l'activité physique (élevée, modérée, faible), le statut tabagique (non-fumeurs, ex-fumeurs, fumeurs occasionnels, fumeurs), le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h (continu), les apports en alcool (g/j, quintiles), les apports énergétiques (sans alcool, g/j, continu), les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac / ≥ Bac et <Bac+2 / <Bac+2) et la saison d'enregistrements alimentaires de 24h (printemps, été, automne, hiver).

<sup>2</sup>Seuils sexe-spécifiques de quartiles de score FSA-NPS DI : 4,84/6,45/8,00 (femmes) et 4,91/6,48/7,98 (hommes)

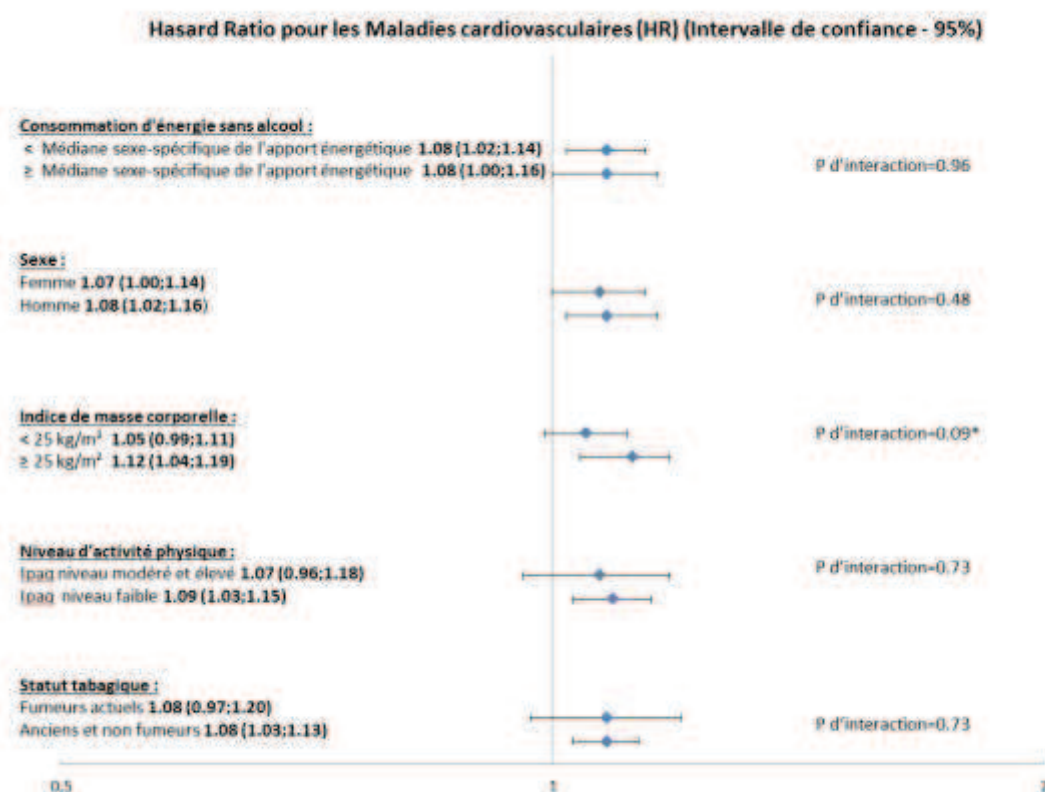
\*P de tendance pour les quartiles du score FSA-NPS DI et P-Valeur pour le score en continu

Les résultats globaux portant sur les MCV n'étaient pas modifiés après ajustement sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type II ou d'une dyslipidémie au moment de l'inclusion (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,08 (1,04-1,13),  $P=0,0005$  et  $HR_{Q4vs.Q1}=1,44$  (1,09-1,90),  $P_{tendance}=0,005$ ).

Ils n'étaient pas modifiés également après ajustements supplémentaire sur la prise d'un traitement médicamenteux pour ces pathologies, l'observance à ces traitements et les connaissances des participants aux repères nutritionnels des participants (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,08 (1,04-1,13),  $P=0,0007$  et  $HR_{Q4vs.Q1}=1,41$  (1,07-1,87),  $P_{tendance}=0,007$ ).

La non-linéarité de l'association entre le FSA-NPS-DI et le risque de MCV n'était pas suggérée par nos analyses (test RCS de non-linéarité test,  $P=0,25$ ).

Alors qu'aucune interaction n'a été observée avec les apports en énergie, le sexe, l'activité physique ou le statut tabagique ( $P>0,10$ ), une interaction significative a été observée entre le FSA-NPS DI et le statut pondéral sur le risque de MCV ( $P=0,09$ ) (**Figure 20**). Le FSA-NPS DI était associé avec une augmentation de risque de MCV chez les individus en surpoids (HR pour une augmentation d'1 point du score =1,12 (1,04-1,19),  $P=0,002$ ), alors que cette association n'était pas significative chez les individus normo-pondéraux ( $P=0,13$ ). Des résultats similaires ont été observés lorsque le FSA-NPS DI était codé en quartiles sexe-spécifiques (données non tabulées). Des ajustements supplémentaires sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type II ou d'une dyslipidémie au moment de l'inclusion n'ont pas modifié ces résultats (données non présentées).



**Figure 20 : Associations multivariées<sup>1</sup> (hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre le score FSA-NPS DI et le risque de maladies cardiovasculaires, stratifié sur le statut tabagique, le niveau d'activité physique, le statut pondéral, les apports énergétiques sans alcool et le sexe, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

<sup>1</sup>HR pour un point d'augmentation du score FSA-NPS DI, issus de modèles de Cox à risques proportionnels ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique, le statut tabagique, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h, les apports en alcool, les apports énergétiques sans alcool (médiane des apports énergétiques = 1707 kcal/j pour les femmes et 2114 kcal/j pour les hommes), les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, le niveau d'éducation et la saison d'enregistrements alimentaires de 24h (printemps, été, automne, hiver)  
FSA-NPS DI: Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index.

## 5. Discussion et mise en perspective avec la littérature

Dans ces deux études prospectives menées au sein de deux populations d'adultes français, nous avons observé qu'un score FSA-NPS DI plus élevé, caractérisant des choix alimentaires de moins bonne qualité nutritionnelle, était globalement associé à un risque plus important de développer une MCV, en particulier chez les individus plus à risque cardiovasculaire. En effet, ce risque était d'autant plus fort chez des individus présentant également d'autres facteurs de risque de MCV, comme le fait de fumer ou d'avoir un niveau faible d'activité physique dans SU.VI.MAX et chez les individus en surpoids ou obèses dans NutriNet-Santé. Ces résultats suggèrent que ces individus à risque bénéficieraient tout particulièrement de programmes de

santé publique visant à améliorer la qualité nutritionnelle de leurs choix alimentaires afin de réduire leur risque de MCV.

Ces deux résultats vont dans le même sens et viennent appuyer les résultats scientifiques existants sur l'intérêt du score FSA-NPS DI et donc du système d'étiquetage nutritionnel à 5 couleurs basé sur le score FSA-NPS.

Nos résultats sont cohérents avec la littérature associant les composantes du score FSA-NPS, en particulier les fruits et légumes (Dauchet *et al.* 2005;Dauchet *et al.* 2006;Wang *et al.* 2014a), les fibres (Threapleton *et al.* 2013), les sucres (Fung *et al.* 2009a;Fung *et al.* 2009b;Ludwig 2002), les acides gras saturés (Hooper *et al.* 2011a;Hooper *et al.* 2011b) et le sodium (Estruch *et al.* 2013;Mozaffarian *et al.* 2011;Mozaffarian *et al.* 2015;Reedy and Kirkpatrick 2011) avec des facteurs de risque cardiovasculaire ou le risque de MCV (Mozaffarian 2016). Bien que le score FSA-NPS DI ne prenne pas en compte la teneur de l'alimentation d'un individu en vitamines antioxydantes ou en composés phytochimiques, ce score est capable de caractériser la qualité nutritionnelle de l'alimentation au niveau d'un individu et a été fortement associé aux apports en macro- et micronutriments, à l'adéquation aux recommandations nutritionnelles ou encore au statut nutritionnel (Julia *et al.* 2015g;Julia *et al.* 2014c).

Nos résultats sont également cohérents avec les études prospectives ayant évalué les liens entre scores nutritionnels reflétant une meilleure qualité de l'alimentation et risque de MCV ou de facteurs de risque cardiovasculaires (McCullough *et al.* 2000b;McCullough *et al.* 2000d;Waijers *et al.* 2007) ou risque de moindre mortalité cardiovasculaire (Atkins *et al.* 2014;Buckland *et al.* 2009;Huijbregts *et al.* 1997a;Huijbregts *et al.* 1997d;Trichopoulou *et al.* 2003;Trichopoulou *et al.* 1995b;Waijers *et al.* 2007). Ces résultats sont également cohérents avec les études ayant montré que les scores mesurant l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises telles que le PNNS-GS (Estaquio *et al.* 2009) étaient significativement associés avec une diminution de risque de MCV (Kesse-Guyot *et al.* 2011a) et que les scores FSA-NPS DI et PNNS-GS étaient fortement corrélés (Julia *et al.* 2015g;Julia *et al.* 2014c).

A notre connaissance, très peu d'études ont exploré l'association entre un score nutritionnel basé sur un système de profilage de la qualité nutritionnelle au niveau de l'aliment (nutrient profiling system, NPS) et le risque de maladies chroniques (Chiuve *et al.* 2011;Lichtenstein *et al.* 2014). De manière cohérente avec nos résultats, Chiuve *et al.* ont observé que des scores plus élevés du Overall Nutritional Quality Index (ONQI), reflétant une meilleure qualité nutritionnelle de l'alimentation, étaient inversement associés au risque de MCV au sein de la Nurses' Health Study et de la Health Professional Follow-up Study. L'algorithme du ONQI est basé sur un NPS évaluant la qualité nutritionnelle des aliments prenant en compte 17



micronutriments et 4 macronutriments (sucres, fibres, acides gras saturés, acides gras totaux, cholestérol, acides gras oméga 3, vitamine A, vitamine B9, vitamine B6, vitamine B12, vitamine C, vitamine D, vitamine E, bioflavonoïdes totaux, caroténoïdes totaux, calcium, fer, magnésium, potassium, sodium et zinc) (Katz *et al.* 2009a;Katz *et al.* 2010a). L'algorithme du ONQI est similaire à celui du FSA-NPS DI par le fait qu'ils utilisent tous les deux une classification au niveau des aliments et un système de moyenne pondérée. La principale différence entre ces deux systèmes est que, contrairement à l'ONQI, le score FSA-NPS a été construit d'une part en utilisant un algorithme ouvert (brevet déposé pour le score ONQI) et d'autre part en utilisant un nombre limité de paramètres qui peuvent être trouvés sur l'étiquetage nutritionnel obligatoire présents sur l'emballage des produits alimentaires européens. Bien que le score FSA-NPS DI ne prenne pas en compte les vitamines antioxydantes ou les composés phytochimiques, il est néanmoins capable de caractériser la qualité globale de l'alimentation d'un individu et a été fortement associé aux apports en micro et macronutriments, au respect des recommandations nutritionnelles et au statut nutritionnel (Julia *et al.* 2015f;Julia *et al.* 2014d).

Une étude transversale publiée par Lichtenstein *et al.* a considéré un système volontaire de NPS, le "American Heart Association Heart Check Food Certification Program (AHA-HCP)" utilisé aux Etats-Unis sur la face avant des emballages sous forme d'un symbole. Dans cette étude (Lichtenstein *et al.* 2014) les consommateurs d'aliments portant le symbole certifié par l'AHA-HCP ont montré une prévalence moins élevée d'obésité et de syndrome métabolique et un tour de taille plus faible comparé aux non-consommateurs. L'algorithme de calcul de ce NPS est basé sur les paramètres suivants : acides gras saturés, acides gras trans, cholestérol, lipides totaux, céréales complètes, sucres, sodium, acides gras oméga 3 et fibres et sur un système de seuil conduisant à définir deux ou trois classes de qualité nutritionnelle pour chaque ingrédient (bonne/intermédiaire/mauvaise). Ensuite, un score global est attribué à chaque aliment comme la combinaison d'un "score d'ingrédients négatifs" et d'un "score d'ingrédients positifs". Contrairement au FSA-NPS-DI et à l'ONQI, le système de l'American Heart Association n'utilise pas une approche transversale dans laquelle tous les aliments sont considérés sur une même échelle (peu importe les groupes alimentaires), mais une approche calculant séparément des scores au sein de chaque groupe alimentaire. Enfin, les aliments sont classés comme étant de qualité nutritionnelle suffisante pour porter le symbole certifié par l'AHA-HCP ou non. Un score spécifique à chaque individu n'est pas calculé.

En résumé, nos résultats sont cohérents avec ceux des quelques études précédentes ayant considéré l'association entre des scores caractérisant la qualité nutritionnelle globale de l'alimentation en étant basés sur des NPS au niveau des aliments et le risque de MCV ou de maladies cardiométaboliques.

Dans nos deux études, les associations entre le FSA-NPS DI et le risque de MCV étaient plus particulièrement observées pour les maladies coronariennes alors que seule une tendance non significative était observée pour les AVC. Il est possible que les facteurs nutritionnels jouent un moindre rôle dans l'étiologie des AVC, en particulier les AVC hémorragiques, comparé aux maladies coronariennes (Chen *et al.* 2014) ou que les AVC aient regroupé des affections plus hétérogènes que les maladies coronariennes.

L'évaluation de l'hétérogénéité de la relation entre le score FSA-NPS DI et le risque de MCV selon différents facteurs sociodémographiques et liés au mode de vie était pré-spécifié dans notre protocole d'analyse, afin d'étudier si la qualité de l'alimentation avait le même impact potentiel sur le risque de MCV chez des individus plus ou moins à risque de développer des MCV.

Les associations entre le score FSA-NPS DI et le risque de MCV étaient plus particulièrement observées chez les fumeurs et chez ceux ayant un faible niveau d'activité physique dans SU.VI.MAX alors que ces associations étaient plus particulièrement observées chez les individus en surpoids ou obèses dans NutriNet-Santé. Bien que les stratifications sur les facteurs de risque majeurs aient donné des résultats différents dans les deux cohortes en termes de « population à risque », il semble néanmoins que ces deux résultats sont concordants avec la littérature. En effet, un faible niveau d'activité physique (Wen *et al.* 2011), le tabagisme (Nakanishi *et al.* 2015) le surpoids et l'obésité (Lachman *et al.* 2015) sont des facteurs de risque avérés pour les MCV, ces résultats suggèrent que l'influence de la qualité nutritionnelle de l'alimentation (et sa capacité de prévention) serait d'autant plus importante chez ces individus à risque. Toutefois, ces analyses secondaires étant de nature exploratoire, une certaine prudence est nécessaire pour leur extrapolation, d'autant plus que ces résultats diffèrent dans les deux cohortes.

Ces différences pourraient être expliquées en partie par les différences de mesure de l'activité physique dans les deux cohortes (mesure de l'activité moins précise dans SU.VI.MAX non estimée par l'IPAQ), le taux de surpoids plus élevé dans NutriNet-Santé. De plus, dans la cohorte NutriNet-Santé, la proportion de femmes était plus élevée et comparés aux participants exclus de nos analyses (selon nos critères), les participants inclus étaient plus susceptibles d'être des femmes. Dans la cohorte SU.VI.MAX, les hommes étaient également plus nombreux et plus susceptibles d'être inclus dans nos analyses. Enfin, le type d'événements cardiovasculaires sélectionnés différait entre les deux études. Les angines de poitrines sélectionnées dans SU.VI.MAX étaient des événements majeurs validés, qui sont en cours de validation dans la cohorte NutriNet-Santé. Pour cette raison, nous avons préféré ne pas les inclure dans l'étude NutriNet-Santé. A contrario, les angioplasties coronaires ont été

sélectionnées dans l'étude NutriNet-Santé lorsqu'elles faisaient suite à une angine de poitrine, ce qui a pu permettre de compenser ce biais.

## 6. Conclusion

En conclusion, ces deux études suggèrent que des choix alimentaires de moindre qualité nutritionnelle, comme reflétée par un score FSA-NPS DI plus élevé, sont associés à une augmentation de risque de MCV en particulier chez les individus à risque (individus en surpoids ou obèses, fumeurs et ceux ayant un faible niveau d'activité physique) et soutiennent la proposition faite de transposer le score FSA-NPS en cinq catégories correspondant aux cinq couleurs du logo nutritionnel 5-C/Nutriscore. Ce logo a pour objectif d'aider les consommateurs à comparer et classer rapidement et simplement les produits alimentaires en fonction de leur qualité nutritionnelle globale. Des messages de santé publique pourraient être élaborés pour accompagner l'éventuelle mise en place de ce logo à cinq couleurs ; par exemple, la consommation de produits « verts » pourrait être encouragée sans restriction alors que des conseils visant la modération (en fréquence et/ou en quantité) pourraient être donnés concernant les produits « rouges ». Par ailleurs, d'autres études sur l'association prospective entre le score individuel et la santé ont été menées dans la cohorte SU.VI.MAX. Elles ont permis de montrer que le score individuel de qualité nutritionnelle était associé à la survenue de maladies chroniques comme le MetS, l'obésité (chez les hommes) et la prise de poids, et les cancers (Donnenfeld *et al.* 2015; Julia *et al.* 2015a; Julia *et al.* 2015c). Ces deux études apportent donc des éléments supplémentaires en faveur de la mise en place du système d'étiquetage nutritionnel en face avant des emballages basé sur le score FSA-NPS et soulignent le potentiel intérêt d'un tel système comme mesure de santé publique pour la prévention primaire des MCV.

*Le score FSA-NPS DI a été construit à partir des éléments nutritionnels disponibles et obligatoires figurant sur les emballages alimentaires. Ainsi, cette première partie a montré qu'une meilleure qualité nutritionnelle, telle que reflétée par des apports moins riches en énergie, sucres simples, graisses saturées, sel et plus riches en fruits, légumes, sel et fibres était associée à une moindre survenue des MCV. L'une des hypothèses de l'effet préventif des fruits et légumes sur la survenue des MCV, outre leur richesse en vitamines et fibres serait leur teneur en polyphénols. Actuellement, il n'existe pas de recommandations nutritionnelles concernant les polyphénols, car les études et hypothèses mécanistiques sur ces composés font encore défaut concernant leur intérêt en prévention primaire des MCV ; des études épidémiologiques évaluant ces relations sont donc nécessaires.*

## II. Partie 2 : Consommations alimentaires de polyphénols, anthropométrie, et risque cardiovasculaire

---

*Afin d'établir et de faire évoluer des recommandations nutritionnelles adaptées à la prévention des MCV, il est primordial que les études épidémiologiques contribuent à préciser les mécanismes d'actions par lesquels l'alimentation pourrait être préventive ou non pour les MCV. Les polyphénols, bien qu'ayant été suggérés comme des composés potentiellement protecteurs des MCV ayant démontré leur efficacité in vitro à s'opposer aux mécanismes physiopathologiques précédant et favorisant la survenue des MCV, restent des composés dont le niveau de preuve est encore insuffisant dans les études chez l'homme. Les nombreuses méthodologies d'évaluation et d'estimation de leurs apports alimentaires et les limites des études ayant évalué les effets des polyphénols sur les MCV soulèvent la nécessité d'études prospectives pouvant apporter un consensus ou de nouvelles connaissances sur les liens entre apports alimentaires en polyphénols et prévention cardiovasculaire.*

*Pour étudier entièrement l'effet potentiel des polyphénols sur les MCV, il est également nécessaire d'étudier ses effets indirects (associations entre polyphénols et variation de anthropométriques par exemple) et ses effets directs (associations entre polyphénols et MCV). Par ailleurs, si les polyphénols s'avéraient efficaces pour prévenir les MCV, les recommandations sur la consommation en polyphénols devraient également prendre en compte les sources variées des aliments qui en contiennent. Ainsi, il est également d'intérêt d'étudier les associations entre les aliments riches en polyphénols et les MCV. Les approches « consommation d'aliments riches en polyphénols » et « apports en polyphénols » sont complémentaires. La première permet d'envisager la question des sources de polyphénols et des recommandations de consommation d'aliments riches en polyphénols en population. La seconde permet une appréciation fine et directe de l'exposition aux différents types de polyphénols et pourrait permettre de préciser les types de composés impliqués dans une prévention cardiovasculaire.*

Cette partie porte ainsi sur trois travaux :

- L'étude des associations entre les consommations d'aliments riches en polyphénols et l'incidence des MCV dans la cohorte SU.VI.MAX.
- L'étude des associations entre les apports totaux et spécifiques en polyphénols et les variations de l'indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille (TT) sur 6 ans dans la cohorte SU.VI.MAX.
- L'étude des associations prospectives entre les apports totaux et spécifiques en polyphénols et l'incidence des MCV dans la cohorte NutriNet-Santé.

Les articles correspondants sont présentés en **annexes 4 et 5**.

### **A. Aliments riches en polyphénols et risque de maladies cardiovasculaires dans la cohorte SU.VI.MAX.**

**Adriouch S**, Touvier M, Kesse-Guyot E M, Czernichow S, Méjean C, Hercberg S, Fezeu LK.  
Polyphenol-rich foods and risk of cardiovascular diseases in the SU.VI.MAX cohort

---

## 1. OBJECTIFS ET POPULATION D'ETUDE

L'objectif de cette étude était d'examiner l'association entre la consommation d'aliments riches en polyphénols et l'incidence des MCV dans la cohorte prospective SU.VI.MAX. L'approche globale « par aliments » se justifiant par le fait que plusieurs groupes d'aliments d'origine végétale contiennent différents types de polyphénols. Dans la réalité, différents sous-types de polyphénols sont donc consommés en même temps dans un même aliment ou groupe d'aliments et peuvent avoir des actions synergiques.

L'approche globale se justifie également en termes de recommandations nutritionnelles et de promotion de consommations d'aliments riches en polyphénols. En effet, les recommandations sont basées sur des consommations d'aliments et non de polyphénols en tant que tels. Enfin et surtout, cette approche doit être également vue comme une tentative d'apporter des réponses supplémentaires et complémentaires sur le lien entre polyphénols et risque de MCV, en l'absence de table de composition détaillée en polyphénols.

## 2. METHODES

Afin d'augmenter l'exactitude des mesures alimentaires, les analyses ont porté sur les sujets qui ont rempli au moins six enregistrements alimentaires de 24 heures pendant les deux premières années de suivi (1994-1996) et avec des données non manquantes pour toutes les variables d'intérêt.

Le statut tabagique était classé en trois catégories (fumeur actuel, ancien fumeur ou non-fumeur). Le niveau global d'activité physique habituelle était classé en trois catégories également (irrégulier, équivalent de <1 heure de marche par jour et équivalent de  $\geq 1$  heure de marche par jour). La consommation d'alcool a été estimée et les participants ont été classés en trois catégories (non consommateurs, <20 g / jour,  $\geq 20$  g / jour). Un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé pour chaque participant et nous disposons ainsi des mesures des lipides sériques et de la glycémie pour l'ensemble des individus de l'étude.

### 1. Détermination des événements cardiovasculaires

Le critère de jugement principal était la survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (Classification internationale des maladies, 10e révision, Modifications cliniques [ICD-10-CM] codes 120-125, 163, 165, 166, 170, 171, 174). Seuls les événements

cardiovasculaires étant survenus deux ans ou plus après l'inclusion ont été pris en compte pour respecter le design prospectif de l'étude.

## **2. Données nutritionnelles**

Sept groupes alimentaires riches en polyphénols ont été étudiés : les légumes, les tubercules, les fruits, le café, le thé, le chocolat et le vin. Les apports moyens en gramme par jour pour chacun de ces groupes ont donc été estimés pour les participants, au moyen de la table de composition publiée des aliments de SU.VI.MAX qui contenait 950 items alimentaires (Hercberg 2005a).

Les légumes comprenaient les salades vertes, les légumes feuilles, les haricots verts, les pois, les légumes à bulbe et à tiges, les légumes à fleurs, les champignons, les germes et les jus de légumes. Les tubercules comprenaient les pommes de terre, l'igname, le manioc et d'autres tubercules. Les fruits incluaient les pommes, les poires, les agrumes, les raisins, les baies, les fruits à noyau, le melon, la banane, les fruits tropicaux et les jus de fruits. Le chocolat incluait le chocolat au lait, le chocolat noir et autres produits très riches en chocolat. Le vin incluait le vin rouge, le vin blanc et le rosé. La consommation totale d'aliments riches en polyphénols a été obtenue en calculant l'apport quotidien moyen de ces sept groupes alimentaires.

## **3. Analyses statistiques**

4218 sujets ont été inclus, dont 1844 hommes et 2374 femmes. Pour chaque groupe d'aliments riches en polyphénols, chaque sujet a été classé selon quatre catégories. Pour les légumes, les tubercules, les fruits et le café, les catégories étaient basées sur des quartiles de consommations sexe-spécifiques. En raison du nombre élevé de non consommateurs pour le thé, le chocolat et le vin, nous avons créé une catégorie non-consommateurs et des tertiles sexe-spécifiques pour les consommateurs. Les associations entre les consommations d'aliments riches en polyphénols et les événements cardiovasculaires incidents ont été évaluées par les rapports de risque instantanés (HR) et les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%), en utilisant des modèles de Cox. Les HR ont été estimés pour chaque groupe d'aliments riches en polyphénols (total, légumes, tubercules, fruits, café, thé, chocolat et vin) en comparant les consommations des participants et en prenant comme groupe de référence les consommations les plus faibles pour chaque groupe alimentaire. Les tests de tendance ont été calculés sur la base des scores de groupes 1 à 4 utilisés comme variables continues, donnant la valeur de la consommation médiane à chaque groupe. Différentes analyses ont été effectuées : des analyses sur l'échantillon total et des analyses stratifiées sur le sexe.

Les modèles multivariés ont été ajustés sur l'âge, l'apport énergétique total, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, le statut tabagique, la tension artérielle systolique, la

glycémie plasmatique à jeun, les triglycérides à jeun, le cholestérol total à jeun, les traitements de l'HTA, du diabète, et de la dyslipidémie et le groupe d'intervention de l'essai SU.VI.MAX (supplémenté ou placebo). Un modèle ajusté sur la consommation en grammes des autres sources de groupes alimentaires riches en polyphénols a été effectué pour évaluer l'effet indépendant de chaque groupe d'aliments riches en polyphénols sur les MCV.

### 3. RESULTATS

La consommation médiane totale d'aliments riches en polyphénols variait de 736 g/jour à 619 g/jour dans le groupe de quartiles d'aliments riches en polyphénols le plus bas à 1572 g/jour à 1393 g/jour dans le groupe de quartiles le plus élevé, respectivement pour les hommes et les femmes. Les fruits, les légumes et le café représentaient 22% de la consommation totale d'aliments riches en polyphénols. Ces pourcentages ne variaient pas selon le sexe. Le vin a contribué davantage chez les hommes (22% contre 8%), et le thé a plus contribué chez les femmes (19% contre 11%) à l'apport total d'aliments riches en polyphénols.

Les caractéristiques de base des participants en fonction de leur consommation totale d'aliments riches en polyphénols et du sexe sont présentées dans le **Tableau 14**.



**Tableau 14 : Caractéristiques nutritionnelles, cliniques et biologiques à l'inclusion, des 4218 participants de l'étude SU.VI.MAX selon les quartiles sexe-spécifiques de consommation totale d'aliments riches en polyphénols.**

Quartiles de consommation totale d'aliments riches en polyphénols (g/jour)	Hommes				Femmes			
	196–879	870–1112	1112–1376	1377–2954	135–739	740–958	949–1178	1179–3286
Age en années	52,4 (4,5)	52,5 (4,6)	52,8 (4,7)	52,7 (4,7)	50,0 (6,8)	47,1 (6,6)	47,6 (6,6)	47,8 (6,8) <sup>†</sup>
Apport énergétique en kcal	2091 (462)	2388 (471)	2627 (480)	2874 (558)*	1608 (399)	1832 (393)	1961 (416)	2061 (432)*
Légumes en g/jour	186 (80)	226 (85)	248 (96)	291 (118)*	171 (69)	203 (69)	231 (84)	265 (96)*
Tubercules en g/jour	76 (46)	85 (51)	99 (62)	110 (73)*	51 (33)	66 (43)	70 (48)	72 (51)*
Fruits en g/jour	160 (91)	220 (120)	264 (134)	311 (185)*	152 (77)	200 (88)	237 (107)	277 (122)*
Café en ml/jour	134 (112)	217 (143)	257 (161)	359 (247)*	126 (105)	211 (146)	264 (192)	332 (318)*
Thé en ml/jour	33 (81)	51 (102)	81 (146)	163 (280)*	44 (80)	90 (135)	151 (186)	382 (372)*
Chocolat en g/jour	8,4 (14,2)	9,4 (12,2)	9,4 (15,0)	9,2 (14,1)	7,2 (10,5)	6,9 (9,4)	7,5 (11,7)	8,1 (10,1)
Vin en ml/jour	107 (100,2)	182 (145)	278 (185)	405 (260)*	38 (54)	66 (75)	96 (108)	131 (145)*
Statut tabagique en %								
Non fumeurs	39,6	37,6	33,2	28,2*	65,4	63,9	54,8	48,2*
Ancien fumeurs	49,4	49,2	56,8	56,9	25,4	23,7	28,3	37,3
Fumeurs actuels	11,0	13,1	10,0	14,9	9,2	12,4	16,9	14,5
Consommation d'alcool en g/jour	15,0 (13,1)	23,1 (17,3)	33,7 (20,9)	47,1 (29,5)*	5,8 (7,2)	9,1 (8,9)	12,5 (13,4)	16,1 (15,9)*
Activité physique en %								
Irregularité	26,1	24,9	19,9	22,2 <sup>†</sup>	29,0	25,7	27,7	23,1 <sup>‡</sup>
Marche équivalent à < 1 h/jour	27,8	25,7	25,3	19,3	34,4	36,3	35,6	36,1
Marche équivalent à ≥ 1 h/jour	46,1	49,4	54,8	58,4	36,6	38,0	36,7	40,8
Indice de masse corporelle en kg/m <sup>2</sup>	25,2 (3,0)	25,3 (3,1)	25,6 (3,2)	25,5 (2,9) <sup>†</sup>	23,2 (4,2)	23,2 (4,0)	23,2 (3,7)	22,9 (3,2)
Pression artérielle systolique en mmHg	129 (14)	130 (14)	130 (14)	131 (13)	120 (14)	120 (13)	120 (14)	118 (12)
Glycémie à jeun en mmol/l	5,9 (0,9)	5,9 (0,7)	5,9 (0,8)	6,1 (0,8)*	5,6 (1,0)	5,5 (0,7)	5,6 (0,7)	5,4 (0,5)
Triglycérides à jeun en mmol/l	1,37 (0,76)	1,36 (0,78)	1,34 (0,88)	1,33 (0,86)	0,91 (0,46)	0,89 (0,46)	0,86 (0,45)	0,80 (0,39)*
Cholestérol à jeun en mmol/l	6,14 (0,98)	6,24 (0,95)	6,15 (0,92)	6,20 (0,96)	5,93 (1,02)	5,87 (1,01)	5,87 (0,99)	5,91 (1,01)
Traitement de l'hypertension à l'inclusion en %	9,1	11,6	12,9	13,5*	8,2	6,9	7,2	5,9 <sup>†</sup>
Traitement du diabète à l'inclusion en %	2,1	0,0	0,6	1,9	1,3	0,3	0,5	0,0
Traitement des dyslipidémies à l'inclusion en %	11,2	9,5	11,4	10,8	5,8	3,0	3,7	4,2

p de tendance entre les quartiles, sauf pour le statut tabagique : Chi<sup>2</sup> de Mantel-Haenszel († < 0,05; ‡ < 0,01 \* < 0,001). Données en moyennes ou pourcentages (et écart-type).

Les participants (hommes et femmes) dont les apports en aliments riches en polyphénols étaient plus élevés (i.e.se situant dans le dernier quartile) étaient significativement plus nombreux à être fumeurs et pratiquaient plus d'activité physique.

Les participants (femmes) dont les apports en aliments riches en polyphénols étaient plus élevés (i.e.se situant dans le dernier quartile) étaient significativement plus jeunes et plus nombreuses à avoir un taux de triglycérides plasmatiques à jeun plus faible.

Les participants (hommes) dont les apports en aliments riches en polyphénols étaient plus élevés (i.e.se situant dans le dernier quartile) avaient un indice de masse corporelle et une glycémie plasmatique significativement plus élevés.

Pendant la période de suivi, la médiane de survenue des MCV était de 12,5 ans, avec 245 événements cardiovasculaires (76% chez les hommes). Ces événements comprenaient 68% de maladies coronariennes, 18% d'AVC et 14% d'autres maladies cardiovasculaires. En analyses multivariées (modèle complet), le passage d'un quartile au quartile supérieur suivant de consommation totale d'aliments riches en polyphénols était associé à une diminution de 19% du risque de MCV (HR : 0,81, IC 95%: 0,71-0,91,  $p < 0,001$ , données non présentées). De plus, les participants se situant dans le quartile de consommation le plus élevé avaient une incidence de MCV réduite de 41% par rapport aux sujets du quartile le plus faible (HR : 0,59, IC 95% : 0,40-0,85,  $p$  de tendance  $< 0,01$ ) (**Tableau 15**).

Lorsque les analyses ont été effectuées par catégories d'aliments riches en polyphénols, le passage d'un quartile au quartile suivant de consommation de fruits était significativement inversement associé à l'incidence des MCV pour le modèle complet (HR : 0,85, IC 95%: 0,75-0,95,  $p$  de tendance  $< 0,007$ ) (données non présentées). Comparativement aux consommateurs les plus faibles, les plus forts consommateurs de légumes (HR : 0,70, IC 95% : 0,50-0,99,  $p$  de tendance  $< 0,05$ ), de fruits (HR: 0,66, IC 95%: 0,46-0,94,  $p$  de tendance  $< 0,02$ ) et de thé (HR: 0,61, IC 95% : 0,40-0,95,  $p$  de tendance  $< 0,03$ ) avaient une diminution du risque de survenue de MCV. Il n'y avait aucune association entre l'apport de café, de chocolat ou de vin et l'apparition de MCV (**Tableau 15**).

Pour tenir compte des modes de consommation des aliments riches en polyphénols, des modèles ajustés sur les consommations des autres groupes d'aliments riches en polyphénols ont été réalisés (**Tableau 16**). Une association significative entre la consommation totale de fruits et le risque de MCV a été observée en continu (HR: 0,87, IC 95%: 0,77-0,99,  $p < 0,03$ ), et en quartiles pour le thé (HR: 0,88, IC 95%: 0,39-0,99,  $p$  de tendance  $< 0,05$ ). Lorsque les analyses étaient stratifiées selon le sexe, seule l'association inverse entre l'apport de fruits et les MCV restait significative (données non présentées).

**Tableau 15 : Rapports de risques instantanés (HR) multivariés associés aux événements cardiovasculaires selon les différents types d'aliments riches en polyphénols chez les femmes et les hommes dans la cohorte SU.VI.MAX.**

	Q1		Q2		Q3		Q4		P tendance linéaire
	Cas	HR	Cas	HR (95% IC)	Cas	HR (95% IC)	Cas	HR (95% IC)	
<b>Apport total en aliments riches en polyphénols</b> Modèle 1a		Ref		0,73 (0,53 – 1,03)		0,52 (0,36 – 0,74)		0,67 (0,48 – 0,94)	<b>0,005</b>
	79/1063		61/1051		45/1051		60/1053		
<b>Apport total en aliments riches en polyphénols</b> Modèle complet		Ref		0,68 (0,49 – 0,96)		0,44 (0,30 – 0,65)		0,59 (0,40 – 0,85)	<b>0,003</b>
<b>Légumes</b> Modèle 1a	83/1055	Ref	47/1061	0,52 (0,37 – 0,75)	52/1058	0,55 (0,39 – 0,78)	63/1044	0,65 (0,47 – 0,90)	<b>0,01</b>
<b>Légumes</b> Modèle complet		Ref		0,54 (0,38 – 0,78)		0,58 (0,41 – 0,83)		0,70 (0,50 – 0,99)	0,056
<b>Tubercules</b> Modèle 1a	65/1027	Ref	59/1067	0,83 (0,59 – 1,19)	60/1067	0,85 (0,60 – 1,21)	61/1062	0,81 (0,57 – 1,14)	0,36
<b>Tubercules</b> Modèle complet		Ref		0,86 (0,60 – 1,22)		0,84 (0,58 – 1,20)		0,80 (0,55 – 1,15)	0,24
<b>Fruits</b> Modèle 1a	82/1054	Ref	60/1068	0,68 (0,50 – 0,91)	48/1063	0,48 (0,33 – 0,68)	55/1033	0,56 (0,39 – 0,78)	<b>0,001</b>
<b>Fruits</b> Modèle complet		Ref		0,73 (0,52 – 1,02)		0,55 (0,38 – 0,79)		0,66 (0,46 – 0,94)	<b>0,007</b>
<b>Café</b> Modèle 1a	58/1062	Ref	63/1036	1,10 (0,77 – 1,57)	58/1058	1,06 (0,73 – 1,52)	66/1062	1,28 (0,90 – 1,81)	0,23
<b>Café</b> Modèle complet		Ref		1,03 (0,72 – 1,48)		0,98 (0,68 – 1,42)		1,04 (0,72 – 1,49)	0,87
<b>Thé</b> Modèle 1a	135/2001	Ref	45/736	1,01 (0,72 – 1,41)	41/737	0,89 (0,63 – 1,26)	24/744	0,51 (0,32 – 0,78)	<b>0,001</b>
<b>Thé</b> Modèle complet		Ref		1,18 (0,84 – 1,67)		1,00 (0,70 – 1,42)		0,61 (0,40 – 0,95)	<b>0,09</b>
<b>Chocolat</b> Modèle 1a	60/911	Ref	70/1097	1,02 (0,72 – 1,44)	63/1106	0,97 (0,68 – 1,38)	52/1104	0,85 (0,59 – 1,24)	0,38
<b>Chocolat</b> Modèle complet		Ref		1,07 (0,76 – 1,51)		1,05 (0,74 – 1,50)		0,97 (0,66 – 1,42)	0,91
<b>Vin</b> Modèle 1b	36/618	Ref	65/1223	0,77 (0,51 – 1,18)	67/1189	0,70 (0,45 – 1,10)	77/1188	0,75 (0,47 – 1,20)	0,37
<b>Vin</b> Modèle complet		Ref		0,79 (0,51 – 1,21)		0,69 (0,44 – 1,09)		0,68 (0,43 – 1,10)	0,12

Les Q1 à Q4 représentent des quartiles sexe-spécifiques de consommation d'aliments riches en polyphénols. Pour les apports en thé, chocolat et vin, en raison du nombre élevé de non-consommateurs, Q1 est non-consommateurs, et Q2 à Q4 sont des tertiles sexe-spécifiques de consommations d'aliments riches en polyphénols.

Modèle 1a: ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe de supplémentation. Modèle 1b: ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe de supplémentation et la consommation d'alcool.

Modèle complet: ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe de supplémentation, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, la pression artérielle systolique, les triglycérides à jeun, le cholestérol total à jeun, la glycémie à jeun, l'apport énergétique total, les traitements pour l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies. HR: Rapports de risque instantanés (Hazard ratios), IC: Intervalles de confiance.

**Tableau 16 : Rapports de risques instantanés (HR) multivariés associés aux événements cardiovasculaires selon les différents types d'aliments riches en polyphénols chez les femmes et les hommes dans la cohorte SU.VI.MAX, après ajustement mutuel sur les différents groupes d'aliments**

	Q1		Q2		Q3		Q4		P de tendance
	Cas / non cas	HR	Cas/ non cas	HR (95% IC)	Cas/ non cas	HR (95% IC)	Cas/ non cas	HR (95% IC)	
<b>Légumes</b>	83/1055	Ref	47/1061	0.57 (0.39 – 1.24)	52/1058	0.63 (0.43 – 0.91)	63/1044	0.78 (0.53 – 1.23)	0.17
<b>Tubercules</b>	65/1027	Ref	59/1067	0.81 (0.56 – 1.16)	60/1067	0.81 (0.56 – 1.16)	61/1062	0.70 (0.47 – 1.02)	0.09
<b>Fruits</b>	82/1054	Ref	60/1068	0.78 (0.54 – 1.11)	48/1063	0.57 (0.39 – 0.85)	55/1033	0.73 (0.49 – 1.07)	<b>0.03</b>
<b>Café</b>	58/1062	Ref	63/1036	1.06 (0.72 – 1.53)	58/1058	0.88 (0.59 – 1.31)	66/1062	1.02 (0.69 – 1.51)	0.93
<b>Thé</b>	135/2001	Ref	45/736	1.30 (0.91 – 1.85)	41/737	1.01 (0.70 – 1.47)	24/744	0.62 (0.39 – 0.99)	0.16
<b>Chocolat</b>	60/911	Ref	70/1097	1.14 (0.79 – 1.63)	63/1106	1.06 (0.73 – 1.54)	52/1104	0.88 (0.59 – 1.32)	0.48
<b>Vin</b>	36/618	Ref	65/1223	0.81 (0.51 – 1.28)	67/1189	0.69 (0.42 – 1.13)	77/1188	0.67 (0.40 – 1.11)	0.13

Les Q1 à Q4 représentent des quartiles sexe-spécifiques de consommation d'aliments riches en polyphénols. Pour les apports en thé, chocolat et vin, en raison du nombre élevé de non-consommateurs, Q1 est non-consommateurs, et Q2 à Q4 sont des tertiles sexe-spécifiques de consommations d'aliments riches en polyphénols. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le groupe de supplémentation, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, la pression artérielle systolique, les triglycérides à jeun, le cholestérol total à jeun, la glycémie à jeun, l'apport énergétique total, les traitements pour l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies. HR: Rapports de risques instantanés (Hazard Ratio), IC: Intervalles de confiance

#### 4. DISCUSSION ET MISE EN REGARD DE LA LITTÉRATURE

Notre étude, en population générale, examine les associations entre la consommation totale de groupes d'aliments spécifiques, riches en polyphénols, la somme de ces consommations totales de ces groupes d'aliments riches en polyphénols et la survenue de MCV, en prenant en compte les consommations des groupes alimentaires les uns par rapport aux autres. Nos résultats suggèrent que la consommation totale d'aliments riches en polyphénols est associée à un risque plus faible de survenue de MCV. Comparativement aux plus faibles consommateurs d'aliments riches en polyphénols, les consommateurs les plus élevés ont un risque réduit de 41% de survenue de MCV. Cette réduction du risque était principalement due à la consommation de fruits et de thé. Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre la consommation de vin, de café ou de chocolat et l'incidence des MCV.

Plusieurs études de cohorte prospectives ont étudié les effets sur la santé des polyphénols en estimant leur quantification au moyen de constitution de groupes d'aliments riches en polyphénols spécifiques (légumes, fruits, thé, etc.) ou de groupes de sous-types spécifiques de composés riches en polyphénols (flavonoïdes, catéchines, etc.) (Amiot *et al.* 2016; Arts and Hollman 2005). Quelle que soit la méthode de quantification utilisée, certaines études ont montré une association négative entre les MCV et l'apport en polyphénols, tandis que d'autres ont souligné une association positive ou même un effet nul. Peu d'études ont évalué les associations entre les consommations d'aliments riches en polyphénols et le risque de maladies cérébrovasculaires mais un effet protecteur de ces consommations a été suggéré (Arts and Hollman 2005; Hakim *et al.* 1998; Zhang *et al.* 2015).

Dans ces études, il est difficile d'attribuer les effets observés sur la survenue des MCV aux polyphénols, en raison des problèmes de colinéarité et de corrélations entre les groupes d'aliments consommés et les groupes de polyphénols étudiés (Hertog *et al.* 1993; Julia *et al.* 2016). Par exemple, les apports en catéchines sont souvent très corrélés aux apports en flavonols (Hertog *et al.* 1993; Riboli *et al.* 1996). Pour appréhender les effets indépendants des groupes de polyphénols, une méthode consiste à étudier ces effets dans des sous-groupes alimentaires définis (catéchines du thé vs. catéchines dans des sources autre que le thé). Certaines études étudient donc de manière spécifique l'effet de la consommation alimentaire de groupes alimentaires, tels que les aliments potentiellement riches en polyphénols, comme dans notre étude.

Nos résultats sont cohérents avec les études ayant montré que la consommation de fruits ou de légumes était associée à une réduction des MCV (Gan *et al.* 2015; Hu *et al.* 2014b; Wang *et al.* 2014b).

Dauchet et al. (Dauchet *et al.* 2006) ont publié une méta-analyse des études de cohortes montrant que le risque de maladies coronariennes diminuait de 4% pour chaque portion supplémentaire par jour de fruits et légumes et de 7% par consommation de portion de fruits (une portion=106g). Le fait que l'association entre la consommation de légumes n'était plus significative, lorsque nous ajustons nos modèles sur la consommation des autres aliments riches en polyphénols pourrait s'expliquer par un moindre effet protecteur des légumes par rapport aux fruits, par le type de légumes que nous avons pris en compte dans nos analyses ou par de fortes actions synergiques entre les effets des fruits et des légumes, ou leur consommation corrélée.

Nos résultats sont également cohérents avec les études ayant montré que la consommation de thé était associée à une réduction des MCV. Ainsi, une méta-analyse de Peters et al. a montré que le thé, en particulier la consommation de thé noir était négativement associée au risque de coronaropathies (Peters *et al.* 2001). Dans cette étude, la consommation de thé aux États-Unis et en Europe continentale était associée à une diminution du risque de MCV en moyenne de 11% par augmentation de trois tasses de thé par jour. Cependant, au Royaume-Uni, la consommation de thé était positivement corrélée à l'apparition de MCV ainsi qu'à la mortalité totale et par cancer (Peters *et al.* 2001). Zhang et al. ont publié une méta-analyse plus récente, pour lever les incohérences sur les résultats contradictoires de la consommation de thé qui a montré que celle-ci était également associée à une réduction des MCV, y compris des maladies cérébrovasculaires (Zhang et al. 2015). L'effet suggéré protecteur de la consommation de thé chez les consommateurs les plus élevés dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les femmes étaient principalement les consommatrices de thé et qu'elles étaient 3 fois moins nombreuses à avoir eu un événement cardiovasculaire, réduisant ainsi la force de l'association réelle, par un biais de confusion résiduelle liée au sexe. En outre, les enregistrements alimentaires ne permettaient pas de caractériser le type de thé consommé (noir ou vert).

Concernant la consommation de vin, les résultats obtenus à partir d'une méta-analyse indiquent une réduction significative moyenne de 32% du risque cardiovasculaire global associé à la consommation de vin (Di *et al.* 2002), bien que la consommation d'alcool soit associée significativement à une augmentation du risque de cancers (Bissonauth *et al.* 2009; Latino-Martel *et al.* 2016). Cependant, des études plus récentes ont montré que l'association entre la consommation de vin et le risque de MCV restait controversée (Goncalves *et al.* 2015; Ruidavets *et al.* 2010) et pouvait ne pas être très claire, de part la complexité des types de consommation de vin (associé à un repas, consommation plus occasionnelle, raisons d'abstinence etc.) et des populations concernées (Leong *et al.* 2014). Aussi, l'effet protecteur du vin semblerait être davantage corrélé aux événements coronaires,

que cérébrovasculaires (Goncalves *et al.* 2015). L'absence de résultats significatifs entre la consommation de vin et le risque de MCV dans notre étude pourrait s'expliquer par ces raisons.

Certaines études sur le chocolat ou sur le cacao ont montré des effets protecteurs sur les MCV (Ding *et al.* 2006; Keen *et al.* 2005). L'absence de relation entre le cacao ou le chocolat et les MCV dans notre étude pourrait être liée aux faibles quantités consommées (>10g/jour) ou à l'absence de variations dans les apports alimentaires au sein de notre population d'étude, diminuant la puissance statistique pour détecter toute association réelle.

Une méta-analyse de 11 études prospectives publiées entre 1966 et 1991 n'a révélé aucune association entre la consommation de café et le risque de maladies coronariennes (Myers and Basinski 1992). Les études réalisées suite à cette méta-analyse ont abouti à des résultats divergents. Certaines études ont signalé que la consommation élevée de café était associée à un risque accru de MCV (Tofler *et al.* 2001), d'autres n'ont pas trouvé d'association (Lopez-Garcia *et al.* 2006), et des méta-analyses plus récentes ont montré une association inverse entre la consommation modérée de café et le risque de MCV (Ding *et al.* 2014b). Une relation en U ou en J a également été suggérée dans certaines études entre consommation de café et risque de MCV (Happonen *et al.* 2004; Woodward and Tunstall-Pedoe 1999). Il semblerait donc que l'effet protecteur du café soit très dépendant de la dose consommée et ceci pourrait expliquer également l'absence d'association dans notre étude.

L'originalité de notre étude réside dans l'évaluation des effets de toutes les principales sources alimentaires d'apport en polyphénols sur l'apparition de MCV, de manière complémentaire à d'autres études qui étaient limitées à certains groupes d'aliments riches en polyphénols comme le thé ou les fruits. Une autre originalité réside dans les ajustements multiples pris en compte, y compris l'ajustement sur des variables biologiques telles que la glycémie, les dyslipdémies, l'HTA ou le diabète et l'ajustement sur les consommations des autres aliments riches en polyphénols, pour différencier les effets propres des aliments. Une autre force de notre étude est la durée longue du suivi de notre cohorte, la précision des consommations alimentaires, et les événements cardiovasculaires validés et codés par un comité d'experts indépendants selon la classification internationale des maladies (CIM-10) proposée par l'OMS (WHO 2011c).

Des limites à notre étude méritent d'être mentionnées. En termes de quantités, les groupes d'aliments riches en polyphénols étudiés ont contribué très différemment à la consommation totale en polyphénols. Il est donc plausible que les principaux groupes de sources de polyphénols comme les légumes, les tubercules et les fruits aient influencé nos résultats concernant la consommation totale d'aliments riche en polyphénols. Ainsi, nos résultats, bien



que pertinents lorsque l'on s'intéressait aux groupes alimentaires, ne permettent pas d'étayer l'hypothèse que ces effets soient bien attribuables aux polyphénols. En effet, contribution de chaque groupe d'aliments riches en polyphénols à la consommation totale d'aliments riches en polyphénols peut être très différente de la contribution de ces groupes à la quantité réelle de l'apport en polyphénols. En outre, les habitudes de consommation d'aliments riches en polyphénols et les principales sources de polyphénols alimentaires varient considérablement d'un pays à un autre. Le thé est la principale source de flavonoïdes aux Etats-Unis (Song and Chun 2008) et est fortement consommée au Royaume-Uni par rapport à d'autres pays européens. En France, la consommation totale de fruits est environ trois fois supérieure à celle des légumes (Brat *et al.* 2006). De plus, les pommes de terre représentent 45% de l'apport en polyphénols provenant des tubercules. D'autres facteurs tels que le climat, le comportement alimentaire et les techniques de traitement des aliments influencent la quantité de polyphénols présents dans les aliments. Cela met en évidence la nécessité de développer une table de composition des polyphénols alimentaires afin de déterminer plus précisément les effets de la prise totale de polyphénols alimentaires sur l'apparition des MCV. L'originalité de cette étude complémentaire réside néanmoins dans le fait d'avoir pris un nombre important de facteurs de confusion potentiels, notamment en ajustant sur des profils de consommation des autres aliments riches en polyphénols dans les modèles. Cette limite sur l'attribution des effets observés aux polyphénols et la pertinence du regroupement des groupes alimentaires riches en polyphénols en une catégorie totale d'aliments riches en polyphénols ne reme pas en cause les effets des consommations alimentaires des groupes alimentaires eux-mêmes sur l'incidence des MCV.

La limite principale de notre étude est qu'elle ne permet pas d'isoler l'effet potentiel des polyphénols du reste des constituants des groupes d'aliments étudiés. Ainsi, rien ne dit que dans les fruits, ce sont les polyphénols qui contribuent à la diminution observée du risque de MCV, par exemple. Aussi, si certains groupes alimentaires tels que le café ou le thé étaient spécifiques, les groupes alimentaires fruits ou légumes étaient très larges et pouvaient recouper plusieurs effets potentiels différents selon le type de fruits ou légumes.

De plus, les groupes d'aliments impliqués dans les associations observées (thé et fruits) pourraient être corrélés à des marqueurs d'un régime globalement plus sain (les associations n'étant pas retrouvées avec le vin, le chocolat etc). On peut là aussi se poser la question du facteur causal dans les associations observées. D'autres constituants tels que les fibres, les vitamines antioxydantes etc. pourraient contribuer aux associations observées, mais les études évaluant uniquement les apports spécifiques en groupes spécifiques de polyphénols se heurtent aux limites inverses. Les deux approches doivent donc être appréhendées pour

apporter un niveau de preuve supplémentaire aux effets des polyphénols et pouvoir recommander la consommation de groupes alimentaires spécifiques.

## 5. CONCLUSION

Nos résultats suggèrent que la consommation totale d'aliments riches en polyphénols est associée à un risque plus faible de survenue de MCV. Comparativement aux consommateurs les plus faibles en aliments riches en polyphénols, les consommateurs les plus élevés d'aliments riches en polyphénols ont un risque réduit de 41% de survenue de MCV. Cette réduction du risque était principalement due à la consommation de fruits et de thé et aucune association significative n'a été trouvée entre la consommation de vin, de café ou de chocolat et l'incidence des MCV. Cependant, cette étude suggère également qu'il est difficile d'attribuer ces effets aux polyphénols de par les limites méthodologiques inhérentes à la conception de l'étude et à l'approche sans table de composition nutritionnelle en teneur en polyphénols (voir discussion générale, limites et forces des études présentées) mais les résultats de cette étude soutiennent néanmoins l'association positive de la consommation d'aliments riches en polyphénols, en particulier les fruits et le thé sur le risque de MCV. Elle souligne également la nécessité de développer des tables de composition détaillées en polyphénols pour mieux interpréter les associations observées et mieux caractériser de manière précise l'exposition des polyphénols. Outre, l'hypothèse non confirmée que les effets observés dans cette étude soient attribuables aux polyphénols de l'alimentation, nous concluons que notre étude a fortement suggéré l'effet protecteur des fruits et du thé sur l'incidence des MCV.

## **B. Apports en polyphénols totaux et spécifiques et variation du poids sur 6 ans dans une population d'âge intermédiaire**

**Adriouch S**, Kesse-Guyot E, Feuillet T, Touvier M, Olié V, Andreeva V, Hercberg S, Galan P, Fezeu LK. Total and specific dietary polyphenol intakes and 6 year anthropometric changes in a middle aged general population cohort.

**International Journal of Obesity (En révision)**

---

### **1. OBJECTIF ET POPULATION D'ETUDE**

L'objectif de cette étude était d'étudier les associations entre les apports totaux et par sous-type de polyphénols, déterminés à l'aide de la base de données de composition Phenol-Explorer®, et l'évolution anthropométrique sur 6 ans dans la cohorte SU.VI.MAX.

### **2. METHODES**

#### **1. Données anthropométriques, alimentaires et critères définis**

Parmi les participants ayant des données anthropométriques disponibles et âgés de 45 à 60 ans au moment de l'inscription, nous avons retenus ceux ayant au moins trois enregistrements alimentaires de 24 heures de mai à octobre et au moins trois de novembre à avril pendant les deux premières années de suivi pour tenir compte de la saisonnalité et de la variabilité intra-individuelle hebdomadaire. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon le rapport poids/taille carrée ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Le diabète à l'inclusion était défini comme une glycémie  $\geq 7\text{mmol}/\text{L}$  ou l'utilisation de médicaments antidiabétiques. Les apports en polyphénols moyens par jour pour les 15 sous-types de polyphénols ont été estimés au moyen des enregistrements de 24h, de la table de composition en polyphénols Phenol-Explorer® et de la table de composition publiée des aliments de SU.VI.MAX (Hercberg 2005a). Pour les 950 items alimentaires de cette table de composition, l'apport des 502 polyphénols individuels disponibles de la table Phenol-Explorer® ont été estimés puis regroupés en 15 sous-types de polyphénols pour estimer les apports individuels moyens (mg/jour) par jour des individus. Des quartiles spécifiques des apports totaux et en sous-types ont définis pour les analyses. Le

**Tableau 17** montre le nombre de polyphénols individuels consommés sous forme d'aglycones, de glycosides et d'esters par sous-classe de polyphénol dans la cohorte SU.VI.MAX et les principaux aliments contributeurs à chaque classe ou sous-classe de polyphénols.

**Tableau 17 : Nombre de polyphénols consommés chez les participants de la cohorte SU.VI.MAX.**

Sous types de polyphénols	Tous les polyphénols consommés sous forme d'aglycones, de glycosides et d'esters (n)	Principaux aliments contributeurs* (Contribution à l'apport en polyphénols de la classe ou sous-classe; %)
<b>Flavonoïdes</b>		
Anthocyanines	45	Vin rouge (41), cerises (23), fraises (20), raisin noir (6)
Dihydrochalcones	3	Fruits et jus de fruits (82), boissons non alcoolisées(18)
Dihydroflavonols	2	Vin rouge (96), vin blanc (2), vin rosé (1)
Catéchines	9	Thé (71), vin rouge (10), pommes (6), chocolats et cacao(5)
Théaflavines	4	Thé (100)
Proanthocyanidines	16	Pommes (31), chocolats et cacao (18), vin rouge (12), fraises (8)
Flavanones	15	Oranges (50), jus d'orange(44), vin rouge (3), jus de pamplemousse(2)
Flavones	19	Produits dérivés de farine blanche raffinée (64), produits dérivés de farine complète (20), orange (6), jus d'orange (5)
Flavonols	54	Thé (23), oignons (23), épinards (13), vin rouge (12)
<b>Acides phénoliques</b>		
Acides hydroxybenzoïques	28	Tea (49), vin rouge (15), chicorée verte (9), noix (8)
Acides hydroxycinnamiques	55	Café (83), pommes de terre (4), pomme (2), chicorée verte(2)
<b>Stilbènes</b>		
	7	Boissons alcoolisées (88), fruits (11)
<b>Lignanes</b>		
	7	Pain (30), vin rouge (29), huile d'olive (15), thé (9), farine de blé blanche (3)
<b>TOTAL</b>	<b>264</b>	----

\* Seules les classes ou sous-classes de polyphénols ayant une prise quotidienne moyenne supérieure à 0,015 mg/personne/jour.

\*\* Quatre principaux contributeurs pour chaque classe ou sous-classe de polyphénols; Un nombre plus faible indique l'absence d'autres contributeurs à la classe ou sous-classe de polyphénols

### 3. Analyses statistiques

Les caractéristiques descriptives à l'inclusion sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type ou pourcentage entre les quartiles de polyphénols totaux. Les valeurs de p indiquées se rapportent aux tests de contraste linéaire, aux tests de  $\chi^2$  de tendance ou aux tests de  $\chi^2$  selon le cas. La modélisation linéaire à effet mixte (LEM) a permis d'évaluer les associations entre l'apport total et en sous-types de polyphénols à l'inclusion et les variations

anthropométriques (IMC, TT) au cours du suivi. Toutes les analyses ont été effectuées séparément pour les polyphénols totaux et chaque sous-type de polyphénols. Le modèle mixte est composé de deux parties: les effets fixes et les effets aléatoires. Les effets fixes décrivent les pentes de régression de la population pour l'ensemble des covariables considérées, qui incluent les variables d'exposition et les facteurs de confusion. Les effets aléatoires décrivent la variabilité individuelle de la variable dépendante et les changements dans le temps. En considérant les pentes aléatoires individuelles, ce modèle a permis d'estimer l'influence de l'apport total et spécifique en polyphénols sur la variation des paramètres anthropométriques au cours du temps. Ce modèle tient également compte de la corrélation intra-sujet entre les mesures répétées et des valeurs manquantes à différents moments du suivi (Finucane *et al.* 2007).

Pour le modèle LEM, une variable temporelle catégorielle a été créée en utilisant les valeurs 0, 3 et 6, reflétant les points temporels (en années) des mesures anthropométriques à partir de l'inclusion. Ainsi, deux variables indicatrices représentant les trois points temporels et trois variables indicatrices pour les quartiles d'apport de polyphénols ont été introduites dans le modèle. Les interactions des variables de temps avec les variables polyphénols ont été incluses. Une pente de régression aléatoire pour le temps au niveau individuel a été obtenue en utilisant le temps comme une variable continue. Les informations longitudinales ont été dérivées des coefficients de régression des variables indicatrices pour le temps et des coefficients de régression des termes d'interaction polyphénol-temps. Les coefficients de régression des variables temporelles reflètent les variations anthropométriques dans le temps (3 et 6 ans, respectivement) dans le quartile le plus bas de consommation de polyphénols. Le coefficient d'un terme d'interaction reflète la différence entre la variation de l'anthropométrie après 3 et 6 ans pour un quartile donné de polyphénol et la variation de l'anthropométrie dans le quartile le plus bas de la consommation de polyphénols comme catégorie de référence.

En plus d'un modèle non ajusté, nous avons calculé un modèle LEM ajusté en fonction de l'âge et d'autres variables de confusion telles que le sexe, le statut tabagique (fumeur actuel, ancien fumeur et non-fumeur), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, universitaire), l'apport énergétique total (Kcal/jour), le groupe d'affectation du traitement (supplémentation en antioxydants oui/non), l'activité physique (irrégulière, équivalent à <1h de marche/jour et équivalent à ≥1h de marche/jour), le nombre d'enregistrements de 24 h, l'apport lipidique et protéique (g/jour), la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion (oui/non) et les maladies cardiovasculaires incidentes au cours du suivi (oui/non). En outre, étant donné que les acides hydroxycinnamiques alimentaires proviennent principalement du café et que la caféine est connue pour moduler la variation de poids (Finucane *et al.* 2007), les analyses pour les acides hydroxycinnamiques ont été effectuées ultérieurement seulement parmi les non-

consommateurs de café. Enfin, bien que les modèles LEM soient considérés comme robustes, même dans le cas de valeurs manquantes, nous avons répété les analyses initiales en excluant les individus ayant des mesures anthropométriques manquantes à 1 ou 2 temps (participants restants  $n = 2837$  et  $n = 2561$  pour IMC et TT respectivement). Tous les modèles ont été testés afin de détecter une tendance linéaire en faisant l'interaction temps-par-quartile. Les valeurs de  $p$  bilatérales  $<0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives dans toutes les analyses. Les données ont été analysées avec Stata® (version 10.1, Statacorp, College Station, TX).

## 4. RESULTATS

### 1. *Caractéristiques des sujets*

Parmi les 12 741 adultes randomisés dans l'étude SU.VI.MAX, 9 145 étaient âgés de 45 à 60 au départ. Parmi ces participants, 4 127 avaient des données alimentaires complètes (au moins six enregistrements complets de 24 heures couvrant toutes les saisons) dont 3 903 individus sans données de covariables manquantes ont été inclus dans cette analyse. Les caractéristiques à l'inclusion des participants par rapport aux quartiles de consommation totale en polyphénols alimentaires (mg/jour) sont présentées dans le **Tableau 18**. Comparés aux plus faibles consommateurs, les participants dans des quartiles d'apports plus élevés étaient plus souvent des hommes et des fumeurs. L'augmentation de l'apport en polyphénols était significativement associée à des niveaux plus élevés d'éducation, d'activité physique, d'apport énergétique, d'apports en alcool, d'apports en protéines, d'apports en lipides et de consommation en fruits et légumes (voir **Tableau 18**).



**Tableau 18 : Caractéristiques à l'inclusion de la population d'étude selon les quartiles d'apports en polyphénols totaux.**

Caractéristiques	Population totale	Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux, mg/jour				P*
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>N</b>	3903	960	975	977	991	
<b>Hommes</b>	53,2	40,6	48,8	58,6	64,3	0,0001
<b>Age, années</b>	51,8 (4,6)	51,7 (4,6)	51,6 (4,6)	51,9 (4,7)	51,9 (4,7)	
<b>Groupe supplémenté en antioxydants, %</b>	50,6	49,1	50,6	50,7	52,3	0,57
<b>Activité physique, %</b>						0,002
Irregulier	24,1	26,7	25,7	21,3	22,7	
< 1h/jour de marche ou équivalent	29	30,8	29,4	29,6	26,2	
≥ 1h/jour de marche ou équivalent	46,9	42,5	44,8	49,1	51,1	
<b>Statut tabagique, %</b>						0,0001
Non fumeurs	48,7	62	51,2	44,4	37,5	
Anciens fumeurs	40,2	29,8	38,3	44,4	48,1	
Fumeurs actuels	11,1	8,2	10,5	11,2	14,4	
<b>Niveau d'éducation, %</b>						0,02
Primaire	23,7	26,5	23,5	23	21,9	
Secondaire	39,6	41,4	40,3	37,7	39	
Universitaire	36,7	32,1	36,2	39,3	39,1	
<b>Diabète à l'inclusion, %</b>	4,8	4,8	4,8	4,4	5	0,96
<b>MCV pendant la période d'étude, %</b>	3,8	3,7	3,6	4,1	3,7	0,94
<b>Nombre d'enregistrements de 24h</b>	11,1 (2,1)	10,9	11,1	11,2	11,2	0,04
<b>Energie totale, kcal/jour</b>	2187 (609)	1838 (509)	2116 (537)	2293 (561)	2488 (627)	0,0001
<b>Alcool, g/jour</b>	17,2 (17,6)	11,3 (14,3)	15,5 (15,9)	19,5 (17,7)	22,1 (19,7)	0,0001
<b>Fibres, g/day</b>	19,7 (5,7)	16,6 (5,7)	18,9 (5,7)	20,5 (6,0)	22,8 (7,5)	0,0001
<b>Protéines, g/jour</b>	89,5 (23,6)	78,7 (21,5)	87,5 (21,7)	92,7 (22,3)	98,6 (24,1)	0,0001
<b>Lipides, g/jour</b>	91,6 (26,9)	78,6 (23,7)	89,6 (24,9)	95,5 (25,4)	102,4 (27,7)	0,0001
<b>Fruits et légumes, g/jour</b>	413 (162)	346 (133)	394 (135)	433 (161)	478 (182)	0,0001
<b>Indice de masse corporelle, kg/m<sup>2</sup></b>	24,5 (3,6)	24,5 (3,9)	24,4 (3,6)	24,3 (3,3)	24,7 (3,4)	0,29
<b>Tour de taille, cm</b>	84,1 (11,9)	82,8 (12,0)	83,5 (12,2)	84,3 (11,5)	85,6 (11,9)	0,0001

Caractéristiques	Population totale	Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux, mg/jour				P*
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Tour de hanches, cm</b>	98,3 (7,0)	98,3 (7,7)	98,4 (7,3)	97,9 (6,5)	98,7 (6,7)	0,5
<b>Apports en polyphénols, mg/jour :</b>						
<b>Flavonoïdes</b>						
Anthocyanines	57,5 (47,7)	33,1 (28,1)	49,5 (36,2)	63,9 (44,7)	82,6 (60,2)	0,0001
Chalcones	0,001 (0,004)	0,0007 (0,003)	0,0008 (0,003)	0,0012 (0,004)	0,0012 (0,003)	0,001
Dihydrochalcones	3,74 (3,61)	2,48 (2,31)	3,29 (2,91)	4,14 (3,87)	5,01 (4,44)	0,0001
Dihydroflavonols	7,30 (8,75)	3,35 (4,31)	5,85 (6,52)	8,50 (8,49)	11,35 (11,67)	0,0001
Catechines	98,5 (115)	61,9 (65,8)	89,5 (90,7)	114 (119)	128 (152)	0,0001
Theaflavines	11,4 (20,6)	7,4 (12,1)	10,7 (16,6)	13,5 (21,7)	14,0 (27,7)	0,0001
Flavanones	29,20 (29,70)	19,59 (22,33)	25,32 (27,32)	28,90 (31,78)	30,79 (34,53)	0,0001
Flavones	32,87 (17,20)	27,54 (14,35)	31,89 (16,27)	34,02 (15,83)	37,85 (20,11)	0,0001
Flavonols	50,83 (28,60)	36,36 (18,43)	47,07 (23,13)	55,31 (26,93)	64,11 (35,22)	0,0001
Isoflavonoïdes	0,013 (0,275)	0,006 (0,015)	0,031 (0,549)	0,008 (0,023)	0,008 (0,019)	0,67
Proanthocyanidines	233 (165)	139 (78)	200 (106)	250 (130)	341 (227)	0,0001
<b>Acides phénoliques</b>						
Acides hydroxybenzoïques	41,2 (38,9)	25,9 (23,0)	37,5 (30,1)	47,6 (40,0)	53,2 (50,5)	0,0001
Acides hydroxycinnamiques	602 (429)	254 (148)	455 (201)	633 (267)	1053 (498)	0,0001
<b>Stilbènes</b>	4,78 (5,55)	2,24 (2,75)	3,86 (4,14)	5,56 (5,39)	7,37 (7,37)	0,0001
<b>Lignanes</b>	0,45 (0,22)	0,32 (0,14)	0,41 (0,17)	0,49 (0,21)	0,56 (0,27)	0,0001
<b>Polyphénols totaux</b>	1202 (513)	634 (149)	988 (81)	1294 (100)	1873 (429)	0,0001

\* P de tendance pour les variables continues, P issu d'un Chi 2 pour les variables catégorielles à 2 classes, et P de tendance de Cochran Mantel-Haenszel pour les différences pour les variables catégorielles à plus de 2 classes.

MCV: maladies cardiovasculaires.

## **2. Apports en polyphénols**

Parmi les 950 aliments présents dans les enregistrements alimentaires de SU.VI.MAX, 232 aliments contenaient des polyphénols selon la base de données Phenol-Explorer®. Un total de 278 polyphénols différents était présent dans ces aliments, correspondant à 155 aglycones de polyphénols différents. Les groupes les plus représentés étaient les acides hydroxycinnamiques (55 composés), les flavonols (54 composés) et les anthocyanes (45 composés). La consommation totale en polyphénols était de  $1\,202 \pm 513$  mg/jour. Certains flavonoïdes (proanthocyanidines et catéchines) et les acides phénoliques (acides hydroxycinnamiques) étaient les deux principaux sous-types de polyphénols consommés dans cette population. De ce fait, la quantité de chalcones et d'isoflavonoïdes consommés était inférieure à 0,02 mg/jour, et leurs associations avec les changements anthropométriques n'ont pas été étudiées. Les principales sources d'aliments et de boissons contribuant aux apports en polyphénols totaux étaient le café (35,4%), les fruits (19,2%), le vin (10,7%) et le thé (9,1%). Les principaux contributeurs alimentaires des différents sous-types de polyphénols étaient les suivants: les acides hydroxycinnamiques (84% provenant du café), les proanthocyanidines (31% des pommes et 18% des produits du cacao), les catéchines (71% du thé), les anthocyanines (41% du vin rouge et 23% des cerises), les flavonols (23% du thé, 23% des oignons), les acides hydroxybenzoïques (49% du thé, 15% du vin rouge), les flavones (64% de farine de blé entier et 20% de blé entier), et les flavanones (50% d'oranges, 44% de jus d'orange).

## **3. Changements des paramètres anthropométriques dans le temps**

Au début du suivi, l'IMC moyen était de  $24,5 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup> ( $23,6 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup> chez les femmes et de  $25,3 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> chez les hommes). En moyenne, le TT moyen était de  $84,1 \pm 11,9$  cm ( $76,5 \pm 10,8$  cm chez les femmes et de  $90,6 \pm 12,5$  cm chez les hommes). Au cours des six années, l'IMC global a enregistré une augmentation linéaire significative de  $0,27 \pm 0,02$  kg/m<sup>2</sup> de 1995/1996 à 1998/1999 ( $p < 0,0001$ ) et de  $0,72 \pm 0,02$  kg/m<sup>2</sup> de 1998/1999 à 2001/2002. Cette tendance a été observée chez les femmes ( $0,29 \pm 0,03$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$  et  $0,48 \pm 0,03$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) et chez les hommes ( $0,25 \pm 0,02$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$  et  $0,42 \pm 0,02$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). En parallèle, les valeurs de TT ont également augmenté ( $0,12 \pm 0,09$  cm,  $p = 0,20$  pour la première période et  $1,68 \pm 0,10$  cm,  $p < 0,0001$  pour la deuxième période), mais la variation n'a été significative que de 1998/1999 à 2001/2002. Comme pour l'IMC, ces tendances ont été observées dans les deux sexes.

#### **4. Apports en polyphénols et changements anthropométriques dans le temps**

Les évolutions de l'IMC et du TT au fil du temps différaient selon les quartiles de consommation en polyphénols totaux et spécifiques et sont présentés dans les **Tableau 19** et **Tableau 20**, respectivement. Les résultats représentent la variation de l'IMC ou du tour de taille dans chaque quartile à un moment donné du suivi par rapport à l'inclusion. Les participants appartenant au quartile le plus élevé d'apports en flavones ( $P = 0,013$ ), en lignanes ( $P = 0,020$ ) et en polyphénols totaux ( $P = 0,050$ ) ont connu une augmentation moins marquée de l'IMC au cours du temps comparativement aux individus du quartile inférieur d'apport en polyphénols, respectivement. De l'année 0 à l'année 3, l'IMC a affiché une augmentation supérieure dans le premier quartile par rapport au quatrième quartile d'apport en polyphénols (différence entre les quartiles Q1 et Q4 0,11 kg/m<sup>2</sup> pour les flavones, 0,11 kg/m<sup>2</sup> pour les lignanes et 0,07 kg/m<sup>2</sup> pour les polyphénols totaux). Ces différences ont plus que doublé après 6 ans de suivi (0,24 kg/m<sup>2</sup>, 0,22 kg/m<sup>2</sup> et 0,18 kg/m<sup>2</sup>, respectivement).

**Tableau 19 : Variation de l'indice de masse corporelle entre l'inclusion (1994) et l'année (1998 ou 2001) associée à la classe spécifique d'apports en polyphénols selon les quartiles d'apports en polyphénols.**

Sous-type de polyphénols		Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux ou par sous-type, mg/jour				P d'interaction *
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Flavonoïdes</b>						
Anthocyanines	1998	0,30 ± 0,05	0,27 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,73
Anthocyanines	2001	0,78 ± 0,06	0,72 ± 0,05	0,66 ± 0,05	0,68 ± 0,04	
Dihydrochalcones	1998	0,36 ± 0,04	0,26 ± 0,05	0,22 ± 0,04	0,25 ± 0,04	0,37
Dihydrochalcones	2001	0,80 ± 0,05	0,68 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,68 ± 0,05	
Dihydroflavonols	1998	0,30 ± 0,05	0,30 ± 0,04	0,25 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,79
Dihydroflavonols	2001	0,76 ± 0,06	0,74 ± 0,05	0,66 ± 0,05	0,67 ± 0,05	
Catéchines	1998	0,30 ± 0,05	0,24 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,73
Catéchines	2001	0,76 ± 0,05	0,72 ± 0,05	0,71 ± 0,05	0,66 ± 0,05	
Théaflavines	1998	0,28 ± 0,03	0,20 ± 0,05	0,29 ± 0,05	0,29 ± 0,05	0,72
Théaflavines	2001	0,74 ± 0,04	0,66 ± 0,06	0,73 ± 0,06	0,67 ± 0,06	
Proanthocyanidines	1998	0,31 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,25 ± 0,04	0,098
Proanthocyanidines	2001	0,78 ± 0,06	0,69 ± 0,05	0,70 ± 0,05	0,67 ± 0,04	
Flavanones	1998	0,31 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,19
Flavanones	2001	0,82 ± 0,05	0,71 ± 0,05	0,66 ± 0,05	0,65 ± 0,05	
Flavones	1998	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,23 ± 0,04	<b>0,013</b>
Flavones	2001	0,85 ± 0,06	0,73 ± 0,05	0,67 ± 0,05	0,61 ± 0,04	
Flavonols	1998	0,30 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,30 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,28
Flavonols	2001	0,79 ± 0,05	0,73 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,63 ± 0,05	
<b>Acides phénoliques</b>						
Acides hydroxybenzoïques	1998	0,27 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,65
Acides hydroxybenzoïques	2001	0,75 ± 0,05	0,71 ± 0,05	0,73 ± 0,05	0,64 ± 0,0	
Acides hydroxycinnamiques	1998	0,28 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,31 ± 0,04	0,22 ± 0,04	0,4
Acides hydroxycinnamiques	2001	0,78 ± 0,05	0,71 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,67 ± 0,05	
<b>Stilbènes</b>	1998	0,32 ± 0,05	0,28 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,73

Sous-type de polyphénols		Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux ou par sous-type, mg/jour				P d'interaction *
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Stilbènes</b>	2001	0,78 ± 0,06	0,72 ± 0,05	0,67 ± 0,05	0,67 ± 0,18	
<b>Lignanes</b>	1998	0,33 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,22 ± 0,04	<b>0,02</b>
<b>Lignanes</b>	2001	0,84 ± 0,20	0,68 ± 0,05	0,71 ± 0,04	0,62 ± 0,04	
<b>Polyphenols totaux</b>	1998	0,31 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,21 ± 0,04	0,24 ± 0,04	<b>0,05</b>
<b>Polyphenols totaux</b>	2001	0,81 ± 0,05	0,71 ± 0,05	0,70 ± 0,05	0,63 ± 0,05	

Les valeurs sont des variations de moyennes depuis la mesure à l'inclusion ± Erreur type. Résultats obtenus de modèles linéaires mixtes ajustés sur l'âge (années), le sexe, l'énergie totale à l'inclusion (kcal/jour), le niveau d'activité physique (irrégulier, < 1h d'équivalent marche/jour, and ≥ 1h d'équivalent marche/jour), le statut tabagique (non fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs), l'apport en alcool (g/jour), le niveau d'éducation (primaire, secondaire et universitaire), le groupe de supplémentation (supplémentation en antioxydants oui/non), l'apport en fibres(g/jour), le nombre d'enregistrements de 24h, l'apport en fruits et légumes (g/jour), l'apport en protéines (g/jour), l'apport en lipides (g/jour), la présence d'un diabète (oui/non) et la survenue d'une maladie cardiovasculaire pendant le suivi (oui/non).\* : P d'interaction entre les quartiles (modèles mixtes)

**Tableau 20 : Variation du tour de taille entre l'inclusion (1994) et l'année (1998 ou 2001) associée à la classe spécifique d'apports en polyphénols selon les quartiles de consommation en polyphénols.**

Sous-type de polyphénols	Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux ou par sous-type, mg/jour				P d'interaction
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Flavonoïdes</b>					
Anthocyanines					0,76
1998	0,08 ± 0,20	0,07 ± 0,18	0,27 ± 0,19	0,005 ± 0,17	
2001	1,73 ± 0,24	1,73 ± 0,21	1,74 ± 0,22	1,36 ± 0,19	
Dihydrochalcones					0,21
1998	0,22 ± 0,18	0,12 ± 0,20	-0,16 ± 0,20	0,27 ± 0,17	
2001	2,03 ± 0,21	1,37 ± 0,22	1,47 ± 0,23	1,69 ± 0,19	
Dihydroflavonols					0,32
1998	0,03 ± 0,20	0,31 ± 0,18	0,05 ± 0,19	0,03 ± 0,17	
2001	1,78 ± 0,24	1,99 ± 0,20	1,35 ± 0,22	1,43 ± 0,19	
Catéchines					0,92
1998	0,07 ± 0,19	-0,01 ± 0,18	0,20 ± 0,19	0,16 ± 0,18	
2001	1,68 ± 0,22	1,52 ± 0,21	1,57 ± 0,21	1,78 ± 0,21	
Théaflavines					0,75
1998	0,13 ± 0,14	0,16 ± 0,21	0,11 ± 0,24	0,33 ± 0,21	
2001	1,52 ± 0,16	1,57 ± 0,24	1,65 ± 0,27	2,04 ± 0,24	
Proanthocyanidines					<b>0,04</b>
1998	0,25 ± 0,20	0,29 ± 0,19	-0,26 ± 0,18	0,17 ± 0,18	
2001	1,88 ± 0,23	1,58 ± 0,21	1,74 ± 0,20	1,36 ± 0,21	
Flavanones					<b>0,002</b>
1998	0,30 ± 0,18	0,06 ± 0,17	-0,07 ± 0,19	0,17 ± 0,19	
2001	2,03 ± 0,22	1,71 ± 0,20	1,84 ± 0,22	1,01 ± 0,21	
Flavones					<b>0,001</b>
1998	0,57 ± 0,18	0,14 ± 0,19	-0,10 ± 0,19	-0,15 ± 0,18	
2001	2,42 ± 0,21	1,82 ± 0,22	1,30 ± 0,22	1,05 ± 0,20	
Flavonols					0,21
1998	0,20 ± 0,19	-0,02 ± 0,19	-0,15 ± 0,19	-0,10 ± 0,18	
2001	1,97 ± 0,22	1,17 ± 0,21	1,64 ± 0,21	1,78 ± 0,21	
<b>Acides phénoliques</b>					
Acides hydroxybenzoïques					0,90
1998	0,04 ± 0,20	0,17 ± 0,19	0,02 ± 0,18	0,19 ± 0,18	
2001	1,64 ± 0,23	1,60 ± 0,21	1,45 ± 0,20	1,84 ± 0,21	
Acides hydroxycinnamiques					<b>0,027</b>
1998	0,31 ± 0,18	-0,15 ± 0,19	0,35 ± 0,18	-0,09 ± 0,20	
2001	2,14 ± 0,21	1,58 ± 0,22	1,49 ± 0,20	1,36 ± 0,22	
<b>Stilbènes</b>					0,41
1998	0,03 ± 0,21	0,28 ± 0,18	0,10 ± 0,19	0,02 ± 0,17	

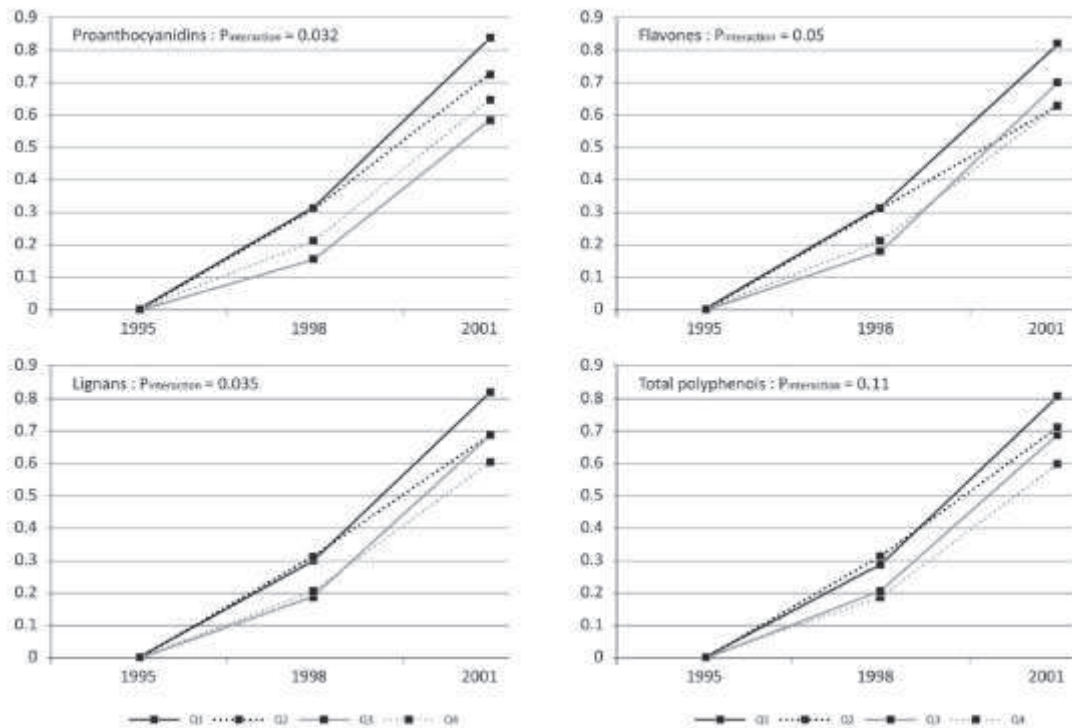


Sous-type de polyphénols	Quartiles d'apports moyens en polyphénols totaux ou par sous-type, mg/jour				P d'interaction
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
2001	1,85 ± 0,24	1,88 ± 0,20	1,42 ± 0,22	1,42 ± 0,19	
<b>Lignanes</b>					<b>0,009</b>
1998	0,36 ± 0,20	0,25 ± 0,20	-0,03 ± 0,19	-0,13 ± 0,16	
2001	2,27 ± 0,23	1,39 ± 0,23	1,64 ± 0,22	1,28 ± 0,18	
<b>Polyphénols totaux</b>					<b>0,17</b>
1998	0,23 ± 0,20	0,09 ± 0,18	0,19 ± 0,18	-0,06 ± 0,19	
2001	2,14 ± 0,23	1,47 ± 0,21	1,66 ± 0,21	1,33 ± 0,21	

Les valeurs sont des variations de moyennes depuis la mesure à l'inclusion ± Erreur type. Résultats obtenus de modèles linéaires mixtes ajustés sur l'âge (années), le sexe, l'énergie totale à l'inclusion (kcal/jour), le niveau d'activité physique (irrégulier, < 1h d'équivalent marche/jour, and > 1h d'équivalent marche/jour), le statut tabagique (non fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs), l'apport en alcool (g/jour), le niveau d'éducation (primaire, secondaire et universitaire), le groupe de supplémentation (supplémentation en antioxydants oui/non), l'apport en fibres(g/jour), le nombre d'enregistrements de 24h, l'apport en fruits et légumes (g/jour), l'apport en protéines (g/jour), l'apport en lipides (g/jour), le diabète (oui/non) et la survenue d'une maladie cardiovasculaire pendant le suivi (oui/non). \* : P d'interaction entre les quartiles (modèles mixtes)

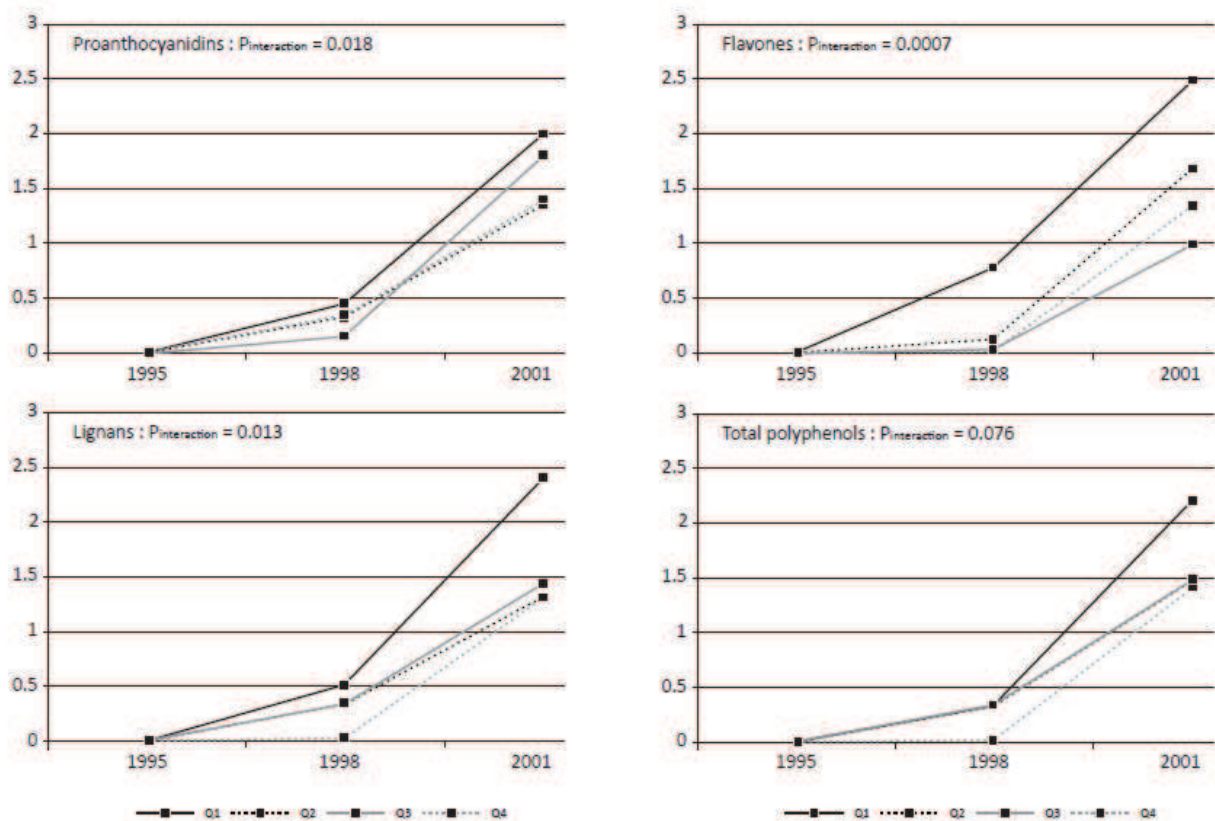
Les participants appartenant au quartile le plus élevé d'apport en proanthocyanidines ( $P = 0,04$ ), en flavanones ( $P = 0,002$ ), en flavones ( $P = 0,001$ ), en acides hydroxycinnamiques ( $P = 0,027$ ) et en lignanes ( $P = 0,009$ ) avaient une augmentation du TT moins élevée que ceux appartenant au quartile correspondant aux plus faibles apports en polyphénols, respectivement. Après 6 ans, l'augmentation des TT était de 0,52 cm (proanthocyanidines), 1,02 cm (flavanones), 1,37 cm (flavones), 0,78 cm (acides hydroxycinnamiques) et 0,99 cm (lignanes) plus élevée dans le premier quartile que le quatrième quartile d'apport en polyphénols. De plus, l'amplitude de la variation du tour de taille a diminué linéairement du premier au quatrième quartile d'apports en polyphénols totaux, mais ce changement n'était pas statistiquement significatif.

Nos résultats n'ont pas changé lorsque les sujets avec des données manquantes d'IMC ou de TT à un ou deux points de temps ont été exclus (**Figure 21** et **Figure 22**). En outre, lorsque les analyses étaient limitées aux non consommateurs de café ( $n = 351$ ), les acides hydroxycinnamiques étaient marginalement négativement associés à l'IMC ( $P = 0,08$ ) et significativement associés inversement au tour de taille ( $P = 0,02$ ).



**Figure 21 : Evolution de l'indice de masse corporelle (IMC) sur 6 ans dans chaque quartile de proanthocyanidines, de flavones, de lignanes et de polyphénols totaux chez les participants avec trois mesures de l'IMC dans l'étude de cohorte SU.VI.MAX.**

Les graphiques sont issues des modèles linéaires mixtes après ajustement sur l'âge (années), le sexe, l'apport énergétique total (Kcal/jour), l'activité physique (irrégulière, <1h de marche/jour et ≥1h de marche/jour), le tabagisme (non fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs actuels), la consommation d'alcool (g/jour), le niveau d'éducation (primaire, secondaire et universitaire), le groupe d'affectation du traitement (supplémentation en anti-oxydants oui/non), l'apport en fibres (g/jour), le nombre d'enquêtes alimentaires, l'apport en fruits et légumes (g/jour), l'apport en protéines (g/jour), l'apport en lipides (g/jour), la présence d'un diabète (oui/non) et l'apparition de maladies cardiovasculaires au cours du suivi (oui/non).



**Figure 22 : Evolution de la circonférence de la taille (TT) sur 6 ans dans chaque quartile de proanthocyanidines, flavones, lignanes et polyphénols totaux chez les participants avec trois mesures de TT dans l'étude de cohorte SU.VI.MAX.**

Les graphiques sont issues des modèles linéaires mixtes après ajustement sur l'âge (années), le sexe, l'apport énergétique total (Kcal/jour), l'activité physique (irrégulière, <1h de marche/jour et ≥1h de marche/jour), le tabagisme (non-fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs actuels), la consommation d'alcool (g/jour), le niveau d'éducation (primaire, secondaire et universitaire), le groupe d'affectation du traitement (supplémentation en antioxydants oui/non), l'apport en fibres (g/jour), le nombre d'enquêtes alimentaires, l'apport en fruits et légumes (g/j), l'apport en protéines (g/j), l'apport en lipides (g/jour), la présence d'un diabète (oui/non) et l'apparition de maladies cardiovasculaires au cours du suivi (oui/non).

## 5. DISCUSSION

Dans cette large étude prospective, nous avons observé qu'un apport plus élevé en polyphénols totaux ainsi qu'un apport plus élevé en flavonoïdes (flavones, flavanones et proanthocyanidines), lignanes et acides phénoliques (acides hydroxycinnamiques) étaient significativement associés à une plus faible augmentation de l'adiposité sur 6 ans déterminée à l'aide de l'IMC et du TT, après avoir ajusté sur un grand nombre de covariables, comprenant l'activité physique, le tabagisme, le statut socio-économique et divers facteurs nutritionnels. La plupart de ces sous-classes de polyphénols ont des mécanismes d'action biologiques plausibles basés sur leurs caractéristiques structurales (Bhathena and Velasquez 2002; Dulloo *et al.* 1999; Fukumitsu *et al.* 2008; Grove and Lambert 2010; Orgaard and Jensen 2008; Pajuelo *et al.* 2012; Shixian *et al.* 2006; Tham *et al.* 1998) qui pourraient expliquer nos résultats. Il existe

plusieurs mécanismes potentiels par lesquels les polyphénols pourraient influencer le poids et la composition corporelle. L'hypothèse prédominante est que les polyphénols influenceraient l'activité du système nerveux sympathique, augmentant la dépense énergétique et favorisant l'oxydation du tissu adipeux. D'autres mécanismes possibles incluent des modifications de l'appétit, une régulation des enzymes impliquées dans l'oxydation de la graisse hépatique, et une diminution de l'absorption des nutriments (Birari and Bhutani 2007;Kreydiyyeh *et al.* 1994;Orgaard and Jensen 2008;Pajuelo *et al.* 2012;Rastmanesh 2011;Uchiyama *et al.* 2011).

Des études d'intervention ciblées à court terme (Boschmann and Thielecke 2007;Chantre and Lairon 2002;Diepvens *et al.* 2006;Ikeda *et al.* 2005) observent des associations inverses entre l'apport de flavonoïdes et les changements anthropométriques. Toutefois, à notre connaissance, peu d'études ont mis en évidence une association entre l'apport usuel de différentes sous-classes de polyphénols en utilisant une base de données alimentaire complète et mise à jour (Neveu *et al.* 2010;Rothwell *et al.* 2013) et des variations d'IMC et de tour de taille au cours du temps. Une précédente étude prospective avait évalué cette association entre trois sous-groupes de flavonoïdes et l'IMC sur une période de 14 ans chez 4280 hommes et femmes âgés de 55 à 69 ans à l'inclusion (Hughes *et al.* 2008). Les auteurs ont observé que les femmes ayant l'apport le plus important en flavonols/flavones et en catéchines totaux avaient une augmentation significativement plus faible de l'IMC au cours du temps, que les femmes ayant les plus faibles apports. Ces associations n'ont pas été retrouvées chez les hommes. Cependant, l'apport de flavonoïdes dans cette étude a été déterminé à l'aide d'un questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments, ainsi, seul un nombre limité de flavonoïdes de chaque sous-groupe a été mesuré et l'IMC a été obtenu par auto-déclaration. Un certain nombre d'autres études ont étudié l'effet de l'apport en flavonoïdes sur le poids corporel et l'IMC, et les rares études d'observation qui contribuent à ces données sont de nature transversale (Kono *et al.* 1996;Tokunaga *et al.* 2002;Wu *et al.* 2003;Wu *et al.* 2008). Nos résultats étaient maintenus chez les non consommateurs de café, apportant de nouvelles hypothèses possibles concernant l'association entre l'apport en café (principale source d'acide hydroxycinnamique) et le changement de poids. L'observation d'une association protectrice entre l'apport de lignanes et le TT dans notre étude est surprenante. Malgré les données limitées dans la littérature suggérant une association directe entre les lignanes et l'obésité, certaines études suggèrent que les lignanes pourraient au contraire améliorer le profil métabolique (Bhathena and Velasquez 2002;Fukumitsu *et al.* 2008;Grove and Lambert 2010;Orgaard and Jensen 2008;Pajuelo *et al.* 2012)

Bien qu'une découverte fortuite ne puisse être exclue, des recherches plus poussées sur la relation entre les lignanes et le poids corporel sont donc nécessaires.

Nous n'avons pas trouvé d'association protectrice entre l'apport de catéchines ou de théaflavines et l'IMC ou le TT. Bien que certaines études d'intervention humaines utilisant du thé ou des extraits de thé comme traitement contre la surcharge pondérale ou l'obésité aient rapporté une telle association (Diepvens *et al.* 2007; Ikeda *et al.* 2005), les doses de catéchine ou des extraits utilisées dans ces études étaient plus de cinq fois plus élevées (de 583 à 714 mg/) que l'apport habituel apporté par l'alimentation (98 mg/jour, comme nous l'avons vu dans notre étude). Une méta-analyse de 15 études sur 1243 patients a conclu que l'ingestion de catéchines avec de la caféine pourrait aider à réduire l'IMC, le poids et le TT, cependant, l'ampleur de l'effet observé sur une médiane de 12 semaines était faible et probablement non cliniquement pertinente (Phung *et al.* 2010). Par ailleurs, nous avons constaté que les proanthocyanidines, qui sont des polymères de catéchines, étaient associés à une augmentation plus faible de l'IMC et du TT au cours du temps.

Il est bien connu que les modulateurs majeurs de l'adiposité sont la restriction énergétique et l'activité physique. Bien que nous ayons ajusté nos modèles sur ces variables, nous reconnaissons également que les polyphénols sont dérivés d'aliments sains ; par conséquent, les individus ayant la plus forte consommation de polyphénols ont probablement un régime alimentaire globalement plus sain que ceux qui ont de plus faibles apports, ce qui peut entraîner une moindre adiposité au cours du temps. Toutefois, l'ajustement sur l'apport en légumes, fruits, fibres, protéines et en lipides n'a pas modifié nos résultats. Même si la confusion résiduelle ne peut pas être totalement exclue, nos résultats suggèrent qu'il existe une association indépendante entre la consommation de polyphénols alimentaires et l'évolution de l'adiposité au cours du temps.

## 6. CONCLUSION

La mise en évidence d'une association inverse significative entre la consommation en polyphénols alimentaires et l'augmentation de l'adiposité au cours du temps, suggère que la consommation régulière de polyphénols pourrait s'avérer utile dans une stratégie de maintien du poids, même chez les personnes qui ne sont pas en surpoids ou obèses. Ces observations peuvent avoir d'importantes répercussions en santé publique, car il a été observé que même des élévations modérées de l'IMC et du TT sur une longue période augmentaient le risque de maladies cardiovasculaires (Adams *et al.* 2006; Czernichow *et al.* 2002; Renehan *et al.* 2008). Ces résultats devraient être confirmés sur le long terme avec des essais contrôlés randomisés.



## C. Apports en polyphénols totaux et spécifiques et risque de maladie cardiovasculaire dans la cohorte NutriNet-Santé

**Adriouch S**, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*.

\*(Contribution égale)

Prospective association between total and specific dietary polyphenols and cardiovascular disease risk

**(Article en cours de rédaction)**

---

### 1. OBJECTIF ET POPULATION D'ETUDE

L'objectif de cette étude prospective était d'étudier les associations entre les apports en sous-types de polyphénols et en polyphénols totaux et le risque de MCV dans la cohorte NutriNet-Santé. Nous avons supposé que des apports en polyphénols (totaux et par sous-types de polyphénols) pourraient avoir des effets protecteurs sur la survenue des MCV comme suggéré par de nombreuses études mécanistiques.

### 2. METHODES

#### 1. Détermination des cas

Cette étude porte ainsi sur les cas incidents de premiers événements cardiovasculaires majeurs validés dans la cohorte NutriNet-Santé, à savoir les AVC, les AIT, les angioplasties, et les infarctus du myocarde, diagnostiqués entre deux ans après l'inclusion et août 2016 dans NutriNet-Santé.

#### 2. Données alimentaires et covariables

Les enregistrements alimentaires complétés au cours des deux premières années de suivi ont été utilisés dans cette étude afin de respecter un design prospectif (au moins trois enregistrements de 24h). Nous avons exclu les sous-déclarants, les femmes enceintes, les cas prévalents de MCV et les cas prévalents de cancers, et les sujets ayant un suivi inférieur à deux ans. Les apports en polyphénols moyens par jour pour tous les sous-types de polyphénols ont été estimés au moyen des enregistrements de 24h, de la table de composition en polyphénols Phenol-Explorer® et de la table de composition publiée des aliments de NutriNet-Santé (Arnault 2013). Pour les >2917 items alimentaires de cette table de composition, l'apport des 502 polyphénols individuels disponibles de la table Phenol-Explorer® ont été estimés puis regroupés en sous-types de polyphénols pour estimer les apports individuels moyens (mg/jour) par jour des individus. Des tertiles sexe-spécifiques des apports totaux et en sous-types ont définis pour les analyses. Nous avons exclu les chalcones de nos analyses (consommation moyenne <1mg/jour) et la somme des autres acides phénoliques (regroupant divers acides phénoliques autres que les acides hydroxycinnamiques et les acides hydroxybenzoïques). Nous avons également estimé les contributeurs alimentaires de



chaque sous-type de polyphénols en tableau supplémentaire (**Tableau 23**) (l'article original ne contiendra pas la comparaison à la cohorte SU.VI.MAX).

### **3. Analyses statistiques**

Les caractéristiques à l'inclusion des participants sont présentées comme des moyennes (ET) ou fréquences (%), en fonction des tertiles sexe-spécifiques de l'apport en polyphénols total (somme des polyphénols individuels) dans le **Tableau 21**. L'IMC est défini comme le poids (kg) divisé par la taille au carré (m<sup>2</sup>). La normalité des variables continues a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les valeurs de P ont été obtenues à l'aide de tests de Kruskal-Wallis (variables continues) ou de tests de chi<sup>2</sup> de tendance linéaire (variables catégorielles). Les apports en sous-types de polyphénols et en polyphénols totaux (somme des polyphénols individuels et polyphénols totaux estimés par le dosage Folin) ont été codés en tertiles sexe-spécifiques et également en continu. Pour les sous-types de polyphénols pour lesquels plus de 30% des participants étaient des non consommateurs (chalcones, isoflavonoïdes et théaflavines), nous avons créés trois catégories (une catégorie de non consommateur et deux catégories selon la médiane sexe-spécifique).

Les tendances linéaires ont été testées en utilisant des fonctions de « restricted cubic spline » (RCS), en utilisant la macro SAS® écrite par Desquilbet et Mariotti (Desquilbet et al., 2010). Une tendance linéaire a été observée pour les classes de polyphénols suivantes : les anthocyanines, les flavonols, les catéchines, et les polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu) (P=0,44 ;0,43 ;0,75 ;0,43 pour l'hypothèse de non-linéarité, respectivement). Pour ces catégories, nous avons donc également testé les associations en considérant les apports en polyphénols en continu.

Les associations entre les apports en polyphénols (codé comme une variable continue et en tertiles sexe-spécifiques) et le risque de MCV ont été estimés à partir des rapports de risques instantanés (HR) et de leur intervalle de confiance à 95% (ICs) obtenus à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels avec l'âge comme échelle de temps. Dans les modèles de Cox, la date de fin de suivi pour les participants était le minimum entre la date d'un évènement cardiovasculaire, la date du dernier questionnaire complété (ou date de dernière nouvelle), la date de décès ou la date de point (31 Août 2016 pour cette étude). Nous avons vérifié que l'hypothèse des risques proportionnels était satisfaite à travers l'observation des graphes log-log (survie) en fonction de log-temps. Les tests de tendance linéaire ont été conduits en utilisant le score ordinal des quartiles d'apports en polyphénols. Les modèles multivariés étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps du modèle de Cox), le sexe, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h (continu), l'IMC (<25/25-<30/≥30kg/m<sup>2</sup>), l'activité physique (élevée, modérée, faible, déterminée en suivant les recommandations de l'IPAQ

(Craig *et al.* 2003), le statut tabagique (non-fumeur/ex-fumeur/fumeurs), le niveau d'éducation (< ou  $\geq$  enseignement supérieur), les antécédents familiaux de MCV (oui/non), la consommation d'alcool (en continu), l'apport énergétique sans alcool (en continu et en kcal) et la saison majoritaire des enregistrements alimentaires de 24h (printemps/été ou automne/hiver).

Des interactions deux à deux ont été testées entre l'apport en polyphénols total (somme des polyphénols individuels) et les variables suivantes : sexe, tabagisme, activité physique, médiane sexe-spécifique des apports énergétiques sans alcool, statut pondéral, niveau d'éducation, âge (médiane sexe-spécifique), consommation d'alcool (en continu et médiane sexe-spécifique) et antécédents familiaux de MCV. Les analyses ont été conduites au global, car aucune interaction n'était significative pour l'apport en polyphénols totaux et ces variables. Une stratification a été réalisée cependant pour le type de MCV (maladies coronariennes et maladies cérébrovasculaires).

### 3. Résultats

Parmi les 96 716 participants de la cohorte NutriNet-Santé ayant fourni au moins trois enregistrements alimentaires de 24h au cours des deux premières années de suivi, 12 558 ont été exclus car ils ont déclaré avoir eu une MCV avant l'inclusion, ont déclaré une grossesse durant les 2 premières années ou un cancer prévalent ou avaient une durée de suivi dans l'étude inférieure à 2 ans. Un total de 84 158 participants a ainsi été inclus dans les analyses. Au global, 602 cas de premier événement cardiovasculaire majeur incident ont été validés au cours d'un suivi médian de  $4,93 \pm 1,60$  ans : 309 événements coronaires et 293 événements cérébrovasculaires. Le nombre moyen d'enregistrements de 24h était de  $6,60 \pm 2,84$  par individu. Parmi les participants ayant eu un événement cardiovasculaire, la moyenne d'âge au moment de l'évènement était de  $58,3 \pm 11,5$  ans.

Les participants avec un apport total en polyphénols (somme des polyphénols individuels) moins élevé (i.e. se situant dans le premier tertile de consommation, comparés aux participants se situant dans le troisième tertile de consommation) étaient plutôt moins âgés (37,1 vs. 49,3 ans,  $P < 0,0001$ ), davantage non-fumeurs, pratiquaient moins d'activité physique, avaient des apports en énergie et en alcool moins élevés, un IMC moins élevé, présentaient plus souvent des antécédents familiaux de MCV, et avaient un niveau d'éducation moins élevé (toutes les valeurs de  $P < 0,001$ , **Tableau 21**).

Tableau 21 : Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, selon, les tertiles sexe-spécifiques de consommation en polyphénols totaux, cohorte NutriNet-Santé.

	Tertiles sexe-spécifiques								P <sup>b</sup>
	Global	T1		T2		T3			
<b>N</b>	84 158	28052		28053		28053			
<b>Polyphénols totaux, mg/jour</b>	2084 (1431 ; 2535)	1196 (993 ; 1431)	1939 (1745 ; 2101)	3117 (2514 ; 3399)	<0,0001				
<b>Somme des polyphénols individuels<sup>c</sup>, mg/jour</b>	<b>999 (661 ; 1259)</b>	<b>613 (421 ; 783)</b>	<b>997 (823 ; 1172)</b>	<b>1388 (1069 ; 1640)</b>	<b>&lt;0,0001</b>				
<b>Age (années)</b>	44,1 (31,5 ; 56,3)	37,1 (25,7 ; 46,6)	45,9 (34,1 ; 57,8)	49,3 (40,0 ; 59,4)	<0,0001				
<b>Sexe</b>	1,00								
Hommes	17931 (21,3)	5977 (21,3)	5977 (21,3)	5977 (21,3)					
Femmes	66227 (78,7)	22075 (78,7)	22076 (78,7)	22076 (78,7)					
<b>Education universitaire</b>	<0,0001								
Non	29848 (35,5)	11078 (39,5)	9811 (35,0)	8959 (31,9)					
Oui	54310 (64,5)	16974 (60,5)	18242 (65,0)	19094 (68,1)					
<b>Statut tabagique</b>	<0,0001								
Non fumeurs	42572 (50,6)	16079 (57,3)	13935 (49,7)	9012 (32,1)					
Ancien fumeurs	28533 (33,9)	7522 (26,8)	9904 (35,3)	10642 (37,9)					
Fumeurs actuels	13053 (15,5)	4451 (15,9)	4214 (15,0)	4936 (17,6)					
<b>Catégories d'IMC</b>	<0,0001								
<25 kg/m <sup>2</sup>	59395 (70,6)	19498 (69,5)	19695 (70,2)	20202 (72,01)					
≥25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	17594 (20,9)	5816 (20,7)	6069 (21,6)	5709 (20,4)					
≥30 kg/m <sup>2</sup>	7169 (8,52)	2738 (9,76)	2289 (8,16)	2142 (7,64)					
<b>Antécédents familiaux de MCV</b>	<0,0001								
Non	66234 (78,7)	23317 (83,2)	21769 (77,6)	21148 (75,4)					
Oui	17924 (21,3)	4735 (16,9)	6284 (22,4)	6905 (24,6)					
<b>Energie sans alcool, Kcal/jour</b>	1869 (1552 ; 2131)	1731 (1434 ; 1978)	1870 (1569 ; 2121)	2007 (1669 ; 2271)	<0,0001				
<b>Alcool, g/jour</b>	7,89 (0,00, 10,8)	5,49 (0,00, 7,61)	8,26 (0,50, 11,4)	9,91 (0,63, 13,7)	<0,0001				
<b>Niveau d'activité physique</b>	<0,0001								
Intense	23847 (28,3)	6802 (24,3)	8033 (28,6)	9012 (32,1)					
Modérée	31152 (37,0)	10005 (35,7)	10505 (37,5)	10642 (37,9)					
Faible	17145 (20,4)	6563 (23,4)	5646 (20,1)	4936 (17,6)					
Données manquantes	12014 (14,3)	4682 (16,7)	3869 (13,8)	3463 (12,3)					
<b>Anthocyanines</b>	41,8 (10,6 ; 54,1)	27,5 (5,6 ; 35,5)	43,10 (13,6 ; 55,6)	55,0 (17,2 ; 70,5)	<0,0001				
<b>Dihydrochalcones</b>	2,70 (0,48 ; 3,67)	1,72 (0,26 ; 2,36)	2,62 (0,58 ; 3,61)	3,77 (0,88 ; 5,13)	<0,0001				
<b>Dihydroflavonols</b>	2,05 (0,01 ; 2,52)	1,03 (0,00 ; 1,09)	2,10 (0,03 ; 2,74)	3,02 (0,06 ; 3,91)	<0,0001				

	Tertiles sexe-spécifiques								
	Global		T1		T2		T3		P <sup>b</sup>
<b>Catéchines</b>	128	(27,0 ; 190)	75,4	(17,4 ; 115,2)	131	(31,0 ; 206)	178	(41,9 ; 263)	<0,0001
<b>Théaflavines</b>	17,8	(0,00 ; 27,6)	10,3	(0,00 ; 14,9)	18,5	(0,00 ; 31,1)	24,5	(0,00 ; 37,3)	<0,0001
<b>Proanthocyaninidines</b>	52,9	(24,4 ; 71,3)	33,7	(16,3 ; 46,5)	53,2	(28,0 ; 72,5)	71,7	(36,1 ; 96,4)	<0,0001
<b>Flavanones</b>	30,3	(6,2 ; 45,3)	30,1	(3,89 ; 46,1)	30,1	(6,71 ; 45,2)	30,7	(7,95 ; 44,7)	0,0366
<b>Flavones</b>	25,6	(16,8 ; 31,7)	23,3	(15,7 ; 29,0)	26,0	(17,5 ; 31,8)	27,6	(17,4 ; 34,4)	<0,0001
<b>Flavonols</b>	66,6	(37,9 ; 86,3)	46,5	(26,7 ; 60,8)	67,0	(42,0 ; 86,0)	86,3	(53,24 ; 110)	<0,0001
<b>Isoflavonoïdes</b>	7,6	(0,00 ; 0,34)	4,50	(0,00 ; 0,02)	6,70	(0,00 ; 0,34)	11,5	(0,00 ; 3,15)	<0,0001
<b>Proanthocyaninidines</b>	261	(129 ; 329)	185	(89,9 ; 245)	252	(137 ; 316)	347	(181 ; 429)	<0,0001
<b>Acides hydroxybenzoïques</b>	55,8	(12,8 ; 76,5)	32,9	(7,03 ; 48,8)	54,5	(15,4 ; 79,1)	79,9	(21,4 ; 106)	<0,0001
<b>Acides hydroxycinnamiques</b>	534	(200 ; 756)	301	(125 ; 432)	528	(259 ; 750)	773	(362 ; 1065)	<0,0001
<b>Stilbènes</b>	1,46	(0,10 ; 1,82)	0,77	(0,03 ; 0,88)	1,50	(0,15 ; 1,97)	2,12	(0,21 ; 2,76)	<0,0001
<b>Lignanes</b>	1,77	(0,63 ; 1,62)	1,18	(0,51 ; 1,07)	1,75	(0,67 ; 1,65)	2,39	(0,78 ; 2,30)	<0,0001

IMC: indice de masse corporelle, Poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup>

Seuils sexe-spécifiques pour les tertiles de consommation en polyphénols totaux (somme des polyphénols individuels) : 850/1239 mg/jour (hommes) et 745/1114 mg/jour (femmes)

<sup>a</sup>: Médiane (25ème, 75ème percentile) pour les variables quantitatives et N (%) pour les variables qualitatives

<sup>b</sup>: P valeur pour la comparaison entre les consommations en polyphénols individuels codés en tertiles sexe-spécifiques (proanthocyaninidines dosés par DP-HPLC), test du chi<sup>2</sup> de Kruskal-Wallis (variables continues) ou à l'aide de tests du chi<sup>2</sup> de tendance linéaire (variables catégorielles).

Les apports en anthocyanines, catéchines et flavonols étaient associés à une diminution du risque de MCV, en continu et en tertiles sexe-spécifiques et ces associations étaient linéaires, (anthocyanines :HR<sub>pour une augmentation d'1 mg/j</sub> =0.998 (0.996-1,000), HR<sub>T3vs.T1</sub>=0,66 (0.52-0.83), P<sub>tendance</sub>=0,0003 ;catéchines :HR<sub>pour une augmentation d'1 mg de consommation</sub>=0.999 (0.999-1,000), HR<sub>T3vs.T1</sub>=0,74 (0.60-0.91), P<sub>tendance</sub>=0,004 ; flavonols :HR<sub>pour une augmentation d'1 mg de consommation</sub>=0.997 (0.995-1,000), HR<sub>T3vs.T1</sub>=0,75 (0.61-0.94), P<sub>tendance</sub>=0,006).

Comparés aux participants dont les apports en polyphénols se trouvaient dans le premier tertile de consommation, les participants dont les apports moyens en anthocyanines, catéchines et flavonols se situaient dans le troisième tertile de consommation, présentaient un risque diminué d'avoir une MCV de 34% ; 26% et 25%, respectivement. Ces associations étaient observées pour 29,5 mg d'apports moyens en anthocyanines, 102,5 mg en catéchines et 39,8 mg en flavonols supplémentaire, en moyenne, par jour, respectivement.

Les participants dont les apports en polyphénols se situaient dans le troisième tertile de dihydrochalcones, de dihydroflavonols, d'acides hydroxybenzoïques, de stilbènes et de polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu) étaient associés à une diminution du risque de MCV, lorsque les apports étaient codés en tertiles sexe-spécifiques (dihydrochalcones: HR<sub>T3vs.T1</sub>=0.80 (0.65-0.99), P<sub>tendance</sub>=0,03 ; dihydroflavones : HR<sub>T3vs.T1</sub>=0.76 (0.59-0.98), P<sub>tendance</sub>=0,04 ;acides hydroxybenzoïques : HR<sub>T3vs.T1</sub>=0,76 (0.61-0.94), P<sub>tendance</sub>=0,01 ;polyphénols totaux : HR<sub>T3vs.T1</sub>=0,78 (0.62-0.97), P<sub>tendance</sub>=0,03) ; résultats présentés en **Tableau 22**). Ces résultats n'étaient pas modifiés après ajustement supplémentaire sur la présence d'une hypertension, d'un diabète de type II ou d'une dyslipidémie au moment de l'inclusion, les apports totaux moyens en fruits, fruits et légumes, thé, café et fibres (données non présentées).

Après stratification sur le type de MCV, les apports en anthocyanines et catéchines étaient associés aussi bien à une diminution du risque de maladies coronariennes que de maladies cérébrovasculaires. Les apports nutritionnels en flavonols, stilbènes et chalcones étaient associés uniquement à une diminution du risque de maladies cérébrovasculaires (voir **Tableau 22**). Les apports en dihydrochalcones, acides hydroxybenzoïques, et les polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu) n'étaient plus significativement associés au risque de maladies coronariennes et cérébrovasculaires.

**Tableau 22 : Associations multivariées<sup>1</sup> (rapports de risque instantané (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%)) entre les apports en sous-type de polyphénols en continu ou en tertiles sexe-spécifiques<sup>2</sup> et le risque de maladies cardiovasculaires, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

Tertile	Sous-type de polyphénols				MCV totales				Maladies coronariennes				Maladies cérébrovasculaires			
	cas/non cas	HR	IC 95%	P <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	P <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	P <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	P <sup>2</sup>
	<b>Anthocyanines</b>	0,998	(0,996-1,000)	<b>0,03</b>		0,997	(0,995-1,000)	<b>0,04</b>		0,999	(0,996-1,001)	0,30				
T1	150/27902	1		<b>0,0003</b>	75/27977	1		<b>0,03</b>	75/27977	1		<b>0,003</b>	105/27948	0,80	(0,59-1,09)	
T2	215/27838	0,83	(0,67-1,03)		110/27943	0,86	(0,64-1,17)		105/27948	0,80	(0,59-1,09)		113/27940	0,61	(0,44-0,85)	
T3	237/27816	0,66	(0,52-0,83)		124/27929	0,71	(0,51-0,98)		113/27940	0,61	(0,44-0,85)					
	<b>Dihydrochalcones</b>															
T1	180/27872	1		<b>0,03</b>	96/27956	1			84/27968	1		0,29				
T2	224/27829	0,98	(0,80-1,20)		116/27937	0,98	(0,74-1,29)		108/27945	0,98	(0,73-1,31)					
T3	198/27855	0,80	(0,65-0,99)		97/27956	0,75	(0,56-1,02)		101/27952	0,86	(0,63-1,16)					
	<b>Dihydroflavonols</b>															
T1	136/27917	1		<b>0,04</b>	67/27986	1		0,27	69/27984	1		0,07				
T2	200/27852	0,84	(0,67-1,06)		99/27953	0,82	(0,60-1,13)		101/27951	0,86	(0,63-1,18)					
T3	266/27787	0,76	(0,59-0,98)		143/27910	0,81	(0,57-1,15)		123/27930	0,72	(0,72-1,03)					
	<b>Catéchines</b>	0,999	(0,999-1,000)	<b>0,02</b>		0,999	(0,998-1,000)	<b>0,01</b>		1	(0,999-1,001)	0,45				
T1	192/27860	1		<b>0,004</b>	99/27953	1		0,12	93/27959	1		<b>0,01</b>				
T2	217/27836	0,91	(0,74-1,11)		108/27945	0,88	(0,66-1,17)		109/27944	0,93	(0,70-1,23)					
T3	193/27860	0,74	(0,60-0,91)		102/27951	0,79	(0,59-1,05)		91/27962	0,69	(0,51-0,93)					
	<b>Théaflavines</b>															
T1	258/32924	1		0,22	143/33039	1		0,36	115/33067	1		0,40				
T2	141/22774	0,92	(0,74-1,14)		63/22852	0,89	(0,65-1,21)		78/22837	0,95	(0,71-1,28)					
T3	203/27858	0,89	(0,74-1,07)		103/27958	0,89	(0,69-1,15)		100/27961	0,89	(0,68-1,17)					
	<b>Proanthocyanidines</b>															
T1	166/27886			0,07	84/27968	1		0,14	82/27970	1		0,28				
T2	211/27842	1,04	(0,84-1,28)		112/27941	1,10	(0,82-1,46)		99/27954	0,98	(0,72-1,31)					
T3	225/27828	0,83	(0,66-1,03)		113/27940	0,80	(0,58-1,10)		112/27941	0,85	(0,62-1,16)					

Tertile	Sous-type de polyphénols			MCV totales			Maladies coronariennes			Maladies cérébrovasculaires		
	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>
	<b>Flavanones</b>											0,43
T1	206/27846	1		0,89	101/27951	1		0,20	105/27947	1		0,25
T2	228/27825	1,06	(0,88-1,28)		113/27940	1,10	(0,84-1,44)		115/27938	1,02	(0,78-1,33)	
T3	168/27885	1,01	(0,82-1,24)		95/27958	1,21	(0,91-1,60)		73/27980	0,83	(0,61-1,12)	
	<b>Flavones</b>											
T1	192/27860			0,29	103/27949	1		0,44	89/27963	1		0,48
T2	213/27840	1,14	(0,93-1,39)		104/27949	1,05	(0,79-1,39)		109/27944	1,24	(0,93-1,65)	
T3	197/27856	1,12	(0,90-1,40)		102/27951	1,13	(0,83-1,53)		95/27958	1,12	(0,82-1,54)	
	<b>Flavonols</b>											
		0,997	(0,995-1,000)	<b>0,02</b>		0,998	(0,994-1,001)	<b>0,15</b>		0,997	(0,993-1,000)	<b>0,051</b>
T1	165/27887			1	85/27967	1		0,22	80/27972	1		<b>0,008</b>
T2	232/27821	0,97	(0,79-1,19)		112/27941	0,92	(0,69-1,23)		120/27933	1,02	(0,76-1,36)	
T3	205/27848	0,75	(0,61-0,94)		112/27941	0,83	(0,62-1,12)		93/27960	0,68	(0,49-0,92)	
	<b>Isoflavonoïdes</b>											
T1	204/33878	1		0,75	97/34259	1		0,85	114/34242	1		0,43
T2	195/24847	0,90	(0,74-1,11)		108/21641	1,15	(0,87-1,53)		71/21678	0,72	(0,53-0,98)	
T3	203/24831	0,96	(0,79-1,18)		104/27949	1,04	(0,78-1,38)		108/27945	0,89	(0,68-1,17)	
	<b>Acides hydroxybenzoïques</b>											
T1	162/27890	1		<b>0,01</b>	84/27968	1		0,07	78/27974	1		0,09
T2	212/27841	0,85	(0,69-1,06)		110/27943	0,84	(0,63-1,13)		102/27951	0,86	(0,64-1,17)	
T3	228/27825	0,76	(0,62-0,94)		115/27938	0,76	(0,56-1,02)		113/27940	0,77	(0,57-1,04)	
	<b>Acides hydroxycinnamiques</b>											
T1	130/27922	1		0,35	54/27998	1		0,18	76/27976	1		0,95
T2	223/27830	1,07	(0,86-1,33)		127/27926	1,42	(1,03-1,96)		96/27957	0,80	(0,59-1,09)	
T3	249/27804	1,11	(0,89-1,38)		128/27925	1,32	(0,95-1,83)		121/27932	0,95	(0,71-1,29)	
	<b>Stilbènes</b>											
T1	140/27912	1		<b>0,02</b>	67/27985	1		0,34	73/27979	1		<b>0,01</b>
T2	200/27853	0,85	(0,68-1,06)		99/27954	0,86	(0,63-1,19)		101/27952	0,83	(0,61-1,13)	

Tertile	Sous-type de polyphénols				MCV totales				Maladies coronariennes				Maladies cérébrovasculaires			
	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>	cas/non cas	HR	IC 95%	p <sup>2</sup>
T3	262/27791	0,73	(0,57-0,94)		143/27910	0,84	(0,59-1,19)		119/27934	0,64	(0,45-0,92)					
<b>Lignanes</b>																
T1	202/27850	1		0,14	111/27941	1		0,06	91/27961	1		0,93				
T2	172/27881	0,73	(0,59-0,90)		91/27962	0,71	(0,53-0,95)		81/27972	0,75	(0,55-1,02)					
T3	228/27825	0,84	(0,69-1,03)		107/27946	0,75	(0,56-0,99)		121/27932	0,95	(0,71-1,27)					
<b>Somme polyphénols individuels (proanthocyanidines dosés par DP-HPLC)</b>																
T1	127/27925	1		0,22	88/27964	1		0,11	73/27979	1		0,93				
T2	234/27819	0,99	(0,80-1,23)		114/27939	0,996	(0,74-1,33)		111/27942	1,13	(0,82-1,28)					
T3	241/27812	0,88	(0,71-1,10)		107/27946	0,79	(0,57-1,08)		109/27944	0,95	(0,68-1,25)					
<b>Polyphénols totaux</b>																
		1	(1,000-1,000)	0,11		1	(1,000-1,000)	0,13		1	(1,000-1,000)	0,49				
T1	161/27891	1		<b>0,03</b>	78/27974	1		0,051	68/27984	1		0,30				
T2	225/27828	0,86	(0,69-1,06)		123/27930	0,80	(0,60-1,07)		106/27947	0,93	(0,68-1,26)					
T3	216/27837	0,78	(0,62-0,97)		108/27945	0,73	(0,53-0,99)		119/27934	0,84	(0,61-1,17)					

<sup>1</sup> Modèles multivariés ajustés sur l'âge (échelle de temps du modèle de Cox), le sexe, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h (continu), l'IMC (<25/25-30/≥30kg/m<sup>2</sup>) l'activité physique (élevée, modérée, faible, manquant, déterminée en suivant les recommandations de l'IPAQ, le statut tabagique (non-fumeur/ex-fumeur/fumeurs), le niveau d'éducation (< ou ≥ enseignement supérieur), les antécédents familiaux de MCV (oui/non), la consommation d'alcool (en continu), l'apport énergétique sans alcool (en kcal) et la saison des enregistrements alimentaires de 24h (printemps-été /automne-hiver).

<sup>2</sup> P-Valeur pour les variables continues et P-tendance pour les variables en tertiles.



**Tableau 23 : Estimation des apports en polyphénols totaux et spécifiques dans la cohorte NutriNet-Santé et principaux aliments contributeurs à chaque sous-type ; comparaison à l'étude SU.VI.MAX.**

Sous-type de polyphénols	Estimations dans NutriNet-Santé		Estimations dans SU.VI.MAX		Principaux contributeurs dans SU.VI.MAX	Principaux contributeurs dans NutriNet-Santé
	M	ET	M	ET		
<b>Anthocyanines</b>	41,84	51,93	57,00	43,39	Vin rouge (41%), Cerises (23%), Fraises (20%), Raisin noir (6%)	Cerises (30%), Fraises (30%), Vin rouge (30%), Confiture et tartes aux fruits (9%)
<b>Chalcones</b>	0,005	0,015	0,001	0,00	Bière (100%)	Bière (100%)
<b>Dihydrochalcones</b>	2,70	3,41	3,58	3,51	Pommes	Pommes (95%)
<b>Dihydroflavonols</b>	2,05	3,67	7,00	7,38	Vin rouge (96%), Vin blanc (2%), Vin rosé (1%)	Vin rouge (86%), Raisin blanc (7%), Vin blanc (3%), Vin rosé (3%)
<b>Flavanones</b>	30,28	31,63	26,00	29,36	Oranges (50%), Jus d'orange (44%), Vin rouge (3%), Jus de pamplemousse (2%)	Jus d'orange et jus d'agrumes (80%), Oranges (15%), Vin rouge (2%)
<b>Flavones</b>	25,64	13,51	33,00	16,34	Dérivés de farine blanche raffinée, dérivés de farine complète, Oranges, Jus d'orange	Dérivés de farine blanche raffinée (64%), dérivés de farine complète (20%), Oranges (20%), Jus d'orange (5%)
<b>Flavonols</b>	66,60	40,35	51,00	28,17	Thé (23%), Oignons (23%), Epinards (13%), Vin rouge (12%)	Thé (26%), autres fruits et légumes (25%), Oignons (15%), Epinards (10%), Vin rouge (3%)
<b>Isoflavonoïdes</b>	7,56	26,30	0,01	0,24	Boissons au lait de soja et dérivés du soja	Boisson au lait de soja (37%), yaourts et crèmes desserts au soja (48%), soja cuit (4%)
<b>Acides hydroxybenzoïques</b>	55,77	75,15	41,00	38,32	Thé (49%), Vin rouge (15%), Chicorée verte (9%), Noix (8%)	Thé (48%), Châtaignes et dérivés (15%), Chicorée ou endive (13%), Vin rouge (6%)
<b>Acides hydroxycinnamiques</b>	534,09	417,97	599,00	433,45	Café (83%), Pommes de terre (4%), Pommes (2%), Chicorée verte (2%)	Café (70%), Autres fruits et légumes (7%), Pommes de terre (3%), Pommes (3%)
<b>Stilbènes</b>	1,46	2,37	4,55	4,68	Vin	Vin (95%)
<b>Lignanes</b>	1,77	3,02	0,44	0,19	Blé	Blé (75%)
<b>Catéchines</b>	128,01	144,55	99,00	113,75	Thé (71%), Vin rouge (10%), pommes (6%), Chocolat et dérivés (5%)	Thé (78%), Infusions (5%), Chocolat et dérivés (5%), Pommes (3%), Vin rouge (3%)
<b>Théaflavines</b>	17,78	27,79	12,00	20,15	Thé (100%)	Thé (100%)
<b>Proanthocyanidines</b>	52,89	39,48	82,11	55,10	Pommes (31%), Chocolat et dérivés (18%), Vin rouge (12%), Fraises (8%)	Thé (35%), Vin rouge (22%), Pommes et jus de pomme (22%), Chocolat et dérivés (14%)
<b>Somme polyphénols individuels (proanthocyanidines dosés par DP-HPLC)</b>	999,28	484,40	1195,40	507,55	Café (44%), thé (9%), pommes (6%), vin rouge (6%)	Café (49%), thé (23%), Fruits (17%), Légumes (8%), Vin (5%)

	Estimations dans NutriNet-Santé		Estimations dans SU.VI.MAX			
<b>Polyphénols totaux (dosés par la méthode Folin)</b>	2083,89	989,94	1986,85	748,40	Non évalué	Café (25%), Fruits (22%), Thé (12%), Lentilles (9%), Chocolat (5%), Vin (5%)

M : Moyenne ; ET : Ecart-type ; N=84158 pour NutriNet-Santé (78,7% de femmes et 21,3% d'hommes).

N=6092 pour SU.VI.MAX (57,8% de femmes et 48,7% d'hommes).

Les chiffres indiqués dans SU.VI.MAX sont extraits de différentes études. Une absence de chiffres signifie une absence de chiffres publiés dans les articles, données extrapolées.

#### 4. Discussion

Dans cette large étude prospective, nous avons observé qu'un apport plus élevé en certaines sous-classes de polyphénols étaient significativement associé à une réduction du risque de MCV, après avoir ajusté sur un grand nombre de covariables concernant les facteurs de mode de vie et les facteurs biologiques, y compris la saison des enregistrements de 24h. Parmi, les associations indépendantes observées, trois sous-classes de polyphénols étaient linéairement associées à une diminution du risque de MCV : les anthocyanines, les catéchines et les flavonols. Parmi ces trois sous-classes, les anthocyanines et les catéchines restaient associées aussi bien au risque de maladies coronariennes qu'au risque de maladies cérébrovasculaires, après stratification sur le type de MCV. Les dihydrochalcones, dihydroflavonols, acides hydroxybenzoïques, stilbènes et les polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu), étaient également associés à une diminution du risque de MCV (20 à 27% de diminution du risque) lorsque les apports se situaient dans le tertile le plus élevé, bien que la relation ne soit pas observée lorsque l'apport était codé en variable continue. Ces associations inverses étaient observées pour des différences d'apports en polyphénols allant de 0.99 mg pour les dihydroflavonols à 1921 mg pour les polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu) entre les participants se trouvant dans le tertile d'apports le plus élevé et ceux qui se situaient dans le plus faible, soit des apports facilement atteignables par des modifications nutritionnelles (Rothwell *et al.* 2013). Aussi, les aliments consommés ayant majoritairement contribué aux apports en ces classes de polyphénols étaient principalement les fruits rouges (fraises et cerises), le vin rouge, le thé, et d'autres fruits et légumes. Nos résultats suggèrent donc que des changements alimentaires simples, concernant ces aliments pourraient donc aider à prévenir la survenue des MCV.

La plupart de ces sous-classes de polyphénols ont des mécanismes d'action biologiques plausibles basés sur leurs caractéristiques structurales (Goszcz *et al.* 2017; Reis *et al.* 2016) qui pourraient expliquer nos résultats. Les hypothèses mécanistiques les plus récentes concerneraient les capacités des polyphénols à être des médiateurs des voies de signalisation pour induire des réponses adaptatives qui entraîneraient des changements métaboliques. Ces

changements pourraient induire des effets antioxydants, antiplaquettaires, vasodilatateurs et anti-inflammatoires endogènes (Goszcz *et al.* 2017; Manach *et al.* 2005a), bien que ces effets ne soient pas tous observés *in vivo*. Par ailleurs, la plupart de ces composés pourraient également prévenir, en amont, les facteurs de risque cliniques majeurs des MCV, tels que l'hypertension, le surpoids, les dyslipidémies, le diabète, par les mêmes voies de signalisation, ou par des mécanismes plus spécifiques.

A notre connaissance, les études prospectives ayant évalué les associations indépendantes entre les classes ou sous-classes de polyphénols et le risque MCV, sont peu nombreuses à avoir des données détaillées sur les apports en polyphénols autre que les flavonoïdes. En cause, l'absence, jusqu'à récemment d'une table de composition détaillée telle que Phenol-Explorer® (Rothwell *et al.* 2013).

Les études ayant évalué les associations entre les flavonoïdes et le risque de MCV, ont montré une association inverse. En particulier, les résultats de la méta-analyse de Wang *et al.* font état d'une association inverse entre les apports en anthocyanines (RR=0,89, IC 95% : 0,83- 0,96), proanthocyanidines (RR=0,90, IC 95% : 0,82-0,98), flavones (RR 0,88, IC 95% : 0,82-0,96), flavanones (RR 0,88, IC 95% 0,82-0,96), catéchines (RR 0,87, IC 95% 0,80-0,95) et le risque de MCV. Ces effets étaient observés lorsque l'on comparait les participants des catégories d'apports en ces sous-types de polyphénols les plus élevés, à ceux étant dans les plus faibles. La même association a été également retrouvée pour les apports en catéchines, en continu. Ainsi, le risque de développer une MCV diminuerait de 5% (1%-9%) pour 10 mg/jour d'apport supplémentaire en flavonols, selon ce même auteur (Wang *et al.* 2014c). Une récente méta-analyse, réalisée en 2017 par Liu *et al.*, à partir de 10 études, sur la mortalité toutes causes et la mortalité par MCV, a montré également un effet inverse significatif entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et la mortalité toutes causes (Liu *et al.* 2017).

Nos résultats sont cohérents avec ces études qui montraient une association inverse entre les flavonoïdes et le risque de MCV. Nous n'avons par contre pas observé ces associations pour les proanthocyanidines, les flavones et les flavanones, appartenant à la famille des flavonoïdes, mais nous avons bien observé ces associations pour les anthocyanines et les catéchines, en particulier la relation linéaire entre les catéchines et le risque de MCV. Nous avons également observé ces associations pour les dihydrochalcones et les dihydroflavonols (faisant également partie des flavonoïdes), mais peu d'études ont inclus ces catégories, dont l'apport moyen en population est de l'ordre seulement de quelques milligrammes.

A notre connaissance, très peu d'études ont montré une relation linéaire entre l'apport en anthocyanines et en flavonols et le risque de MCV, renforçant ainsi l'association forte entre, ces catégories de polyphénols, et plus généralement les flavonoïdes et le risque de survenue

des MCV. L'étude PREDIMED a montré de manière similaire à notre étude, une relation linéaire entre anthocyanines et risque de MCV (Tresserra-Rimbau *et al.* 2014a). Une autre étude a également montré une association linéaire et inverse entre anthocyanines et risque de MCV dans une cohorte de jeunes femmes américaines de la Nurses' Health Study (Cassidy *et al.* 2013).

Les flavanols, n'ont par ailleurs, à notre connaissance, été montré comme étant associés inversement au risque de MCV que dans une seule étude (Mursu *et al.* 2008), cette catégorie a été souvent regroupée avec les autres flavonoïdes dans d'autres études (Cassidy *et al.* 2012; Hertog *et al.* 1997; Ivey *et al.* 2015; McCullough *et al.* 2012; Ponzio *et al.* 2015). Une hypothèse concernant l'absence d'association observée pour les proanthocyanidines, pourrait concerner les aliments contributeurs à cette catégorie d'apports qui étaient dans notre étude principalement le thé, le vin rouge, et les pommes, soit des aliments fortement corrélés à d'autres catégories de polyphénols, en quantité importante. Par ailleurs, la seule étude ayant montré un lien fort entre le risque de MCV et les proanthocyanidines, avait mesuré la mortalité par infarctus du myocarde, au moyen d'une table de composition en polyphénols américaine, avec un design d'étude différent (McCullough *et al.* 2012).

L'absence d'association avec les flavones et les flavanones, dans notre étude, pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques entre notre étude et les études existantes ayant observé ces associations. En effet, les flavones et les flavonones ont été observé inversement associés au risque de MCV, dans des études qui utilisaient également la table de composition américaine de l'USDA (Bhagwat *et al.* 2015), au moyen d'un questionnaire de fréquence alimentaire, et sur des variables d'intérêt différentes de notre étude telles que le risque d'AVC ischémiques (Cassidy *et al.* 2012) et la mortalité par infarctus du myocarde (McCullough *et al.* 2012), ou bien encore dans des populations spécifiques, telles que les femmes ménopausées (Mink *et al.* 2007). Toutefois, une étude ayant utilisé la table Phenol-Explorer® et la table de l'USDA a montré une association inverse entre les flavanones (principalement retrouvé dans les agrumes) et la mortalité toutes causes dans une cohorte espagnole (Zamora-Ros *et al.* 2013a).

En ce qui concerne les associations inverses observées entre les apports alimentaires en acides hydroxybenzoïques, stilbènes, dihydrochalcones et dihydroflavones et le risque de MCV, peu d'études ont pu étudier ces liens dans des cohortes d'observation, étant donné que ces données ne sont estimables que récemment, grâce à la table de composition Phenol-Explorer® (Rothwell *et al.* 2013). Ainsi, deux principales études, dans les cohortes PREDIMED et EPIC ont étudié ces associations. Dans la cohorte EPIC, les lignanes n'ont pas été associés avec le risque de mortalité par MCV et les stilbènes n'ont pas été étudiés (Zamora-Ros *et al.*

2013a). Dans la cohorte PREDIMED, les lignanes étaient inversement associés aussi bien avec le risque de MCV que le risque de mortalité par MCV et les stilbènes étaient inversement associés au risque de MCV, dans une cohorte de participants âgés de plus de 55 ans (Tresserra-Rimbau *et al.* 2014a;Tresserra-Rimbau *et al.* 2014b). Les lignanes se trouvent dans des aliments riches en oléagineux tels que les graines de lin, les graines de sésame, les pistaches, et dans une moindre mesure dans l'huile d'olive (Adlercreutz 2007;Peterson *et al.* 2010). Ainsi, une possible raison de l'absence d'association observée dans notre cohorte viendrait de la plus grande faiblesse de la consommation de ces aliments dans notre étude, contrairement à la cohorte espagnole PREDIMED (Zamora-Ros *et al.* 2013a). Seule l'étude PREDIMED a évalué à notre connaissance les associations entre les acides phénoliques et le risque de MCV, et de manière similaire à notre étude, ont montré une absence d'association entre les acides hydroxycinnamiques (dont le principal contributeur aux apports est le café) et le risque de MCV d'une part et une association inverse entre les acides hydroxybenzoïques (dont le principal contributeur aux apports est le thé) et le risque de MCV.

Concernant l'apport en polyphénols total, seule l'étude PREDIMED a évalué l'apport total en polyphénols et le risque de MCV et a montré de façon concordante avec notre étude une association inverse entre l'apport en polyphénols total, tel qu'évalué avec les données de la table de composition Phenol-Explorer® et le risque de MCV et de mortalité toutes causes (Tresserra-Rimbau *et al.* 2014a;Tresserra-Rimbau *et al.* 2014b) montrant un effet inverse entre l'apport en polyphénols total (somme des polyphénols individuels) et le risque de MCV. Dans notre étude, bien que l'association entre l'apport en polyphénols total (somme des polyphénols individuels) n'était pas associé au risque de MCV, nous avons trouvé une association inverse entre l'apport en polyphénols total, tel que dosé par la méthode de Folin- Ciocalteu, une méthode spectrophotométrique couramment utilisée pour doser les polyphénols totaux. Cette méthode est cependant moins spécifique et précise pour évaluer l'apport en polyphénols total, notamment car elle inclut d'autres composés anti-oxydants que les polyphénols.

Les analyses stratifiées sur le type d'événements cardiovasculaires, ont révélé que les associations observées pour les stilbènes et les flavonones ne se retrouvaient que pour les événements cérébrovasculaires, tandis que les associations observées pour les anthocyanines et les catéchines se retrouvaient aussi bien pour les maladies coronariennes que pour les maladies cérébrovasculaires. Bien que la puissance statistique soit limitée pour ce type de stratifications, et que les résultats soient à interpréter avec prudence, nos résultats suggèrent le potentiel intérêt fort des anthocyanines et des catéchines pour la prévention des MCV d'une part et suggère l'hypothèse d'un mécanisme d'action physiopathologique spécifique des stilbènes et des flavonols pouvant prévenir les maladies cérébrovasculaires. Les flavonols ont déjà été suggérés, comme étant inversement associés au risque d'AVC par

Hollman et al. (Hollman *et al.* 2010;Hollman and Katan 1999). Concernant les stilbènes, le resveratrol est sûrement le plus connu et étudié des polyphénols dans le risque de MCV et pourrait peut-être expliquer le paradoxe protecteur de la consommation de vin rouge sur les événements cérébrovasculaires observés (Bonnefont-Rousselot 2016;Clark *et al.* 2012;Kim *et al.* 2013;Shin *et al.* 2012).

Une alimentation riche en fruits et légumes et dans une moindre mesure, en thé (principaux contributeurs aux flavonols) et une consommation modérée de vin rouge (principal contributeur des stilbènes) pourrait contribuer à prévenir les maladies cérébrovasculaires, comme suggéré par un régime méditerranéen (Bonaccio *et al.* 2013;Kernan *et al.* 2014;Sanchez-Tainta *et al.* 2008). Toutefois, concernant l'alcool, rappelons que sa consommation régulière dès un verre par jour augmente le risque de cancers pour plusieurs localisations et ne saurait donc être recommandée.

Les forces de notre étude étaient sa conception prospective, la grande taille de l'échantillon, des données complètes et détaillées sur les facteurs de risque et les facteurs de confusion pour le risque de MCV, ainsi qu'une validation des événements cardiovasculaires par un comité externe. L'évaluation précise de l'apport en polyphénols à l'aide des enregistrements de 24h validés, l'ajustement sur la saison des enregistrements alimentaires de 24h, ainsi que la pondération sur le jour de la semaine des consommations ont permis de tenir compte de la variabilité saisonnière et hebdomadaire ainsi que de la disponibilité de certains aliments sur le long terme, et ainsi d'avoir une meilleure représentation de la consommation usuelle. De plus, l'utilisation de la base de données de polyphénols la plus complète disponible (base de données Phenol-Explorer®) nous a permis d'estimer les apports en polyphénols totaux, ainsi que tous les sous-groupes de polyphénols, y compris les acides phénoliques, les lignanes et les stilbènes. Enfin, les sources alimentaires ayant contribué aux effets observés ont été systématiquement évaluées.

Les limites de notre étude concernent l'aspect observationnel de ces études, des biais de confusion résiduels ne peuvent être écartés limitant l'inférence causale, même si nous avons ajusté nos modèles sur de nombreux facteurs de confusion. Les limites de l'estimation des apports en polyphénols étaient les suivantes: la faible prise en compte de la variabilité sur la teneur en polyphénols dans les aliments en fonction de leur maturité lors de la récolte, des procédés de transformation et de stockage ayant pu influencer leur teneur, et leur métabolisation et biodisponibilité une fois ingérés (Manach *et al.* 2016;Manach *et al.* 2005b). Enfin, la généralisation à d'autres populations différentes de la population française pourrait être limitée aux modes de consommation et aux différents régimes des pays.

## 5. Conclusion



En conclusion, cette étude suggère que des apports élevés en anthocyanines, dihydrochalcones, dihydroflavonols, catéchines, proanthocyanidines, flavonols, acides hydroxybenzoïques et stilbènes et polyphénols totaux (dosage Folin-Ciocalteu) étaient associés à une diminution du risque de MCV. La consommation d'aliments riches en ces classes et sous-classes de polyphénols pourrait aider à réduire le risque cardiovasculaire global. En particulier, les anthocyanines, les catéchines, et les flavonols étaient inversement associés, de manière linéaire au risque cardiovasculaire global. Certaines catégories de consommations de polyphénols étaient uniquement inversement associées au risque cérébrovasculaire (chalcones, flavonols, stilbènes), les autres étant associée à la fois au risque cardio- et cérébrovasculaires, après stratification sur le type de maladies cardiovasculaires. Les anthocyanines et les catéchines étaient aussi bien associées linéairement au risque cardiovasculaire global, que linéairement également au risque coronarien et cérébrovasculaire. Ces résultats suggèrent donc également une forte association linéaire et inverse entre l'apport en catéchines et en anthocyanines sur le risque cardiovasculaire global. Ces sous-groupes de polyphénols pourraient être utiles en prévention primaire des MCV.

*Cette deuxième partie a permis d'apporter de nombreux résultats sur l'intérêt potentiel de la consommation des polyphénols en prévention primaire des MCV, mais aussi en prévention d'un facteur de risque important des MCV, le surpoids et le maintien du poids à long terme. En effet, la prévention primaire des MCV, passe aussi par la prévention des maladies cardiométaboliques dont la présence augmente de manière importante le risque de survenue d'une MCV. La prévention nutritionnelle primaire des MCV en présence d'un trouble cardiométabolique doit-être davantage ciblée pour être améliorée. Même si les recommandations nutritionnelles des patients atteints d'une MCM sont la plupart du temps personnalisés en fonction de l'évolution clinique de la MCM et de la présence ou non d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, mieux connaître les spécificités d'observance des patients aux recommandations nutritionnelles, selon ces maladies, pourrait permettre une prévention primaire et tertiaire plus ciblée et efficace.*

### III. Partie 3 : Prévention secondaire des maladies cardiovasculaires et cardiométaboliques : comment les patients adhèrent-ils aux recommandations nutritionnelles ?

---

*L'amélioration des conditions de prise en charge des MCV ces dernières décennies, a entraîné une augmentation du nombre de patients vivant avec ces pathologies.*

*Des mesures de prévention secondaire ont grandement amélioré la santé cardiovasculaire. Les données provenant d'un nombre important d'essais randomisés et de méta-analyses ont démontré que de telles mesures favorisaient des comportements sains, et permettaient de promouvoir des modes de vie plus actifs, réduisant ainsi le risque cardiovasculaire et le taux de récurrences ou de complications (Eckel et al. 2014;Perk et al. 2012).*

*Les diverses stratégies existantes concernant la prévention secondaire intègrent notamment la gestion des facteurs de risque cliniques comme le contrôle de la pression artérielle, de la lipidémie, de la glycémie ou le respect des prescriptions médicales aux médicaments cardioprotecteurs. Elles englobent également des modifications globales de style de vie basées sur des modèles de changement de comportement (à savoir la cessation du tabagisme, des choix alimentaires sains, la gestion du stress et l'activité physique), ainsi qu'une plus grande implication du patient dans la prise de décisions au sujet de sa maladie.*

*Après le diagnostic d'une MCV ou d'une MCM, la Société européenne de Cardiologie et la société américaine pour le cœur (American heart association) recommandent notamment la consommation de fruits et légumes (riches en fibres), de poisson / volaille / noix, grains entiers, et de produits laitiers à faible teneur en matière grasse (Eckel et al. 2014;Hercberg et al. 2008b;Perk et al. 2012).*

*En outre, les recommandations préconisent de faibles apports en sodium, en sucre et sucreries, en graisses saturées, graisses totales, en glucides raffinés provenant d'aliments transformés. En France, le «Programme national nutrition santé» (PNNS) (Hercberg et al. 2008b), mis en œuvre en 2001 par le ministère de la Santé a également émis des recommandations spécifiques relatives à l'hypertension, au diabète, aux dyslipidémies et aux événements cardiovasculaires en plus de celles de la population générale. Une modération du sel pour les hypertendus et des matières grasses saturées pour les patients dyslipidémiques est conseillée mais dans l'ensemble, il s'agit des mêmes recommandations que pour la population générale (PNNS 2016).*

*Selon de récents résultats de l'étude PURE (Chow et al. 2013;Teo et al. 2013) un traitement médical adapté, c'est-à-dire des programmes de réhabilitation cardiaque, après un événement cardiovasculaire demeure relativement peu prescrit. En outre, des études récentes ont montré que les patients respectaient peu les recommandations relatives aux modifications de style de vie comparé au traitement médicamenteux un mois après un syndrome coronarien aigu. Par ailleurs, seul un quart des patients respectaient leur traitement médicamenteux après un infarctus du myocarde. En France, la situation semble similaire : l'étude PREVENIR menée chez 1394 patients en période de post-infarctus du*



myocarde ou présentant un angor a montré qu'à 6 mois, 50% des individus continuaient de fumer, 66% présentaient des niveaux de cholestérol LDL supérieurs à ceux préconisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et que 27,4% présentaient une HTA non contrôlée (Cottin et al. 2004). Ainsi, il nous a paru important d'évaluer si les patients atteints de ces maladies respectaient les recommandations officielles générales du PNNS et si leurs régimes présentaient des spécificités par rapport à la population générale.

**Adriouch S, Lelong H, Kesse-Guyot E, Baudry J, Lampuré A, Galan P, Hercberg S, Touvier M\*, Fezeu LK\*. \*(Contribution égale)**

Compliance with nutritional and lifestyle recommendations in 13 000 patients with a cardiometabolic disease from the NutriNet-Santé study.

**Manuscrit soumis à Journal of Hypertension**

---

L'article issu de cette étude est disponible en **annexe 6**.

## 1. OBJECTIFS ET POPULATION D'ETUDE

L'objectif de cette étude était d'évaluer les apports alimentaires (groupes alimentaires et nutriments, ainsi que les apports en polyphénols) et l'adéquation aux recommandations nutritionnelles et du mode de vie (alcool et tabagisme) du PNNS chez des patients ayant eu une MCM (incluant les MCV) en les comparant à des individus exempts de MCM (incluant les MCV), dans une large population issue de l'Etude NutriNet-Santé, de plus de 13 000 patients.

## 2. METHODES

### 1. Détermination des maladies étudiées et des apports nutritionnels

Cette étude concernait les cas prévalents d'hypertension, de diabète (type 1 et 2), de dyslipidémies (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) et les événements cardiovasculaires prévalents (AVC, IDM, SCA, ANGIO, AIT) de l'étude NutriNet-Santé. Une catégorie plus large de MCM a été définie comme les sujets « ayant au moins une des maladies précitées ci-dessus ». Les apports en polyphénols ont été estimés au moyen de la table « Phenol-Explorer® », adaptée à la table de composition de NutriNet-Santé (Arnault 2013;Neveu et al. 2010) .

Nous avons considéré dans notre étude, la moyenne du score PNNS-GS en continu ainsi que la proportion d'individus appartenant au 4<sup>ème</sup> quartile sexe-spécifique (meilleure alimentation) du PNNS-GS. La proportion d'individus atteignant la recommandation pour chaque critère du PNNS-GS a été calculée en utilisant les valeurs seuils définies (correspondant à avoir un score égal à 1) pour chaque composante du score PNNS-GS (recommandations de la **table S1**).

### 2. Analyses statistiques

Sur un total de 117 923 individus inclus dans l'étude NutriNet-Santé, ayant complété au moins trois enregistrements alimentaires à l'inclusion durant les deux premières années du suivi, nous avons sélectionné 75 584 participants âgés entre 35 et 70 ans. Les femmes enceintes (n=430), les cas de cancers prévalents (n=5 589), les sous-déclarants (n=7 469), identifiés par la méthode de Black (Black 2000b) et les cas incidents de MCM durant la période d'étude de 2 ans suivant l'inclusion (n=3 711) ont été exclus. Au total 58 174 participants étaient donc éligibles pour cette étude.

Pour chaque participant ayant déclaré une MCM à l'inclusion, et pour chaque catégorie de MCM, un témoin a été apparié sur le sexe et l'âge (classe de 2 ans) parmi les 44 332 participants, exempts de MCM.

La procédure d'appariement a été menée séparément pour chacune des cinq catégories de maladies (tirage avec remise, un témoin peut être apparié plusieurs fois pour chaque catégorie de maladie). Notre échantillon final était constitué au maximum de 13 285 patients présentant au moins une MCM apparié à 13 285 témoins pour la catégorie la plus large de MCM. Les caractéristiques des participants ont été comparées entre les témoins et les cas au moyen de tests de Student ou de  $\chi^2$ , selon le cas.

Les moyennes et les proportions d'adéquation ont été ajustées sur l'âge, le sexe, la moyenne d'énergie, le nombre d'enquêtes, et la saison d'enquête (printemps/été ou automne/hiver). A cet effet, nous avons utilisé des modèles linéaires généralisés mixtes, et tenu compte de l'effet de la randomisation, avec la « fonction link » appropriée. La fonction « logit link » a été utilisée pour les variables binaires et la fonction « normal link » pour les variables continues. La procédure Glimmix dans SAS® version 9.3 (SAS Institute Inc) a été utilisée pour obtenir les moyennes et proportions ajustées et a notamment permis de modéliser les données avec une distribution non normale pour les différentes strates, en tenant compte de la randomisation.

Etant donné qu'une augmentation de la taille de l'échantillon augmente la probabilité d'obtenir des tests statistiques significatifs pour de très petites différences, les résultats n'ont été interprétés comme significatifs que lorsque la valeur de P était  $<0,01$ . En outre, nous avons discuté les résultats uniquement lorsque la différence relative des apports alimentaires ou le respect des recommandations entre les cas et les témoins était  $> 5\%$ . Nous avons considéré que cette différence représentait un écart dans la consommation quotidienne qui avait une « signification clinique » et était susceptible d'avoir des conséquences à long terme sur la santé. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.3, SAS Institute).

### 3. RESULTATS

Au total, 7 801 cas d'hypertension artérielle, 1 759 cas de diabète sucré (298 de type 1 et 1468 de type 2), 7 063 cas de dyslipidémie, 1 098 cas d'événements cardiovasculaires (506 maladies coronariennes et 692 maladies cérébro-vasculaires), soit un total de 13 285 individus avec au moins une de ces MCM ont été inclus dans la présente étude, ainsi que les témoins appariés pour chaque cas (n = 26 570). Les caractéristiques des participants inclus sont présentées dans le **Tableau 24**. L'âge moyen des participants variait de 55,5 à 56,9 ans selon la catégorie de MCM. Les femmes représentaient environ les deux tiers des participants de l'étude, sauf pour les diabétiques et les patients présentant une MCV, où la proportion de femmes était plus faible.

**Tableau 24 : Comparaisons des caractéristiques des cas et des témoins selon les maladies cardio-métaboliques, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.**

	Hypertension			Diabète			Dyslipidémies			Maladies cardiovasculaires			Au moins un trouble cardiométabolique ou cardiovasculaire		
	Témoins	Cas	P <sup>1</sup>	Témoins	Cas	P <sup>1</sup>	Témoins	Cas	P <sup>1</sup>	Témoins	Cas	P <sup>1</sup>	Témoins	Cas	P <sup>1</sup>
	N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD		
<b>N</b>	7801	7801		1759	1759		7063	7063		1098	1098		13285	13285	
<b>Sexe</b>															
Hommes	2699(34,6)	2699(34,6)	1,00	751(42,7)	751(42,7)	1,00	2512(35,3)	2512(35,3)	1,00	560(51,0)	560(51,0)	1,00	4549(32,9)	4549(32,9)	1,00
Femmes	5102(65,4)	5102(65,4)		1008(57,3)	1008(57,8)		4600(64,7)	4600(64,7)		538(49,0)	538(49,0)		9293(67,1)	9293(67,1)	
<b>Age, années</b>	56,9±7,73	56,9±7,73	0,99	55,7±8,61	55,7±8,61	1,00	55,7±8,55	55,7±8,55	1,00	56,9±7,75	56,9±8,17	1,00	55,5±8,39	55,5±8,41	0,85
<b>Niveau d'éducation, %</b>															
< 2 ans après le bac	3463 (45,9)	4338(53,8)	0,0001	771(43,8)	987(56,1)	<0,0001	3055(43,2)	3175(44,9)	0,22	505(46,0)	543(49,4)	0,1	5721(43,1)	6421(48,3)	<0,0001
≥ 2 ans après le bac	4076 (54,1)	3725(46,2)		998(56,2)	772(43,9)		3326(56,8)	3888(55,1)		593(54,0)	555(50,6)		7564(56,9)	6864(51,7)	
<b>Statut marital, %</b>															
Seul, célibataire	529(6,8)	603(7,7)	0,054	133(7,6)	182(10,4)	0,004	528(7,5)	619(8,8)	0,006	81(7,4)	77(7,0)	0,22	966(7,3)	1151(8,7)	<0,0001
Divorcé ou veuf	1359(17,4)	1309(16,8)		278(15,8)	304(17,2)		1206(17,1)	1124(15,9)		165(14,40)	195(17,8)		2258(17,0)	2155(16,2)	
Marié ou concubinage	5913(75,8)	5889(75,5)		1348(76,6)	1273(72,4)		5329(75,5)	5320(75,3)		852(77,6)	826(75,2)		10061(75,7)	9979(75,1)	
<b>Catégories d'IMC, %</b>															
<25 kg/m <sup>2</sup>	5299(67,9)	2917(37,4)	<0,0001	1191(67,1)	414(23,1)	<0,0001	4798(67,9)	3327(47,1)	<0,0001	744(67,8)	460(41,9)	<0,0001	9050(68,1)	5918(44,6)	<0,0001
≥25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	1963(25,2)	2743(35,2)		459(26,1)	564(32,1)		1760(24,9)	2457(34,8)		283(25,8)	419(38,2)		3315(24,9)	4474(33,7)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	539(6,9)	2141(27,4)		109(6,2)	781(44,4)		505(7,1)	1279(18,1)		71(6,5)	219(19,9)		920(6,9)	2893(21,8)	

Les valeurs de p sont issues de tests de  $\chi^2$  de Macnemar ou de Student pour séries appariées, selon les cas. Les valeurs sont les moyennes  $\pm$  écarts pour les variables quantitatives et les fréquences relatives (%) pour les variables catégorielles.

Les personnes présentant une MCM (comparés aux témoins) avaient un niveau d'éducation plus faible ( $\geq 2$  ans après le bac : 51,7% vs. 56,9%,  $P < 0,0001$ ), en particulier les sujets souffrant d'hypertension et de diabète. Ils présentaient aussi un IMC plus élevé ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ : 55,5% vs. 31,8%  $p < 0,0001$ ), en particulier les sujets diabétiques ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ : 76,5% vs. 32,3%,  $P < 0,0001$ ).

Le

**Tableau 25** compare les pourcentages de patients et leurs témoins respectant les recommandations nutritionnelles françaises (PNNS-GS). Pour chaque catégorie de MCM, le respect de la recommandation concernant l'activité physique était plus faible chez les patients (allant de -8,0 à -13,5%) que chez les témoins. Aucune différence n'a été observée entre les patients et les témoins concernant les recommandations relatives au tabagisme et à la consommation d'alcool. La recommandation « Consommer au moins cinq portions par jour de fruits et légumes » ne différait pas entre les patients et les témoins, sauf chez les patients hypertendus dont le pourcentage était plus faible concernant cette recommandation (-5,3%). La recommandation relative au « sel » et aux « produits complets » était celle la moins respectée chez les deux groupes d'individus. Néanmoins, les témoins étaient plus susceptibles de respecter cette recommandation. Même si aucune différence significative supérieure à 5% n'a été observée entre les patients et les témoins concernant le score PNNS-GS moyen, les individus hypertendus étaient moins susceptibles d'appartenir au quartile le plus élevé du score (-12,2% à être dans le quartile supérieur du score PNNS-GS).

**Tableau 25 : Pourcentage de participants (%) respectant <sup>3</sup> les recommandations françaises du PNNS (et poucentage de fumeurs) chez les patients et les témoins, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016.**

	Hypertension					Diabète					Dyslipidémie					Maladies cardiovasculaires					Trouble cardiométabolique, total									
	Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas							
	%	95% CI	%	95% CI	DR	P <sup>1</sup>	%	95% CI	%	95% CI	DR	P <sup>1</sup>	%	95% CI	%	95% CI	DR	P <sup>1</sup>	%	95% CI	%	95% CI	DR	P <sup>1</sup>						
<b>Tabac</b>	11,5	10,7;12,3	10,8	10,0;11,5	-6,5	0,0757	11,7	11,1;13,4	12,3	10,6;14	4,9	0,6518	11,4	10,5;12,2	12,0	11,2;12,9	5,0	0,2417	11,2	9,1;13,2	13,9	11,8;16	19,4	0,0204	12,1	11,5;12,8	12,7	11,5;12,7	0,0	0,9255
<b>Boissons alcoolisées</b>	89,2	88,4;90,0	87,1	86,3;87,9	-2,4	<0,0001	88,8	87,1;90,4	87,3	86,6;-2,1	0,1612	89,5	88,7;90,3	87,6	86,5;-2,1	0,0080	90,4	88,4;92,3	88,5	86,9;90,5	-2,1	0,1414	89,5	88,9;90,1	88,5	87,5;89,5	-1,6	<0,0001		
<b>Activité physique</b>	72,8	71,7;73,9	66,3	65,2;67,4	-9,8	<0,0001	73,3	71,0;75,7	66,2	66,9;-13,5	<0,0001	72,5	71,3;73,7	66,9	68,3;-8,0	<0,0001	73,3	70,4;76,2	65,8	62,9;68,7	-11,4	0,0005	71,9	71,0;72,7	66,3	65,4;67,2	-8,4	<0,0001		
<b>Fruits et légumes</b>	59,6	58,4;60,8	56,5	55,5;57,8	-5,3	0,0019	60,9	58,5;63,3	60,7	63,2;-0,3	0,5821	58,8	57,6;60,0	56,3	58,7;-2,3	0,0831	62,2	59,2;65,2	57,5	54,6;60,7	-7,8	0,0534	58,0	57,1;58,9	56,1	55,2;57	-3,4	0,0008		
<b>Pains, céréales, légumineuses, pommes de terre</b>	42,8	41,7;43,9	44,9	43,8;46,1	4,7	0,0173	44,8	42,4;47,2	47,3	52,1	9,9	0,0048	43,1	41,9;44,3	44,8	47,2	6,3	0,0025	46,5	43,6;49,5	47,4	44,5;50,4	1,9	0,8691	42,9	42,0;43,7	44,3	43,8;45,5	4,0	0,0013
<b>Produits laitiers</b>	32,2	31,0;33,4	35,2	34,0;36,4	8,5	<0,0001	32,7	30,3;35,1	36,3	39,1	10,9	0,0162	31,6	30,4;32,8	33,1	33,8	3,1	0,2698	32,9	29,9;35,9	34,9	31,9;37,9	5,7	0,2958	31,3	30,3;32,3	33,1	33,7	4,9	0,0121
<b>Produits complets</b>	7,8	7,1;8,4	5,9	5,2;6,5	-32,2	<0,0001	6,8	5,5;8,2	7,5	6,1;8,9	9,3	0,5030	7,6	6,9;8,2	6,5	5,8;7,2	-16,9	0,0714	6,6	4,9;8,2	7,1	5,4;8,7	7,0	0,5466	7,7	7,2;8,2	6,4	5,9;6,9	-20,3	<0,0001
<b>Viandes, poissons et oeufs</b>	59,0	57,8;60,2	60,4	59,2;61,6	2,3	0,0569	57,9	55,4;60,4	57,2	59,7	-1,2	0,6154	59,1	57,9;60,4	60,9	62,2	3,0	0,0401	57,9	54,8;61	60,3	57,2;63,5	4,0	0,3766	58,3	57,4;59,2	60,4	59,4;61,3	3,5	0,0004
<b>Produits de la mer</b>	53,5	52,2;54,7	55,1	53,9;56,4	2,9	0,0123	53,8	51,3;56,3	55,0	59,5	-0,6	0,9447	52,9	51,6;54,2	56,7	59,3	8,8	<0,0001	54,2	51,1;57,3	55,7	56,5;58,8	2,7	0,4518	52,5	51,5;53,4	55,6	56,5	5,6	<0,0001
<b>Matières grasses ajoutées (beurre, huile et margarine)</b>	81,3	80,3;82,3	81,5	80,5;82,5	0,2	0,6899	81,7	79,7;83,9	77,5	79,7	-5,4	0,0171	80,9	79,9;81,9	82,8	83,9	2,3	0,0791	81,4	78,9;83,9	81,6	79,1;84,1	0,2	0,8181	82,0	81,2;82,8	82,1	81,4;82,9	0,2	0,5562
<b>Sucres simples ajoutés</b>	82,4	81,5;83,4	86,5	85,5;87,4	4,7	<0,0001	80,7	78,7;82,0	89,3	95,3	14,1	<0,0001	81,7	80,7;82,7	84,3	85,3	3,1	0,0002	81,8	79,4;84,2	83,6	81,2;86	2,2	0,4031	81,8	81,8;82,5	84,9	84,6	3,7	<0,0001
<b>Boissons non alcoolisées et/ou sucrées</b>	58,0	56,8;59,2	61,3	59,6;63,3	3,5	0,0399	58,8	56,4;61,2	61,8	66,7	8,6	0,0012	58,8	57,5;60,6	63,1	63,5	5,6	<0,0001	58,3	55,2;61,4	60,7	57,7;63,8	4,0	0,3431	58,8	57,9;59,7	61,0	61,9	3,6	0,0003
<b>Sel</b>	43,5	42,5;44,5	33,3	30,3;40,3	-10,7	<0,0001	42,0	40,4;44,2	29,7	31,7	-41,4	<0,0001	43,1	42,1;44,2	39,0	40,4	-10,5	0,0002	42,6	40,4;45,2	37,6	35,4;40,3	-13,3	0,0134	43,8	43,4;44,6	39,9	39,3	-9,8	<0,0001
<b>Score PNNS-GS (4<sup>ème</sup> Quartile comparé au 1<sup>er</sup> Quartile)</b>	21,1	20,5;21,6	18,8	18,3;19,3	-12,2	0,0007	19,4	18,4;20,5	17,8	18,8	-9,0	0,2297	20,2	19,7;20,8	20,1	19,6;20,7	-0,5	0,8818	19,5	18,1;20,8	17,0	15,7;18,2	-14,7	0,1363	20,1	19,6;20,4	19,3	18,9;19,7	-3,5	0,1312
<b>Score PNNS-GS <sup>2,3</sup></b>	9,4	9,38;9,42	9,3	9,28;9,33	-1,1	0,0023	9,3	9,25;9,35	9,2	9,15;9,25	-1,1	0,1667	9,4	9,38;9,42	9,4	9,38;9,42	0,0	0,4968	9,4	9,34;9,46	9,3	9,24;9,36	-1,1	0,2174	9,4	9,38;9,42	9,3	9,28;9,32	-1,1	0,0118

Modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'énergie consommée, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h disponibles durant les deux premières années de suivi et la saison majoritaire des enregistrements de 24h (printemps/été ou automne/hiver).

<sup>1</sup>Les valeurs de p correspondent aux comparaisons entre les cas et les témoins issus de modèles linéaires mixtes multivariés (prenant en compte l'appariement). Les valeurs en gras sont <0,01 avec une différence relative supérieure à 5%.

DR: Différence relative des consommations entre les cas et les témoins. Une différence relative positive signifie un apport plus élevé en consommation des groupes alimentaires chez les cas et une différence relative négative, indique une consommation plus élevée en consommation des groupes alimentaires chez les témoins.

MCV: Maladies cardiovasculaires

<sup>2</sup>Les valeurs estimées sont des moyennes et des Intervalles de Confiance (IC) à 95%.

<sup>3</sup>Voir table S1 pour les détails relatifs à la construction du PNNS-GS ou les seuils fixés pour chacune des recommandations.

Comparés à d'autres patients, les personnes atteintes de diabète avaient la plus forte adéquation aux différentes recommandations, à l'exception des matières grasses ajoutées, de l'activité physique et du sel. Ils présentaient une meilleure adéquation aux recommandations concernant les boissons sucrées (8,6%), les sucres simples ajoutés (14,1%) comparés aux non-diabétiques. Les personnes souffrant de dyslipidémie avaient une meilleure adéquation à la recommandation relative aux poissons et fruits de mer (+ 8,8%).

Les comparaisons entre les apports selon les différents groupes alimentaires chez les patients et leurs témoins sont présentées par catégorie de MCM dans le **Tableau 26**.



**Tableau 26 : Comparaisons des moyennes ajustées<sup>1</sup> des consommations des groupes alimentaires entre les patients et les contrôles sains, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

Groupes alimentaires	Hypertension					Diabète					Dyslipidémies					Maladies cardiovasculaires					Trouble cardiometabolique, total									
	Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas			Témoins		Cas							
	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>
<b>Boissons alcoolisées</b>	129,3	1,91	133,2	1,91	3,0	0,1142	131,9	4,25	124,4	4,32	-6,0	0,1904	127,3	1,99	132,1	1,98	3,6	0,0669	129,9	4,78	129,0	4,81	-0,7	0,8911	125,7	1,44	128,4	1,44	2,1	0,1573
<b>Vin</b>	90,1	1,43	95,2	1,42	5,4	<b>0,007</b>	91,5	2,98	86,3	3,03	-6,0	0,1993	87,8	1,46	93,2	1,45	5,8	<b>0,005</b>	89,3	3,48	91,2	3,5	2,1	0,6937	86,9	1,07	90,1	1,07	3,6	0,0203
<b>Fruits</b>	291,4	2,02	273,6	2,02	-6,5	<b>&lt;0,0001</b>	302,3	4,26	262,5	4,33	-15,2	<b>&lt;0,0001</b>	290,0	2,1	272,7	2,09	-6,3	<b>&lt;0,0001</b>	301,8	5,49	274,0	5,52	-10,1	<b>0,0002</b>	287,6	1,55	272,7	1,54	-5,5	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Légumes</b>	240,8	1,43	238,2	1,43	-1,1	0,1666	239,8	3,22	259,2	3,28	7,5	<b>&lt;0,0001</b>	238,9	1,48	237,4	1,46	-0,6	0,4458	240,6	3,81	240,2	3,83	-0,2	0,9387	238,5	1,11	236,8	1,1	-0,7	0,2391
<b>Pâtes, riz semoule, pain, et autres céréales</b>	191,5	1,05	201,3	1,05	4,9	<b>&lt;0,0001</b>	198,0	2,24	206,0	2,28	3,9	0,0083	193,0	1,11	202,0	1,1	4,5	<b>&lt;0,0001</b>	199,2	2,87	208,2	2,89	4,4	0,0211	191,9	0,81	200,2	0,81	4,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Produits complets</b>	41,1	0,60	35,9	0,60	-14,4	<b>&lt;0,0001</b>	41,0	1,30	42,8	1,32	4,1	0,3185	40,7	0,63	38,0	0,63	-7,1	<b>0,0012</b>	40,5	1,64	40,9	1,65	1,0	0,8614	41,4	0,47	37,4	0,47	-10,6	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Légumineuses</b>	13,2	0,26	11,7	0,26	-12,8	<b>&lt;0,0001</b>	12,8	0,66	13,9	0,67	8,1	0,2041	12,9	0,28	12,3	0,28	-4,9	0,1304	12,9	0,73	12,8	0,74	-0,8	0,8872	13,3	0,21	12,2	0,21	-9,0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Viandes rouges et abats</b>	46,9	0,48	55,6	0,48	15,6	<b>&lt;0,0001</b>	45,4	1,02	60,7	1,03	25,2	<b>&lt;0,0001</b>	47,1	0,5	53,5	0,49	12,1	<b>&lt;0,0001</b>	46,3	1,23	52,2	1,24	11,3	<b>0,008</b>	46,9	0,37	53,8	0,37	12,7	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Charcuteries</b>	29,3	0,34	35,0	0,34	16,2	<b>&lt;0,0001</b>	30,0	0,76	39,3	0,78	23,7	<b>&lt;0,0001</b>	29,8	0,36	33,3	0,36	10,5	<b>&lt;0,0001</b>	28,9	0,87	31,4	0,87	7,9	<b>0,009</b>	29,4	0,26	33,7	0,26	12,8	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Volaille</b>	25,6	0,36	28,8	0,36	11,1	<b>&lt;0,0001</b>	25,5	0,8	32,4	0,82	21,4	<b>&lt;0,0001</b>	25,5	0,38	28,4	0,38	10,3	<b>&lt;0,0001</b>	27,2	0,36	28,7	0,38	5,0	<b>0,008</b>	25,5	0,28	28,5	0,28	10,5	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Produits de la mer</b>	47,3	0,52	49,7	0,52	4,9	0,0004	49,8	1,13	50,2	1,15	0,8	0,8028	47,0	0,54	50,9	0,54	7,5	<b>&lt;0,0001</b>	49,7	1,39	50,7	1,4	2,0	0,5797	46,9	0,4	49,5	0,4	5,3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Oeufs</b>	15,1	0,23	14,7	0,23	-2,7	0,3047	15,7	0,51	15,7	0,51	0,3	0,9463	15,0	0,23	12,6	0,23	-19,0	<b>&lt;0,0001</b>	15,7	0,6	13,6	0,6	-15,4	<b>0,01</b>	14,9	0,18	13,8	0,18	-7,9	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fromage</b>	37,7	0,31	37,7	0,31	0,1	0,9400	39,3	0,67	40,0	0,68	1,9	0,3925	37,8	0,33	36,7	0,32	-2,9	0,0141	39,8	0,87	37,9	0,87	-5,0	0,1255	37,4	0,24	36,9	0,24	-1,4	0,0987
<b>Produits laitiers (hors fromages)</b>	152,9	1,83	162,7	1,82	6,0	<b>&lt;0,0001</b>	156,2	3,89	183,4	3,95	14,8	<b>&lt;0,0001</b>	153,9	1,91	160,3	1,9	4,0	0,0114	153,8	4,93	166,5	4,96	7,6	0,0605	153,2	1,42	161,9	1,42	5,3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Huiles et margarines ajoutées</b>	20,1	0,14	20,9	0,14	3,8	<b>&lt;0,0001</b>	20,0	0,3	22,7	0,3	12,0	<b>&lt;0,0001</b>	20,3	0,15	22,2	0,15	8,4	<b>&lt;0,0001</b>	19,8	0,38	22,2	0,38	10,8	<b>&lt;0,0001</b>	19,9	0,11	21,3	0,11	6,6	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Matière grasse animale ajoutée</b>	14,6	0,15	14,8	0,15	1,3	0,3267	15,3	0,32	16,0	0,32	4,4	0,085	14,8	0,15	13,3	0,15	-11,4	<b>&lt;0,0001</b>	15,6	0,39	14,6	0,4	-6,8	0,0681	14,5	0,11	14,0	0,11	-3,6	0,0013
<b>Pâtisseries grasses et sucrées</b>	59,1	0,55	56,2	0,55	-5,2	<b>&lt;0,0001</b>	60,6	1,15	52,4	1,17	-15,6	<b>&lt;0,0001</b>	60,9	0,58	58,8	0,58	-3,5	<b>0,0069</b>	58,4	1,45	58,4	1,45	-0,1	0,9887	60,3	0,43	58,0	0,43	-3,9	0,0001
<b>Produits gras et sucrés (ex:chocolat)</b>	15,3	0,29	15,3	0,29	-0,1	0,9755	16,4	0,65	14,9	0,66	-10,1	0,0832	15,4	0,32	15,9	0,32	3,1	0,2398	15,8	0,71	15,5	0,72	-1,9	0,7391	15,5	0,23	15,7	0,23	1,3	0,3632
<b>Produits sucrés (ex: bonbon)</b>	55,3	0,62	50,6	0,61	-9,3	<b>&lt;0,0001</b>	57,8	1,24	37,6	1,26	-53,8	<b>&lt;0,0001</b>	56,2	0,65	52,3	0,64	-7,4	<b>&lt;0,0001</b>	58,7	1,66	52,2	1,67	-12,4	<b>0,0045</b>	55,8	0,48	51,2	0,48	-9,0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Boissons sucrées (non alcoolisées)</b>	22,4	0,83	25,7	0,83	12,8	<b>0,003</b>	22,7	2,14	20,7	2,17	-9,6	0,4904	24,3	0,88	24,9	0,87	2,2	0,6285	24,0	2,42	24,6	2,43	2,4	0,8559	23,9	0,67	25,6	0,67	6,6	0,0429
<b>Thé</b>	186,6	3,30	146,9	3,30	-27,0	<b>&lt;0,0001</b>	187,7	6,54	129,0	6,65	-45,5	<b>&lt;0,0001</b>	184,7	3,59	164,0	3,56	-12,6	<b>&lt;0,0001</b>	184,6	8,49	157,4	8,54	-17,3	<b>0,0095</b>	187,3	2,64	155,5	2,64	-20,5	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Café</b>	180,4	2,37	193,0	2,36	6,5	<b>&lt;0,0001</b>	173,4	4,97	211,5	5,05	18,0	<b>&lt;0,0001</b>	182,4	2,55	196,0	2,53	6,9	<b>&lt;0,0001</b>	173,8	6,13	186,5	6,16	6,8	0,1321	182,4	1,88	193,7	1,87	5,8	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>1</sup>Modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'énergie consommée, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h disponibles durant les deux premières années de suivi et la saison majoritaire des enregistrements de 24h (printemps/été ou automne/hiver)

<sup>2</sup>Les valeurs-p correspondent aux comparaisons entre les cas et les témoins issues de modèles linéaires mixtes multivariés (prenant en compte l'appariement). Les valeurs en gras sont <0,01 avec une différence relative supérieure à 5%.

DR: Différence relative des consommations entre les cas et les témoins. Une différence relative positive signifie un apport plus élevé en consommation des groupes alimentaires chez les cas et une différence relative négative, indique une consommation plus élevée en consommation des groupes alimentaires chez les témoins.  
ET: Erreur type de la moyenne, MCV: Maladies cardiovasculaires, SEM : Erreur type de la moyenne.

Comparés aux témoins correspondants, tous les groupes de patients consommaient plus de viande transformée (de + 7,9% chez les patients atteints de MCV à + 23,7% chez les patients diabétiques) de viande rouge (de + 11,3% chez les patients atteints de MCV à + 25,2% chez les patients diabétiques), de volaille (de +5,0 chez les patients atteints de MCV à + 21,4% chez les patients diabétiques) et moins de fruits (de -6,3% chez les patients atteints de dyslipidémie à -15,2% chez les patients atteints de diabète), de produits sucrés (de -7,4% chez les patients atteints de dyslipidémie à -53,8% chez les patients diabétiques) et de thé (de -12,6% chez les patients atteints de dyslipidémie à -45,5% chez les patients diabétiques). Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins concernant les apports en alcool, en fromage, féculents et produits gras et sucrés. Bien que les patients hypertendus consommaient moins de sucre, ils buvaient davantage de boissons sucrées que les sujets non-hypertendus (+ 12,8%). Les patients diabétiques consommaient moins de produits sucrés (-53,8%), de produits gras et de pâtisseries (-15,6%), de fruits (-15,2%) et davantage de légumineuses (+ 7,5%) et de produits laitiers (à l'exception des fromages + 14,8%) que leurs témoins. Les patients atteints de dyslipidémie consommaient moins d'œufs (-19,0%) et plus de poissons et fruits de mer que leurs contrôles (+ 7,5%). Les patients ayant déclaré une MCV ou une MCM et les patients hypertendus avaient de plus faibles consommations de produits complets que les témoins. Une consommation plus élevée de café a été observée chez tous les patients MCM, excepté ceux atteints d'une MCV (de + 5,8% pour les patients ayant déclaré une MCM à 18,0% pour les patients diabétiques). Les huiles et margarines végétales étaient davantage consommées par tous les patients atteints d'une MCM, excepté les patients hypertendus (de +6,6 chez les patients ayant déclaré une MCM à + 12,0% chez les patients diabétiques).

Les comparaisons des apports nutritionnels entre les patients et les témoins sont présentées par catégorie de MCM dans le **Tableau 27** .

**Tableau 27 : Comparaisons des moyennes ajustées<sup>1</sup> des apports en nutriments entre les patients et les contrôles sains, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

Nutriments	Hypertension				Diabète				Dyslipidémie				Maladies cardiovasculaires				Trouble cardiometabolique, total													
	Témoins		cas		Témoins		cas		Témoins		cas		Témoins		cas		Témoins		Cas											
	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>	moyenne	SEM	moyenne	SEM	DR	P <sup>2</sup>						
Energie (kcal/j)	1985,2	5,49	1950,3	5,52	-1,8	<0,0001	1991,9	12,23	1939,4	12,48	-2,7	0,0016	1993,2	5,76	1948,3	5,76	-2,3	<0,0001	1985,9	15,46	1871,1	15,55	-6,1	<0,0001	1989,1	4,24	1954,0	4,25	-1,8	<0,0001
Protéines (g/j)	80,3	0,18	84,3	0,18	4,8	<0,0001	81,6	0,39	89,6	0,4	9,0	<0,0001	80,5	0,19	83,8	0,19	4	<0,0001	82,3	0,48	84,5	0,48	2,7	0,0005	80,2	0,14	83,5	0,14	3,9	<0,0001
Lipides (g/j)	78,9	0,15	78,7	0,15	-0,3	0,1986	80,2	0,32	83,4	0,33	3,8	<0,0001	79,7	0,16	78,6	0,16	-1,3	<0,0001	80,5	0,41	79,9	0,41	-0,8	0,2813	78,6	0,12	78,4	0,12	-0,2	0,2390
Acides gras saturés (g/j)	31,7	0,09	31,8	0,09	0,3	0,4972	32,4	0,18	33,5	0,19	3,4	<0,0001	32,1	0,09	31,1	0,09	-3,1	<0,0001	32,6	0,24	32,0	0,24	-1,8	0,0791	31,6	0,07	31,4	0,07	-0,8	0,0042
Acides gras mono-insaturés (g/j)	29,7	0,08	29,4	0,08	-1,1	0,0025	30,1	0,17	31,1	0,17	3,4	<0,0001	29,9	0,09	29,6	0,09	-1	0,0081	30,1	0,21	29,9	0,22	-0,7	0,4625	29,5	0,06	29,4	0,06	-0,4	0,1725
Acides gras polyinsaturés (g/j)	11,6	0,05	11,5	0,05	-0,8	0,1477	11,7	0,11	12,4	0,11	5,6	<0,0001	11,6	0,05	11,9	0,05	2	0,0009	11,7	0,13	12,0	0,14	2	0,1966	11,5	0,04	11,6	0,04	1,1	0,0125
Matières grasses ajoutées (g/j)	23,6	0,13	23,8	0,13	0,7	0,3399	24,0	0,28	25,7	0,29	6,6	<0,0001	23,8	0,14	23,4	0,14	-2	0,0099	24,2	0,36	24,3	0,36	0,7	0,7516	23,3	0,1	23,4	0,1	0,4	0,5206
Matière grasse ajoutée végétale (g/j)	15,2	0,12	15,4	0,12	1,2	0,2457	15,3	0,24	16,5	0,25	7,4	0,0002	15,3	0,12	16,0	0,12	4,2	<0,0001	15,2	0,31	16,1	0,31	5,9	0,0254	15,0	0,09	15,5	0,09	3,5	<0,0001
Matière grasse ajoutée animale (g/j)	8,4	0,09	8,3	0,09	-0,1	0,9366	8,7	0,19	9,2	0,19	5,2	0,0602	8,6	0,09	7,2	0,09	-16,0	<0,0001	9,0	0,23	8,2	0,24	-9,6	0,0137	8,3	0,07	7,9	0,07	-5,9	<0,0001
Cholestérol (mg/j)	316,7	1,38	330,9	1,38	4,3	<0,0001	325,4	2,97	347,8	3,02	6,5	<0,0001	318,8	1,42	314,1	1,4	-1,5	0,0131	325,9	3,75	323,1	3,77	-0,9	0,5845	315,1	1,06	321,1	1,06	1,9	<0,0001
Glucides totaux (g/j)	193,1	0,41	188,5	0,41	-2,4	<0,0001	198,6	0,86	183,8	0,88	-8,1	<0,0001	194,7	0,44	192,5	0,44	-1,1	0,0002	198,3	1,11	196,7	1,11	-0,8	0,2904	193,5	0,32	189,9	0,32	-1,9	<0,0001
Glucides complexes (g/j)	89,1	0,31	83,7	0,31	-6,5	<0,0001	91,9	0,65	75,8	0,67	-21,0	<0,0001	89,9	0,33	85,8	0,33	-4,8	<0,0001	91,5	0,85	86,5	0,86	-5,7	<0,0001	89,0	0,24	84,5	0,24	-5,3	<0,0001
Sucres (g/j)	103,5	0,32	104,3	0,32	0,8	0,0608	106,2	0,69	107,4	0,7	1,2	0,1739	104,3	0,34	106,3	0,34	1,8	<0,0001	106,3	0,9	109,6	0,91	3,0	0,0071	104,0	0,25	104,9	0,25	0,8	0,0090
Dont sucres simples ajoutés (g/j)	32,5	0,21	29,3	0,21	-11,0	<0,0001	33,7	0,45	21,9	0,45	-54,0	<0,0001	33,3	0,23	30,8	0,23	-8	<0,0001	33,5	0,59	31,3	0,59	-7,0	0,0067	32,8	0,17	30,1	0,17	-9,2	<0,0001
Fibres (g/j)	21,0	0,08	20,0	0,07	-4,7	<0,0001	21,3	0,16	21,0	0,16	-1,4	0,1635	20,9	0,08	20,5	0,08	-2	0,0001	21,4	0,21	21,0	0,21	-1,8	0,1925	20,8	0,06	20,2	0,06	-3,1	<0,0001
Alcool (g/j)	11,0	0,16	11,6	0,16	5,6	0,0018	11,1	0,34	10,9	0,35	-2,0	0,6369	10,8	0,16	11,4	0,16	5,9	0,0015	10,8	0,41	11,3	0,41	3,8	0,4548	10,7	0,12	11,1	0,12	4,1	0,0043
Calcium (mg/j)	912,6	3,02	919,7	3,02	0,8	0,0742	934,9	6,52	970,6	6,63	3,7	0,0001	917,0	3,14	919,5	3,11	0,3	0,5464	936,7	8,06	934,4	8,1	-0,2	0,8376	912,8	2,33	916,6	2,33	0,4	0,2112
Potassium (mg/j)	3106,0	7,86	3107,3	7,84	0,0	0,8962	3154,6	17,05	3251,9	17,33	3,0	<0,0001	3105,1	8,16	3134,4	8,1	0,9	0,0064	3156,5	21,11	3148,6	21,23	-0,3	0,7855	3085,2	6,04	3103,2	6,02	0,6	0,0222
B-carotène (mg/j)	3693,0	28,8	3558,1	28,8	-3,8	0,0004	3750,5	63,17	3790,5	64,21	1,1	0,6387	3687,4	30,6	3605,3	30,37	-2,3	0,0416	3690,8	77,72	3540,3	78,16	-4,3	0,1581	3680,8	22,53	3560,4	22,5	-3,4	<0,0001
Vitamine B12 (mg/j)	5,8	0,06	6,2	0,06	5,8	<0,0001	6,1	0,13	6,3	0,13	4,4	0,1121	5,8	0,06	6,1	0,06	4,3	0,0016	6,0	0,17	6,0	0,17	0,2	0,9440	5,8	0,05	6,0	0,05	4,3	<0,0001
Vitamine C (mg/j)	117,2	0,75	113,7	0,75	-3,0	0,0005	118,5	1,5	113,5	1,53	-4,4	0,0136	116,6	0,78	113,9	0,77	-2,4	0,0078	118,2	1,99	113,5	2,01	-4,2	0,0847	115,8	0,58	113,1	0,58	-2,4	0,0004
Vitamine D (µg/j)	2,9	0,03	2,9	0,03	1,4	0,1791	2,9	0,05	3,0	0,05	2,7	0,2562	2,9	0,03	2,9	0,03	2,7	0,0173	3,0	0,07	3,0	0,07	0,7	0,8101	2,8	0,02	2,9	0,02	2,1	0,0071
Sel (g/j)	8,8	0,03	9,2	0,03	4,3	<0,0001	8,9	0,06	9,9	0,06	10,0	<0,0001	8,8	0,03	9,1	0,03	3,5	<0,0001	9,0	0,07	9,4	0,07	4,6	<0,0001	8,8	0,02	9,1	0,02	3,6	<0,0001
Sodium (mg/j)	2764,4	8,41	2888,9	8,4	4,3	<0,0001	2813,6	18,64	3127,1	18,95	10,0	<0,0001	2775,9	8,74	2876,8	8,68	3,5	<0,0001	2824,3	22,91	2960,1	23,04	4,6	<0,0001	2758,8	6,4	2863,2	6,38	3,6	<0,0001

<sup>1</sup>Modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'énergie consommé, le nombre d'enregistrements alimentaires de 24h disponibles durant les deux premières années de suivi et la saison des enregistrements de 24h (printemps/été ou automne/hiver)

<sup>2</sup>Les valeurs-p correspondent aux comparaisons entre les cas et les témoins issues de modèles linéaires mixtes multivariés (prenant en compte l'appariement). Les valeurs en gras sont <0,01 avec une différence relative supérieure à 5%.

DR: Différence relative des consommations entre les cas et les témoins. Une différence relative positive indique un apport plus élevé en consommation des groupes alimentaires chez les cas et une différence relative négative, indique une consommation plus élevée en consommation des groupes alimentaires chez les témoins.

SEM: Erreur type de la moyenne, MCV: Maladies cardiovasculaires.

Les plus fortes différences entre les patients et les témoins ont été observées concernant les apports en glucides totaux et en glucides simples. Notamment, les patients diabétiques consommaient moins de glucides (-8.1%), y compris de sucres simples ajoutés (-54.0%) et de glucides complexes (-21,0%) mais davantage de graisses polyinsaturées (+ 5,6%), de cholestérol (+ 6,5%), de protéines (+9,0 %) et de sodium (+ 10,0%) que les témoins. Les patients atteints de dyslipidémie avaient des apports plus faibles en lipides ajoutés d'origine animale (-16,0%).

Le **Tableau 28** présente pour chaque MCM, les apports moyens selon les classes de polyphénol, chez les patients et les témoins. Tous les patients présentant une MCM avaient des apports inférieurs de catéchines (dont le contributeur principal est le thé), de théaflavines (dont le contributeur principal est le thé) et d'anthocyanes (dont les principaux contributeurs sont les fruits et les baies) comparés aux témoins, sauf les patients atteints de dyslipidémie. Les patients diabétiques avaient de plus faibles apports en flavanones (dont les principaux contributeurs sont les agrumes et le vin rouge) et en acides hydroxybenzoïques (dont le principal contributeur est le thé) que les témoins. Les patients atteints de diabète ou de dyslipidémie avaient des apports plus élevés en acides hydroxycinnamiques (dont le principal contributeur est le thé). Les patients hypertendus avaient des apports plus faibles de flavonols (dont les principaux contributeurs sont le thé, les légumes verts, les fruits et les oignons) que les témoins.

**Tableau 28 : Comparaisons des moyennes ajustées<sup>1</sup> des apports en polyphénols entre les patients et les témoins, cohorte NutriNet-Santé, France, 2009-2016**

Apports en polyphénols en mg/j	Hypertension						Diabète						Dislipidémies						MCV						Trouble cardiométabolique, total					
	Témoins		cas		DR	P <sup>2</sup>	Témoins		cas		DR	P <sup>2</sup>	Témoins		cas		DR	P <sup>2</sup>	Témoins		cas		DR	P <sup>2</sup>	Témoins		cas		DR	P <sup>2</sup>
	moyenn e	SE M	moyenn e	SE M			moyenn e	SE M	moyenn e	SE M			moyenn e	SE M	moyenn e	SE M			moyenn e	SE M	moyenn e	SE M			moyenn e	SE M	moyenn e	SE M		
<i>Anthocyanines</i>	54,28	0,93	50,18	0,93	-8,2	<b>0,0008</b>	58,36	1,93	43,80	1,96	-	<b>&lt;0,000</b>	52,69	0,91	49,97	0,9	-5,4	0,0231	59,53	2,48	50,16	2,49	-	<b>0,005</b>	52,13	0,69	48,33	0,69	-7,9	<b>&lt;0,000</b>
<i>Dihydrochalcones</i>	3,44	0,05	3,24	0,05	-6,2	0,0016	3,56	0,11	3,39	0,11	-5,0	0,2335	3,40	0,05	3,34	0,05	-1,8	0,3637	3,50	0,13	3,33	0,13	-5,1	0,344	3,41	0,04	3,28	0,04	-4,0	0,0045
<i>Dihydroflavonols</i>	3,47	0,06	3,45	0,06	-0,6	0,8317	3,53	0,12	3,09	0,12	-	<b>0,0061</b>	3,36	0,06	3,49	0,06	3,7	0,0968	3,50	0,14	3,41	0,15	-2,6	0,680	3,29	0,04	3,31	0,04	0,6	0,6902
<i>Catéchines</i>	132,74	1,78	107,1	1,78	-	<b>&lt;0,000</b>	133,89	3,56	96,16	3,62	-	<b>&lt;0,000</b>	131,24	1,94	117,79	1,92	-	<b>&lt;0,000</b>	130,95	4,65	114,29	4,68	-	<b>0,009</b>	132,44	1,43	112,25	1,42	-	<b>&lt;0,000</b>
<i>Théaflavines</i>	19,15	0,38	15,62	0,38	-	<b>&lt;0,000</b>	19,25	0,76	13,51	0,77	-	<b>&lt;0,000</b>	19,71	0,42	17,46	0,42	-	<b>&lt;0,000</b>	18,69	0,96	15,99	0,97	-	<b>0,004</b>	19,28	0,30	16,49	0,3	-	<b>&lt;0,000</b>
<i>Flavanones</i>	28,51	0,40	28,14	0,39	-1,3	0,4730	29,46	0,78	23,42	0,79	-	<b>&lt;0,000</b>	28,97	0,41	27,80	0,40	-4,2	0,0293	29,79	1,02	27,16	1,03	-9,7	0,061	28,56	0,30	27,72	0,3	-3,0	0,0322
<i>Flavones</i>	26,63	0,18	26,75	0,18	0,4	0,6100	27,31	0,38	27,04	0,39	-1,0	0,6037	26,92	0,19	27,17	0,19	0,9	0,3150	27,45	0,46	27,35	0,46	-0,4	0,873	26,67	0,14	26,74	0,14	0,3	0,6714
<i>Flavonols</i>	73,50	0,55	69,59	0,55	-5,6	<b>&lt;0,000</b>	73,32	1,16	70,28	1,18	-4,3	0,0532	72,55	0,58	72,14	0,57	-0,6	0,5885	73,14	1,44	71,23	1,45	-2,7	0,336	73,17	0,43	70,12	0,43	-4,3	<b>&lt;0,000</b>
<i>Acides Hydroxybenzoïques</i>	64,80	1,01	54,03	1,01	-	<b>&lt;0,000</b>	64,26	2,01	51,34	2,05	-	<b>&lt;0,000</b>	63,20	1,07	58,88	1,06	-7,3	<b>0,0022</b>	65,21	2,48	59,02	2,49	-	<b>0,069</b>	64,3	0,80	56,87	0,80	-	<b>&lt;0,000</b>
<i>Acides Hydroxycinnamiques</i>	618,75	5,36	649,10	5,35	4,7	<b>&lt;0,000</b>	611,10	11,2	695,22	11,4	12,1	<b>&lt;0,000</b>	620,84	5,75	657,39	5,71	5,6	<b>&lt;0,000</b>	620,53	14,2	658,11	14,3	5,7	0,054	618,69	4,24	649,36	4,23	4,7	<b>&lt;0,000</b>
<i>Polyphénols totaux</i>	1138,09	5,78	1107,04	5,77	-2,8	<b>&lt;0,000</b>	1138,91	12,1	1123,9	12,3	-1,3	0,3622	1133,45	6,23	1141,27	6,18	0,7	0,3405	1145,35	15,5	1133,52	15,6	-1,0	0,579	1133,02	4,60	1116,02	4,58	-1,5	0,0044

<sup>1</sup>Modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'énergie consommée, le nombre disponible et la saison des enregistrements de 24h (printemps/été ou automne/hiver)

<sup>2</sup>Les valeurs de p correspondent aux comparaisons entre les cas et les témoins issus de modèles linéaires mixtes multivariés (prenant en compte l'appariement). Les valeurs en gras sont <0,01 avec une différence relative supérieure à 5%.

DR: Différence relative des consommations entre les cas et les témoins. Une différence relative positive indique un apport plus élevé en consommation des groupes alimentaires chez les cas et une différence relative négative, indique des apports plus élevés en consommation des groupes alimentaires chez les témoins.

SEM: Erreur type de la moyenne, MCV: Maladies cardiovasculaires

## 4. DISCUSSION

A partir d'un large échantillon d'individus appariés, nous avons cherché à caractériser et à comparer chez des patients atteints de MCM et leurs témoins, les apports et le respect des recommandations alimentaires (y compris les apports en polyphénols), ainsi que des recommandations relatives à la consommation d'alcool et à l'activité physique.

Nous avons observé que les patients présentaient certains comportements favorables à la santé (plus faible consommation de produits sucrés, des apports plus élevés en poissons et en fruits de mer et un meilleur respect de la recommandation relative aux produits laitiers) comparés aux témoins, alors que certains comportements plus défavorables à la santé étaient observés en ce qui concerne l'activité physique, la consommation d'alcool, de tabac, de fruits, de viandes transformées, de graisses ajoutées, et plus particulièrement, concernant l'apport en sodium chez les patients diabétiques.

En ce qui concerne l'adéquation aux recommandations officielles françaises, nous n'avons pas trouvé une meilleure observance chez les patients, bien que ces derniers aient sans doute bénéficié de l'éducation thérapeutique concernant leur mode de vie, après le diagnostic. Ce résultat concernant la qualité de l'alimentation chez les sujets avec une MCM semble toutefois être concordant avec la littérature. En effet, il a été précédemment rapporté dans certaines études que les sujets ayant une MCM ne suivaient pas forcément les recommandations nutritionnelles. Cela était particulièrement vrai pour les patients ayant souffert d'événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) (Ma *et al.* 2008b;Neuhouser *et al.* 2002;Rivellese *et al.* 2008) et les patients hypertendus (Lelong *et al.* 2015;Meneton *et al.* 2013). Cependant, ces résultats doivent être confirmés dans d'autres études étant donné que les schémas d'études varient. Certaines études ont montré une meilleure observance des patients diabétiques aux recommandations par rapport aux témoins (Archer *et al.* 2002) ou chez des patients ayant subi un événement cardiovasculaire. Wallstrom *et al.* ont mené une étude chez les sujets ayant des antécédents d'infarctus aigu du myocarde, en utilisant un schéma similaire au nôtre dans laquelle les sujets étaient appariés aux témoins sur l'âge (Wallstrom *et al.* 2005). Dans leur étude, les patients respectaient davantage les recommandations que les témoins, en particulier en ce qui concerne la consommation de matière grasse qui était plus faible. En France, Castetbon *et al.* ont montré que les régimes alimentaires plus sains des personnes atteintes de diabète après le diagnostic ne se traduisaient pas par un plus grand respect des recommandations via une étude basée sur une population d'individus français de 45 à 74 ans représentatifs de la population nationale. Il semblerait que les sujets avaient probablement un écart tel par rapport aux recommandations qu'il leur était donc plus difficile d'atteindre ces dernières que les témoins avant le diagnostic



du diabète. Dans notre étude, nous avons trouvé des profils similaires concernant le respect des recommandations entre les deux groupes. Quelques différences ont cependant été mises en évidence. Bien que la prévalence des « fumeurs actuels » fût presque deux fois plus faible dans notre échantillon d'étude, le respect de la recommandation relative à l'usage «de tabac et d'alcool» n'étaient pas différents entre les patients et les contrôles et la recommandation concernant l'activité physique était systématiquement plus faible chez les patients. L'activité physique, l'arrêt du tabac et la consommation modérée d'alcool doivent être améliorées, car ce sont les principaux facteurs relatifs au style de vie à l'origine du développement des MCV (Del Gobbo *et al.* 2015). A l'inverse, d'autres recommandations spécifiques à la gestion de chaque maladie semblaient être bien assimilées. Les patients diabétiques suivaient davantage la recommandation relative aux produits sucrés, mais pas celle relative aux graisses ajoutées alors que les patients atteints de dyslipidémie respectaient davantage la recommandation concernant la consommation de poissons et de fruits de mer. La consommation de produits complets était la recommandation qui était la moins suivie dans notre population. Des efforts doivent donc être réalisés en ce sens (Seal *et al.* 2016), en particulier chez les patients diabétiques qui ont besoin de contrôler leur glycémie. Les patients hypertendus étaient moins susceptibles d'appartenir au quartile le plus élevé du score PNNS-GS, comme suggéré par des études antérieures (Lelong *et al.* 2016;Lelong *et al.* 2015).

En ce qui concerne les apports en micronutriments et en macronutriments, les résultats étaient contrastés. Les patients diabétiques consommaient moins de glucides et de sucres simples, de graisses, davantage d'acides gras polyinsaturés tandis qu'ils présentaient des apports plus élevés de cholestérol et de sel. Ceci peut être expliqué par leur plus grande consommation de viande transformée, de viande rouge et de volaille et leur consommation moins élevée de fruits. Castetbon *et al.* ont montré que les patients atteints de diabète avaient des apports plus élevés en protéines et de plus faibles apports de sucres et de glucides totaux alors qu'ils avaient de plus faibles apports énergétiques et présentaient globalement une alimentation plus saine (Castetbon *et al.* 2014). De nombreuses études ont montré que les personnes atteintes de diabète consommaient davantage de protéines (Barclay *et al.* 2006;Breen *et al.* 2014;Gauthier-Chelle *et al.* 2004), de viande (Castetbon *et al.* 2014;Nothlings *et al.* 2011), de sodium (Morton *et al.* 2012;Munoz-Pareja *et al.* 2012) et plus d'acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés et de cholestérol et de sucres, que les individus exempts de diabète (Breen *et al.* 2014;McGeoch *et al.* 2011;Morton *et al.* 2012;Neuhouser *et al.* 2002;Rivellese *et al.* 2008), en cohérence avec nos résultats. En revanche, dans notre étude, la plus forte consommation d'acides gras était celles des polyinsaturés. Cela pourrait être considéré comme une bonne pratique et peut être le fruit d'un remplacement des graisses saturées (Mozaffarian *et al.* 2010). En ce qui concerne les fruits et légumes, contrairement aux études

précédentes (Ma *et al.* 2008b;Ma *et al.* 2010;Mahe *et al.* 2010;Neuhouser *et al.* 2002), la consommation de fruits était plus faible chez les sujets présentant toutes les catégories de maladies. Nous avons trouvé cependant des résultats similaires chez les patients et témoins sauf pour les patients hypertendus.

Dans la littérature, une consommation élevée de certains polyphénols a été associée à un risque réduit d'hypertension, de diabète de type 2 et de MCV (Guo *et al.* 2016;Zamora-Ros 2016).

La plus faible consommation d'anthocyanines, de catéchines, de théaflavines, de flavonols et d'acides hydroxybenzoïques chez les personnes atteintes d'une MCM pourrait être expliquée par leur plus faible consommation de fruits et de thé, étant donné que les boissons non alcoolisées, le vin rouge et les fruits étaient les plus importants contributeurs aux apports en polyphénols (Perez-Jimenez *et al.* 2011b). Or, les sujets présentant au moins une MCM dans notre étude avaient une consommation moindre de thé et de fruits. L'apport plus élevé d'acides hydroxycinnamiques chez les individus atteints de dyslipidémie et les diabétiques était dû principalement à leur plus grande consommation de café. En dépit de leurs potentiels effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire, il est trop tôt pour établir des recommandations alimentaires relatives aux consommations de polyphénols.

L'éducation thérapeutique alimentaire et de mode de vie des individus atteint d'une MCM, a été historiquement initiée chez les diabétiques. Nos résultats soulignent également que des efforts doivent être réalisés chez les patients atteints de MCV et hypertendus, comme suggéré dans les études précédentes (de and Salen 2011;Dearborn *et al.* 2015;Johnson *et al.* 2015) étant donné que l'éducation est une stratégie potentielle en matière de prévention des MCV (Piepoli *et al.* 2015).

Les points forts de cette étude comprennent la taille des échantillons et le schéma d'étude apparié sur l'âge et le sexe ainsi les données alimentaires précises et détaillées. En effet, les données alimentaires ont été évaluées à l'aide d'enregistrements individuels, permettant de prendre en compte la variabilité intra-individuelle et la variabilité saisonnière. Parmi les limites, on peut notamment citer le fait que les sujets étaient des volontaires de l'étude NutriNet-Santé. Par conséquent, comme cela est souvent le cas dans ce type de cohortes sur la santé, ces sujets étaient probablement plus attentifs à leur santé, et présentaient probablement une alimentation et des pratiques alimentaires plus saines comparés à la population générale. Par ailleurs, les événements « MCM » prévalents dans cette étude ont été auto-déclarés à l'inclusion et ne sont pas validés (contrairement aux cas de MCV incidents). Troisièmement, le schéma transversal de notre étude n'a pas permis de prendre en compte la date de

diagnostic de la maladie. Enfin, aucune information n'avait été collectée afin de savoir si les patients avaient reçu des conseils nutritionnels ou des recommandations particulières par le personnel médical après le diagnostic de leur maladie. Une limite importante de cette étude transversale est l'absence de connaissance du niveau initial des apports nutritionnels différents entre les cas et les témoins. Une étude complémentaire à notre étude devrait évaluer l'alimentation des patients avant et après le diagnostic de leur maladie.

## 5. CONCLUSION

En conclusion, ces résultats indiquent que chez les adultes d'âge moyen, présentant une MCV ou une MCM (hypertension, diabète, dyslipidémie), une alimentation saine, adaptée à la maladie, continue de représenter un défi en matière de prévention secondaire et tertiaire de potentielles complications cardiovasculaires. Bien que certaines recommandations spécifiques semblent bien intégrées, il est important d'encourager des comportements sains et reconnus pour la santé cardio-vasculaire. En particulier, notre étude révèle qu'il faut axer les efforts de prévention et d'accompagnement des patients sur la pratique d'activité physique régulière, la cessation du tabagisme, la consommation modérée d'alcool, l'apport de fruits et légumes, de produits céréaliers complets, la réduction de la consommation de viande et surtout de viandes transformées riches en acides gras saturés et en sodium, ce qui pourrait améliorer la prévention secondaire et tertiaire des MCM après leur diagnostic.

Bien que ces patients soient plus à risque de développer une première ou deuxième maladie cardiovasculaire (et davantage en surpoids ou obèses), et pourraient donc davantage tirer un bénéfice à suivre les recommandations, leur tabagisme et leur consommation d'alcool ne différaient pas significativement des témoins. De nouvelles stratégies de prévention et d'accompagnement sont donc nécessaires pour aider les patients à adopter et maintenir des pratiques alimentaires et de mode de vie sains qui pourraient leur permettre de réduire leur risque cardiovasculaire.

# Discussion générale et perspectives

---

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont permis non seulement d'approfondir les relations entre les facteurs nutritionnels impliqués dans l'étiologie des MCV, par des approches globales mais ont également fourni de nouvelles informations précises et détaillées concernant le lien entre les polyphénols et la survenue des MCV grâce à des approches spécifiques et précises.

Bien qu'un effet protecteur des polyphénols sur l'incidence des MCV a été largement suggéré dans la littérature expérimentale et que certains polyphénols spécifiques aient démontré leur efficacité sur les mécanismes physiopathologiques directs impliqués dans l'athérosclérose, l'hypertension, ou le diabète dans les études *in vitro*, les études épidémiologiques sont contradictoires ou n'ont montré que peu d'effets ou d'associations suffisamment fortes pour avoir un réel impact en santé publique. Aussi, les approches méthodologiques utilisées dans les études épidémiologiques jusqu'ici venaient principalement de l'absence de table de composition en polyphénols suffisamment précise et détaillée, ou de données alimentaires précises qui puissent permettre d'utiliser le potentiel d'une table de composition en polyphénols détaillée. La table Phenol-Explorer®, développée par une équipe de l'INRA et quelques partenaires privés, est dans ce cadre, une première mondiale dans ce domaine et était très attendue par la communauté scientifique pour évaluer finement les apports en polyphénols de plus de 500 polyphénols et préciser leurs liens avec les maladies chroniques non transmissibles.

C'est dans ce contexte que cette thèse s'intègre, avec un volet de prévention supplémentaire qui propose d'évaluer les adéquations aux recommandations alimentaires et pratiques de santé des patients atteints de troubles cardiométaboliques ou de MCV en prévention secondaire et tertiaire. Un champ plus novateur et particulier en prévention primaire consistait à évaluer l'association avec un score individuel de qualité nutritionnelle des aliments, basé sur un système de profilage nutritionnel des aliments, qui découle d'une proposition de santé publique forte et médiatique, l'apposition d'un logo-5 couleurs, faisant l'objet d'une forte opposition de la part des industriels, pour guider les consommateurs à faire des choix de meilleure qualité nutritionnelle et éclairés.

Les résultats de cette thèse seront discutés ci-dessous en soulevant les forces et les faiblesses de ces travaux, notamment les biais méthodologiques généraux pour commencer. Les impacts potentiels en matière de recherche publique, leur portée en prévention nutritionnelle et les

perspectives de recherche futures seront ensuite soulevés. Une synthèse des principaux résultats des travaux conclura cette thèse.

# I. Discussion sur les aspects méthodologiques

---

## 1. Forces méthodologiques générales des études

Les forces des études présentées dans cette thèse reposent sur leur design prospectif, les larges effectifs des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, et leur relative longue durée de suivi. De plus, la qualité des données de consommations alimentaires et des tables de composition nutritionnelle dans les deux cohortes. Les enregistrements alimentaires de 24h répétés ont permis de prendre en compte la variabilité intra-individuelle en fonction des jours de la semaine et des saisons. Cela a permis une estimation précise des apports alimentaires. La table de composition Phenol-Explorer® (Rothwell *et al.* 2013) a offert des possibilités d'estimations des apports en polyphénols très précises et détaillées. De plus, les événements cardiovasculaires étudiés étaient validés pour les études prospectives selon la classification internationale des maladies (CIM-10) proposée par l'OMS (WHO 2011c). Ainsi, dans les études de cette thèse, l'exposition et les variables d'intérêts, à savoir les MCV étaient mesurés de manière précise.

Le grand nombre de questionnaires proposés dans les deux cohortes offraient la possibilité de la prise en compte d'un très grand nombre de covariables dans les modèles statistiques utilisés. La validation des questionnaires alimentaires, socio-démographiques, anthropométriques présentant une bonne validité comparés à des biomarqueurs de consommation, et leur comparaison à des méthodes traditionnelles de passation des questionnaires ont montré un haut degré de fiabilité et de précision des données recueillies (Andreeva *et al.* 2015;Lassale *et al.* 2015;Lassale *et al.* 2016;Lassale *et al.* 2013;Touvier *et al.* 2010a;Touvier *et al.* 2010b;Vergnaud *et al.* 2011).

Il faut souligner que les données anthropométriques dans l'étude prospective du lien entre les polyphénols et les variations de poids et d'adiposité dans SU.VI.MAX reposaient sur des données mesurées, par des procédures standardisées, par des techniciens formés, utilisant les mêmes appareils de mesure fiables et sensibles.

## 2. Limites méthodologiques générales

Certaines limites inhérentes aux études épidémiologiques d'observation doivent toutefois être considérées.

Les participants de nos études étaient recrutés sur la base du volontariat, et à ce titre étaient plus susceptibles d'avoir de meilleures connaissances nutritionnelles ou d'intérêt pour les sujets ayants attirés à la nutrition ou la santé. Ces cohortes ne sont donc pas représentatives de la population française totale et la généralisation des résultats issus de cette thèse doit tenir

compte que certaines catégories socio-professionnelles sont peu représentées dans nos échantillons.

Notre population d'étude incluait par exemple plus de femmes dans NutriNet-Santé que dans SU.VI.MA et un pourcentage d'individus avec des positions socio-économiques plus élevé par rapport à la population française. Aussi, les femmes étaient âgées de plus de 35 ans et les hommes de plus de 45 ans (imposé par le recrutement) dans la cohorte SU.VI.MAX.

Néanmoins, ces biais ont un impact moindre sur les études étiologiques, comparées aux études descriptives, car l'objectif visé est davantage une bonne représentation et diversité des apports et comportements afin de comparer les individus entre eux, qu'une représentativité à proprement parler.

Les différentes études menées dans le cadre de cette thèse étaient de type observationnelles. L'inférence causale est ainsi limitée et l'on ne peut exclure la possibilité d'effets résiduels qui expliqueraient les associations observées. Les ajustements sur les nombreux facteurs de confusion possibles, l'appariement dans l'étude « cas-témoins », le design prospectif des études permettant d'établir une certaine temporalité et la formulation d'hypothèses mécanistiques indiquant une plausibilité biologique tentaient toutefois de limiter ces biais. Notamment, la survenue des MCV fait suite à un long développement chronique du processus d'athérosclérose, comme vu en introduction.

Dans l'étude concernant le score FSA-NPS DI associé à l'alimentation dans la cohorte SU.VI.MAX, la mesure de l'activité physique était relativement imprécise puisque les participants réalisaient eux-mêmes leur catégorisation en trois classes (pratique irrégulière, pratique <1h/j ou ≥1h/j d'équivalent marche). Dans NutriNet-Santé, l'activité physique était mesurée par le questionnaire validé de l'IPAQ (Craig *et al.* 2003), permettant une catégorisation plus fine de l'activité physique.

Les données anthropométriques étaient auto-déclarées dans NutriNet-Santé, contrairement à SU.VI.MAX mais une étude de validation a montré une bonne validité de ces variables avec des coefficients intra-classe allant de 0.94 pour la taille à 0.99 pour le poids (Lassale *et al.* 2013).

Les données manquantes importantes pour l'activité physique dans les deux cohortes (14%) ont probablement contribué à l'imprécision pour cette mesure et des imputations multiples pourraient être envisagées pour les données sur l'activité physique.

Les études sur les polyphénols doivent être interprétées au regard de certaines limites. Ces études sont des analyses basées sur les consommations alimentaires et il est difficile de faire

l'analyse exacte des composantes nécessaires pour conclure que les bénéfices nutritionnels observés sont réellement associés aux polyphénols présents dans l'alimentation, contrairement aux essais contrôlés randomisés.

Cela était d'autant plus vrai pour l'étude dont l'approche était globale concernant les aliments riches en polyphénols (article 3) qui évaluait les apports en polyphénols sans table de composition par un proxy de comptabilisation d'aliments, supposés être riches en polyphénols, sans toutefois prendre en compte les contributions précises de ces aliments. Ainsi, en termes de quantités, les groupes d'aliments riches en polyphénols étudiés ont contribué très différemment à la consommation totale en polyphénols. Il est donc plausible que les principaux groupes de sources de polyphénols comme les légumes, les tubercules et les fruits ont influencé nos résultats concernant la consommation totale d'aliments riches en polyphénols. L'originalité de cette étude complémentaire résidait néanmoins dans le fait d'avoir pris un nombre important de facteurs de confusion potentiels, notamment en ajustant sur des profils de consommation des autres aliments riches en polyphénols dans les modèles. Cette limite, de plus, présente également l'avantage de pouvoir prendre en compte les synergies existantes entre composés dans la matrice alimentaire pour pouvoir établir des recommandations nutritionnelles sur les effets protecteurs des aliments observés.

L'élaboration, ensuite, d'une table de polyphénols ad-hoc a permis de surmonter certains biais soulevés dans l'article 3. Les forces des études reposant sur cette table de composition très détaillée et complète résident principalement dans la précision des données pour l'estimation des apports, la recherche supplémentaire dans la littérature de données spécifiques au besoin et le rapprochement au besoin des aliments non disponibles avec des aliments proches botaniquement. Les facteurs de cuisson et de rétention les plus importants ont également été pris en compte et le détail des décompositions des recettes a également augmenté la précision des estimations. L'une des forces de l'étude sur les polyphénols dans NutriNet-Santé (article 5) est également d'avoir tenu compte systématiquement des contributeurs alimentaires ayant contribué aux effets observés (limite de l'article 3). Ainsi, si l'on compare les résultats de ces deux études en termes de recommandations d'aliments ayant contribué à la diminution du risque de survenue des MCV, les résultats sont cohérents entre ces deux études. L'effet préventif de la consommation de fruits et de thé se retrouve bien dans les deux études, par exemple. La complémentarité de ces deux études peut être utile à la réflexion des liens entre polyphénols et risque de MCV et peut aussi permettre de formuler des hypothèses mécanistiques additionnelles.

Une autre limite générale aux études présentées, concerne la multiplication des tests statistiques qui augmente l'erreur de Type 1 (risque de première espèce, d'observer une



association par hasard). Ainsi, nous avons décidé d'abaisser le seuil de significativité dans l'étude « cas-témoin » pour tenir compte de ce biais, et une correction de Bonferroni dans le cadre d'une analyse de sensibilité a été réalisée. De plus, nous avons discuté uniquement les résultats entre patients et témoins différant d'au moins 5%. Pour les études prospectives sur les polyphénols, cette limite nous a également interrogés, étant donné le nombre de classes ou sous-classes importantes à analyser. Ainsi, les stratifications pour ce type d'analyses et la recherche d'interactions avec des facteurs de risque des MCV habituels n'ont pas été réalisés pour les travaux de cette thèse. Cette même limite a conduit à ne pas systématiquement étudier les polyphénols individuels, car le nombre de tests réalisés seraient trop importants. Ainsi, il conviendra à l'avenir dans le cadre des futures recherches dans l'unité sur les polyphénols de tester uniquement les polyphénols individuels lorsque de fortes hypothèses mécanistiques sous-tendent l'objectif de recherche ou de réaliser des stratifications en le pré-spécifiant dans le protocole de recherche en amont, motivé par des hypothèses ou des objectifs de recherche spécifiques.

Enfin, une limite à la généralisation des résultats, concerne l'extrapolation des études épidémiologiques sur les polyphénols entre pays, les contributeurs aux apports estimés pouvant être très différents par divers aspects. De plus, les méthodologies utilisées entre les pays variant pour les tables de composition, les modes de recueil de l'alimentation et les facteurs d'ajustements pris en compte, la question d'un « consensus méthodologique » sur les études d'observations sur les polyphénols pourrait être analysée par des groupes d'experts. A ce titre, les études prospectives ayant évalué les associations entre polyphénols et risque de MCV ont utilisé comme mode de recueil de l'alimentation, la plupart du temps, un questionnaire de fréquence alimentaire ou un historique alimentaire, ce qui limitait les comparaisons possibles avec nos résultats.

## II. Perspectives de recherche et implications

---

### A. Polyphénols et santé cardiovasculaire

#### 1. Vers une optimisation des études épidémiologiques prospectives

##### 1. *Mises à jour de la table Phenol-Explorer® et optimisation des données de consommation alimentaire dans NutriNet-Santé*

L'utilisation de la table détaillée internationale Phenol-Explorer® adaptée pour ce projet aux données alimentaires de l'étude NutriNet-Santé a permis de bénéficier d'un outil précis d'évaluation des apports en polyphénols en population générale. Des améliorations potentielles peuvent néanmoins être proposées pour les futures questions de recherche concernant les apports en polyphénols et données de santé permettant d'augmenter le niveau de précision des données.

Ainsi, dans cette thèse, les facteurs de rétention des polyphénols n'ont été que partiellement pris en compte pour des raisons de certains critères d'infaisabilité. Afin de mieux pouvoir prendre en compte cet aspect, il pourrait être envisagé dans la cohorte NutriNet-Santé de recueillir les modes de cuisson pour chaque aliment consommé, mais il serait assez fastidieux pour les NutriNet-Santé de répondre de manière exhaustive pour chaque déclaration alimentaire à cette question. Aussi, cette limite pourrait être franchie par le biais d'un questionnaire spécifique proposé aux volontaires sur les modes de cuisson les plus usuels, des aliments consommés. De telles données récoltées pour les aliments végétaux, mais aussi pour les aliments animaux, notamment les viandes pourraient par la même occasion servir à étudier et préciser d'autres associations, sur les cancers par exemple, pour lesquels les modes de cuisson sont souvent suggérés comme jouant un rôle potentiel non négligeable. Les questions de recherche sur les pesticides alimentaires se heurtent à cette problématique également. Un questionnaire sur les modes de cuisson, pourrait permettre également de préciser et moduler les valeurs alimentaires en vitamines et minéraux de la table de composition NutriNet-Santé, afin d'augmenter le niveau de précision de ces données.

Les facteurs de cuisson et de rendement de la table Phenol-Explorer® ont fait l'objet par ailleurs d'une importante mise à jour en Juin 2015 et contiennent aujourd'hui 155 aliments avec des valeurs disponibles de facteurs de rétention et de rendement. Les aliments de la table Phenol-Explorer® étant de type « bruts », l'amélioration des potentialités de cette table pourrait passer par l'analyse des teneurs en polyphénols d'aliments de « types composés ou recettes », incluant les aliments transformés, ce qui améliorerait la précision des futures données tenant compte des nombreux procédés de transformation des aliments. Cette

amélioration nécessiterait des dosages systématiques d'aliments, et ces procédés sont coûteux. Ainsi, à l'avenir, on pourrait envisager que les industriels eux-mêmes procèdent à l'analyse de la teneur des aliments qu'ils proposent, après transformation des produits, enrichissant ainsi les données existantes de la littérature, dans une démarche d'information nutritionnelle de leurs produits, ou de valorisation de ces informations auprès du consommateur. Les industriels pourraient être incités à cette fin, si les effets préventifs des polyphénols venaient à se confirmer, notamment par des essais contrôlés randomisés. Nous avons également vu que les enregistrements alimentaires de 24h étaient peu utilisés dans les études prospectives existantes étudiant le risque de MCV. Etant donné que dans la cohorte NutriNet-Santé, un questionnaire de fréquence alimentaire est également disponible, on pourrait envisager de comparer les données avec les enregistrements de 24h pour déterminer la méthode la plus adaptée à l'estimation des apports alimentaires réels de l'alimentation. Certaines études ont réalisé des études de validation pour estimer des coefficients de corrélation entre les données mesurées et les polyphénols excrétés dans les urines (Medina-Remon *et al.* 2009). La variabilité saisonnière des enquêtes et la prise en compte des aliments rarement consommés dans l'année pourraient être améliorée par des études réalisées au moyen d'un questionnaire de fréquence alimentaire. Néanmoins, nous avons ajusté dans nos études prospectives dans la cohorte NutriNet-santé les modèles sur la saison des enquêtes et l'étude NutriNet-Santé propose depuis quelques années aux participants de réaliser leurs enregistrements de 24h deux fois par an plutôt qu'une seule fois. Aussi, le lancement de l'étude ayant été réalisé en Mai 2009, soit au printemps, et la première année d'inscription ayant recrutée la plupart des participants, le biais de recueil des aliments consommés qu'au printemps, comme les fruits rouges par exemple, (contributeur majoritaire des anthocyanines), a pu être limité.

## **2. Prise en compte de la biodisponibilité dans les études épidémiologiques portant sur les liens entre polyphénols et santé**

Les études *in vitro* chez l'animal et les études cliniques chez l'homme ont montré avec une certaine cohérence que les polyphénols pouvaient jouer un rôle en faveur de la préservation de la fonction vasculaire et de la réduction de l'activité plaquettaire (Arendt *et al.* 2005). Il reste cependant encore beaucoup à apprendre sur les effets biologiques et les implications épidémiologiques de l'apport alimentaire en polyphénols sur la santé humaine.

À cet égard, les preuves cliniques ne sont pas suffisantes pour étayer le rôle des polyphénols alimentaires dans la réduction des risques de MCV. Il existe peu d'études sur le métabolisme, la biodisponibilité des polyphénols, même si certaines études ont mesuré la teneur en polyphénols dans les urines excrétées ou le plasma et les facteurs de variation des teneurs

en polyphénols contenus dans les aliments. Les futures études épidémiologiques devront prendre en compte ces aspects ainsi que le devenir des polyphénols après ingestion (Manach *et al.* 2005b). La future prise en compte des données sur la biodisponibilité des polyphénols offrira en ce sens des perspectives de coopérations intéressantes et pourra certainement prochainement apporter certaines réponses complémentaires de l'approche épidémiologique. A ce titre, un réseau européen « action COST POSITIVE » pourra apporter des éléments de réponse dans ce domaine. Ce réseau multidisciplinaire rassemble pour 4 ans des experts de 30 pays européens qui coopèrent afin de mieux comprendre les facteurs impliqués dans la variabilité interindividuelle de la réponse à la consommation des composés bioactifs végétaux. Cette action est coordonnée par le Dr Christine Morand (INRA, Unité de Nutrition Humaine, France) et le Dr Claudine Manach (coordinatrice du JPI Foodball) et le Dr Mathilde Touvier en font également partie.

## **2. Vers une approche pluridisciplinaire et mécanistique de l'épidémiologie nutritionnelle**

L'exposition nutritionnelle aux polyphénols étant difficile à mesurer, la récente science de la métabolomique pourrait également apporter des réponses pour mieux caractériser cette exposition. L'exploration de profils métabolomiques en lien avec l'apport usuel en polyphénols offrirait un champ de coopération utile pour les futures études épidémiologiques. En utilisant des biomarqueurs nutritionnels ou caractérisant les niveaux d'athérocératose mis en relation avec les données des cohortes, les futures études pourront apporter des éléments convaincants de niveaux de preuve et établir de nouvelles hypothèses mécanistiques prenant en compte davantage la variabilité des réponses individuelles. C'est notamment l'objet de deux projets en cours au sein de l'EREN pilotés par le Dr. Mathilde Touvier : Métabo-KS et Métabo-KP (découverte de biomarqueurs prédictifs pour le cancer du sein et de la prostate respectivement), qui implique également l'Unité de Nutrition Humaine de l'INRA (Dr. Claudine Manach).

Une limite importante pour l'interprétation des résultats concernant les apports alimentaires en polyphénols a été également soulevée par les études pharmacocinétiques qui ont montré que tous les polyphénols alimentaires ne sont pas absorbés (Manach *et al.* 2005b; Williamson and Manach 2005), en particulier les proanthocyanidines. Cependant, les mécanismes d'action possibles par lesquels les proanthocyanidines pourraient moduler le gain de poids ne sont pas liés à la biodisponibilité des polyphénols. Le métabolisme des proanthocyanidines dans la lumière intestinale par le microbiote pourrait également avoir un impact significatif sur l'apport énergétique et le maintien du poids (Rastmanesh 2011). De manière plus générale, le microbiote jouerait divers rôles potentiels et influencerait la biodisponibilité et la métabolisation

des polyphénols. Le microbiote interviendrait également dans le développement des maladies chroniques, et sa composition et son rôle fait l'objet d'un domaine de recherche très étudié (Shoaie *et al.* 2015). L'alimentation influencerait le microbiote intestinal et des profils peu diversifiés génétiquement seraient associés à des profils à risques cardiovasculaires associés à des dysfonctionnements métaboliques. Ainsi le Dr. Léopold Fezeu et l'EREN collabore actuellement avec l'Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN), dirigée par le professeur Karine Clément dans le cadre du projet européen Métacardis qui vise à identifier les interactions entre la flore intestinale et les maladies cardiométaboliques. Une banque d'échantillons du microbiote de patients atteints de maladies cardiométaboliques pourra ainsi être exploitée pour de futures études épidémiologiques. De nouveaux marqueurs de l'inflammation ou biomarqueurs pourraient également permettre de préciser les relations entre alimentation et MCV. En parallèle, l'EREN (Dr. Mathilde Touvier) coordonne un projet de recherche sur les relations entre les apports alimentaires et la composition du microbiote intestinal dans le cadre de l'étude Labex Milieu Interieur (n=1000 donneurs sains).

Nous avons vu en introduction, que l'hypothèse prédominante concernant le mode d'action protecteur des polyphénols concernant les MCV, était leur capacité à moduler les voies de signalisation cellulaire régulant l'activité des facteurs de transcription et affectant par conséquent l'expression des gènes. Des études assez récentes ont montré que les polyphénols pouvaient affecter l'expression des microARN (miARN) (Milenkovic *et al.* 2013). Les miARN sont de petits ARN non codants impliqués dans la régulation de l'expression des gènes qui contrôlent les processus physiologiques et pathologiques tels que le développement des pathologies chroniques. Les miARN pourraient être des médiateurs intéressants dans la régulation des effets biologiques des polyphénols. En outre, une importante étude a montré que les miARN d'un organisme (tels que les miARN contenus dans les aliments végétaux) pouvaient résister à la cuisson et moduler le génome de l'individu hôte, faisant des miARN une nouvelle classe de micronutriments, à part entière, en théorie (Dickinson *et al.* 2013). Ainsi, les miARN circulants pourraient être de très sérieux biomarqueurs candidats dans le champ de la transcriptomique, de l'exposition aux polyphénols et là encore l'Unité de Nutrition Humaine de l'INRA collabore avec d'autres équipes sur la validation de tels biomarqueurs qui pourraient à l'avenir caractériser les profils alimentaires ou caractériser les profils cliniques. En effet, certains miARN sont spécifiques de certains tissus ou conditions métaboliques, comme le muscle cardiaque par exemple. La survenue d'un infarctus du myocarde entraîne un relargage de ceux-ci dans la circulation et leur dosage pourrait être un marqueur biologique d'infarctus (Wang *et al.* 2010). Ainsi, la biobanque constituée dans NutriNet-Santé pourra à l'avenir servir à des dosages spécifiques de tels biomarqueurs, recherchés en coopération avec d'autres équipes.

Les outils disponibles et mis en place dans la cohorte NutriNet-Santé, notamment une adaptation directement exploitable de la table de composition Phenol-Explorer® aux données de la table de composition NutriNet-Santé permettront de réaliser d'autres études prospectives complémentaires sur les MCV, l'HTA, le diabète ou les dyslipidémies d'une part, mais vont aussi permettre d'étudier les associations entre les apports en polyphénols et d'autres maladies chroniques, notamment les cancers, les maladies neurodégénératives, dont les hypothèses mécanistiques suggèrent des liens très probables (Arts and Hollman 2005; Scalbert *et al.* 2005).

Aussi, la durée du suivi plus longue pourra notamment augmenter la puissance statistique permettant de préciser les associations par type de MCV ou par site de localisation tumorale et ainsi confirmer les probables effets différentiels des polyphénols sur ces maladies chroniques ou les hypothèses mécanistiques suggérées par la littérature.

Concernant les MCV, la prise en compte des effets possibles de colinéarité entre les sources de polyphénols pour certains sous-types de polyphénols représente un aspect important à prendre en compte pour réduire les biais possibles engendrés et émettre des hypothèses plus fortes sur les associations suggérées. Des profils globaux de consommations alimentaires en polyphénols (Julia *et al.* 2016) dans les futures recherches pourraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances sur les relations polyphénols et MCV, qui tiennent compte davantage de « régimes de polyphénols » et leurs effets.

Bien que des analyses de sensibilité aient pris en compte un grand nombre de facteurs de confusion potentiels, la littérature émergente concernant les polyphénols suggère de prendre en compte des facteurs tels que les fibres spécifiques des céréales, les patterns de consommations alimentaires ou les consommations en groupes alimentaires spécifiques pour appréhender l'effet indépendant de chaque groupe de polyphénols étudié, bien que des ajustements aient été testés en analyse de sensibilité sur la consommation totale en fruits et légumes, thé et fibres dans nos études et ne modifiaient sensiblement pas nos résultats. Ces données étant disponibles dans NutriNet-Santé, ces hypothèses pourront facilement être vérifiées à l'avenir dans les futures études.

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandations officielles concernant les polyphénols car le niveau de preuves sur leurs effets santé doit être confirmé, notamment au regard de l'ensemble des catégories des polyphénols et des résultats contradictoires des études *in vivo* et épidémiologiques. Si la question de savoir quels polyphénols pourraient être protecteurs des MCV ou des maladies chroniques semble assez avancée et/ou étudiée, la dose « efficace »

pour des populations spécifiques pour atteindre des bénéfices santé soulevée depuis de nombreuses années (Hercberg 2005b) pourraient être évalué et demeure une question de recherche toujours d'actualité. Il n'y a à l'heure actuelle, encore, aucune recommandation nutritionnelle concernant leur consommation.

Les polyphénols alimentaires, bien que suggérés protecteurs pour la santé cardiovasculaire et présentant des propriétés anti-oxydantes ne sont pas consommés isolément et les interactions avec les autres nutriments pro- ou anti-oxydants, mais aussi d'autres molécules potentiellement délétères comme les pesticides, ou des facteurs non alimentaires comme les médicaments sont suggérées. Ceci soulève la question des nombreuses interactions potentielles (effets cocktails ou synergies) entre ces éléments. Bien qu'il soit difficile de prendre en compte totalement de tels biais dans les études épidémiologiques sur les effets des polyphénols sur la santé en général, les études sur les effets des pesticides et leur teneur pourraient être pris en compte au sein de même études. Aussi, il a été suggéré que les aliments issus de l'agriculture biologique pourraient être plus riches en polyphénols (de 19% à 51% plus riches selon les sous-types de polyphénols) (Baranski *et al.* 2014) et des données relatives aux consommations alimentaires issues de l'agriculture biologique sont d'ores et déjà disponibles dans la cohorte NutriNet-Santé (Baudry *et al.* 2015).

Par ailleurs, des études sont nécessaires sur leur possible toxicité et les possibles interactions avec les autres nutriments pro- et anti-oxydants et les doses ingérées possiblement néfastes. En effet, la consommation de polyphénols est connue pour inhiber l'absorption de fer non héminique, et donc une forte consommation de polyphénols pourrait être un facteur contribuant au développement de l'anémie chez les sujets ayant des réserves marginales en fer (Temme and Van Hoydonck 2002). Toutefois, cet effet pourrait aussi être potentiellement bénéfique sur l'incidence des cancers, au vu de l'action potentiellement carcinogène du fer héminique, qui pourrait être modulé par l'apport en anti-oxydants (Diallo *et al.* 2016b).

La consommation de café et de thé, en particulier, à cause de leur teneur en caféine et en acide chlorogénique pourrait également augmenter les niveaux de circulation plasmatique totale d'homocystéine chez l'homme, ce qui représente un facteur de risque possible de MCV (Hodgson *et al.* 2003;Mennen *et al.* 2002;Olthof *et al.* 2001a;Olthof *et al.* 2001b;Urgert *et al.* 2000;Verhoef *et al.* 2002), même si ces études sont controversées car il existe une relation statistique mais non causale entre niveau de circulation plasmatique d'homocystéine et risque de MCV. Les polyphénols pourraient influencer la biodisponibilité et la pharmacocinétique de certains médicaments. Il a été suggéré que la consommation de pamplemousse riche en naringenine avait un effet inhibiteur sur le métabolisme de plusieurs médicaments médié par le cytochrome P450 3A4 (Veronese *et al.* 2003a;Veronese *et al.* 2003b) et que la consommation



d'agrumes pouvait augmenter la biodisponibilité de certain et certaines benzodiazépines, hypolémiantes, anti-thyroïdiens, statines, hypertenseurs et bêtabloquants (Lilja *et al.* 2005a;Lilja *et al.* 2000;Lilja *et al.* 2005b;Lilja *et al.* 2004;Lilja *et al.* 2005c;Lilja *et al.* 2005d).

En outre, certains polyphénols antioxydants sont considérés comme des pro-oxydants lorsqu'ils sont administrés à fortes doses (Eghbaliferiz and Iranshahi 2016) (Mensink R, 2003, Halliwell B, 2000). Certaines études ont démontré les propriétés pro-oxydantes des polyphénols *in vitro* (Sakihama *et al.* 2002). Cet effet pro-oxydant est d'ailleurs souvent évoqué pour justifier l'augmentation de l'incidence des cancers dans certaines études épidémiologiques au cours desquelles des suppléments à des doses largement supérieures aux apports habituels en polyphénols ont été réalisés.

Chez l'Homme, aucune augmentation de la peroxydation lipidique par les polyphénols n'a été démontrée, sans doute en raison des faibles quantités de polyphénols ingérées et de leur métabolisme extensif. Même si aucune preuve formelle ne soutient les effets néfastes des polyphénols sur l'homme, une certaine prudence, surtout dans le cadre de leur consommation, est nécessaire. La sécurité de ces consommations en polyphénols, à des doses supraphysiologiques, par exemple, atteignables par le biais de compléments alimentaires, ne peut être garantie, en l'état actuel des connaissances.

Ainsi, les futures études sur les effets santé des polyphénols devront prendre en compte l'ensemble de ces éléments. En particulier, des études d'interventions spécifiques semblent nécessaires pour évaluer les effets bénéfiques/risques relatifs à la consommation des polyphénols, ciblés sur des populations spécifiques, et permettre des messages de recommandations en santé publique adaptés.

## **B. Approche holistique de l'alimentation via les scores nutritionnels et santé cardio-métabolique**

### **1. Score FSA-NPS DI et risque de maladies cardiovasculaires**

En 2017, le débat sur l'étiquetage alimentaire est également lancé au niveau européen et l'EREN collabore actuellement dans le cadre de l'exploitation des données de la cohorte EPIC, en collaboration avec l'IARC pour étudier l'association du score FSA-NPS DI avec les maladies chroniques, dont les MCV. Une étude à plus large échelle pourrait donc permettre de savoir si le score FSA-NPS DI est également associé au niveau européen aux pathologies chroniques.

Concernant les études relatives à la prévention des MCV, l'intégration des données relatives aux polyphénols au calcul du score FSA-NPS servant de base à l'élaboration du logo d'information nutritionnelle des aliments ou autres microconstituants tels que les acides gras



saturés de type « trans » pourrait être envisagée, mais uniquement si les industriels étaient tenus d'indiquer ces informations sur les emballages ou les fournir à la communauté scientifique en charge de l'élaboration de l'algorithme de calcul, tel que les Américains le font pour le calcul du score ONQI (Katz *et al.* 2009b;Katz *et al.* 2010b), ce qui n'est pas prévu au niveau européen à l'heure actuelle. Ce type de données pourrait contribuer à une amélioration supplémentaire dans les outils prédictifs des MCV, mais le niveau de preuve de ces composés dans le déterminisme des MCV et ou maladies chroniques reste à établir avec un niveau de preuve plus avéré. De telles mesures pourraient également encourager les industries agro-alimentaires à reformuler leurs produits en ce sens, des produits plus riches en polyphénols, moins riches en pesticides et autres éléments, pourraient voir le jour ou être valorisés dans leur achat.

## **2. Atteinte des recommandations nutritionnelles, connaissances, et croyances chez les patients atteints de pathologies cardio-métaboliques**

Pour finir, les études d'évaluation des consommations alimentaires des personnes ayant déjà eu un événement cardiovasculaire ou une MCM, telles que l'étude réalisée dans l'article 6 de cette thèse, sont utiles dans le cadre de futures stratégies de recherche et de prévention secondaire et tertiaire des MCV, et peuvent permettre l'amélioration de la prise en charge des patients concernant leur santé cardiovasculaire et la prévention de complications liées à leur maladie.

Une durée de suivi plus longue devrait permettre la réalisation d'études sur l'évolution des consommations alimentaires des participants de l'étude NutriNet-Santé « avant/après » un événement cardiovasculaire et ainsi compléter et approfondir les connaissances sur ces aspects. En effet, la limite principale de notre étude consistait à ne pas connaître l'alimentation des patients avant le diagnostic de leur maladie cardiometabolique. Ainsi une approche complémentaire consisterait à réaliser la même étude en prenant le patient lui-même comme témoin, en utilisant des modèles mixtes pour tenir compte des effets fixes et aléatoires. Nous réalisons, actuellement, ces analyses avec le Dr. Léopold Fezeu. Ainsi, de nouveaux éléments pourront apporter plus de précisions sur l'évolution alimentaire des patients atteints d'une MCM et enrichir la réflexion sur ce sujet.

Enfin, des stratégies pour établir et affiner des recommandations plus ciblées en prévention des MCV et des MCM, notamment sur la pratique d'activité physique régulière, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'apport de fruits et légumes, de produits céréaliers à grains entiers, la consommation de viande et surtout de viandes transformées riches en acides gras saturés et en sodium. Un questionnaire spécifique a été élaboré à destination des patients atteints de

cancer sur les connaissances et croyances nutritionnelles des patients. Il pourra être adapté et posé aux patients atteints d'une MCV ou MCM afin de mieux caractériser les leviers d'actions en prévention et mieux comprendre les spécificités du comportement alimentaire des patients, vis-à-vis de ces recommandations. Des collaborations sur les aspects des déterminants psychologiques, des croyances alimentaires, des pratiques culinaires concernant les patients pourraient être un volet additionnel intéressant pouvant améliorer la prévention des MCV et des MCM. Dans ce cadre, le Dr. Léopold Fezeu et moi-même collaborons actuellement avec le Dr. Aurélie Lampuré (ancienne doctorante de l'EREN) et le Dr. Caroline Méjean dans le cadre d'une étude visant à déterminer si les préférences alimentaires sont associées propectivement aux MCV.

### III. Synthèse des principaux résultats de cette thèse en perspective avec leur portée en santé publique

---

#### 1. Article 1 et 2 : associations entre le score FSA-NPS-DI et le risque de maladies cardiovasculaires

Au cours de cette thèse, nous avons montré, que le score individuel de qualité nutritionnelle des aliments (FSA-NPS-DI) était associé à une plus faible incidence des MCV. Cette association a été trouvée dans deux grandes cohortes, SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.

En outre, des choix alimentaires de moindre qualité nutritionnelle, comme reflété par un score FSA-NPS DI plus élevé, étaient associés à une augmentation de risque de MCV, en particulier chez les individus à risque : individus en surpoids ou obèses, fumeurs et ceux ayant un faible niveau d'activité physique. Ces résultats suggèrent donc que la proposition faite de transposer le score FSA-NPS en cinq catégories correspondant aux cinq couleurs du logo nutritionnel 5-C pourrait s'avérer d'autant plus pertinente chez les populations les plus à risque de développer une MCV, même si nous avons vu que ce résultat était à interpréter avec prudence.

En effet, une alimentation de meilleure qualité est un facteur avéré modifiable potentialisateur des facteurs de risque majeurs des maladies cardiovasculaires et les personnes déjà à risque de développer un grave événement cardiovasculaire auraient un intérêt plus important à court terme, plus facilement mesurable par conséquent, de faire des choix de bonne qualité nutritionnelle que les personnes qui ne cumulent aucun risque cardiovasculaire. Ce logo a pour objectif d'aider les consommateurs à comparer et classer rapidement et simplement les produits alimentaires en fonction de leur qualité nutritionnelle globale. Des messages de santé publique pourraient être élaborés pour accompagner l'éventuelle mise en place de ce logo à cinq couleurs ; par exemple, la consommation de produits « verts » pourrait être encouragée sans restriction alors que des conseils visant la modération pourraient être donnés concernant les produits « rouges ». Ces analyses apportent donc des éléments en faveur de la mise en place d'un système d'étiquetage nutritionnel en face avant des emballages basé sur le score FSA-NPS et soulignent l'intérêt d'un tel système comme mesure de santé publique pour la prévention des MCV.

L'intérêt d'un tel score dans le cadre de l'apparition de MCV semble donc majeur. Il a par ailleurs également été montré que le score FSA-NPS était inversement associé aux cancers, au syndrome métabolique, à l'obésité (chez les hommes) et à la prise de poids (Donnenfeld *et al.* 2015; Julia *et al.* 2015a; Julia *et al.* 2015c). Les éléments qui contribuent à ces associations sont à mettre directement en relation avec les composants majeurs entrant en jeu dans le principe de son calcul. A ce titre, outre les points « positifs » (plus le score FSA

des aliments est élevé, moins le produit est de bonne qualité nutritionnelle) du score attribués pour l'énergie, les acides gras saturés, les sucres simples et le sodium, les points « négatifs » (éléments nutritionnellement positifs), dépendent de la teneur en protéines du produit, mais aussi en fruits et légumes d'une part et fibres d'autres part.

Des données récentes suggèrent que l'apport alimentaire en fruits est le troisième facteur de risque d'importance intervenant dans le risque cardiovasculaire après l'hypertension et le tabac (Ezzati and Riboli 2013) et son effet est avéré tant pour les maladies coronariennes que cérébrovasculaires (Dauchet *et al.* 2009;Hu *et al.* 2014b). Toutefois, les fruits les plus impliqués dans ces arguments et surtout les principaux constituants responsables des effets protecteurs suggérés sur la santé cardiovasculaire restent à préciser. L'une des raisons de l'effet protecteur des fruits et légumes par des données croissantes de la littérature est leur teneur en composés antioxydants, dont les polyphénols, comme cela sera évoqué ensuite.

Ainsi, il convient de faire le distinguo entre l'effet propre de ces composés, difficile à établir, se trouvant par ailleurs sous diverses formes structurales n'ayant pas les mêmes propriétés bioactives, diverses sources et matrices alimentaires de l'effet propre de l'aliment en lui-même et ses propriétés intrinsèquement protectrices pour diverses autres raisons potentielles. Aussi, cette thèse se proposait dans ce cadre de préciser un certain nombre d'associations en s'intéressant à ces deux aspects offrant, la possibilité de pouvoir donner une interprétation du rôle des polyphénols dans la survenue des MCV.

## **2. Articles 3 et 5 : mise en évidence d'associations entre apports en polyphénols totaux et spécifiques et risque de maladies cardiovasculaires**

Nous avons montré que plusieurs sous-types spécifiques de polyphénols étaient associés au risque de MCV dans l'article 5. Les anthocyanines, les dihydrochalcones, les dihydroflavonols, les catéchines, les flavonols, les acides hydroxybenzoïques et les stilbènes étaient ainsi associés à une moindre survenue des MCV globales. A cela s'ajoutait, que les apports en chalcones étaient associés à une diminution du risque de maladies cérébrovasculaires. Nous n'avons trouvé aucune association entre les apports en proanthocyanidines, théaflavines, flavanones, isoflavonoïdes, acides hydroxycinnamiques et lignanes et risque de MCV.

Un point notable était la forte association, linéaire entre apports en anthocyanines (dont les contributeurs majeurs sont les fruits rouges suivi du vin rouge), catéchines (dont le contributeur majeur est principalement le thé, suivi du vin rouge) et flavonols (dont les contributeurs sont le thé, les fruits et légumes divers, les oignons et les épinards) et risque de MCV. Une réduction du risque de MCV globale de 34% pour les anthocyanines, 26% pour les catéchines et 25% pour les flavonols a été mise en évidence pour les plus forts consommateurs en ces sous-type

de polyphénols, comparés aux plus faibles consommateurs. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de l'article 3, travaux menés sur une autre cohorte (SU.VI.MAX), qui suggéraient que les apports totaux en fruits et en thé étaient positivement associés à une diminution du risque cardiovasculaire après ajustement sur différents profils de consommation en aliments riches en polyphénols.

Nous avons montré pour les anthocyanines, les catéchines et les flavonols que ces associations persistaient après stratification et étaient valables tant pour les maladies coronariennes que cérébrovasculaires. L'ensemble de ces résultats suggère donc que des apports importants en anthocyanines, catéchines et flavonols pourraient être bénéfiques et dans ce sens pourraient être intégrés via des recommandations ad-hoc sur les principaux contributeurs dans le cadre d'actions de prévention primaire des maladies coronariennes et cérébrovasculaires. En particulier, des recommandations spécifiques de consommation de fruits rouges, et de thé pourraient être envisagées si ces résultats se confirmaient dans d'autres études. En particulier, les fraises et les cerises (anthocyanines) étant françaises, leur consommation pourrait être encouragée spécifiquement.

Ces résultats sont également cohérents avec les études épidémiologiques récentes qui suggèrent un effet protecteur des flavonoïdes dans la réduction du risque cardiovasculaire, y compris cérébrovasculaire (Cassidy *et al.* 2016;Cassidy *et al.* 2013;Cassidy *et al.* 2012;Jacques *et al.* 2015) ou les facteurs de risque majeurs des MCV, tels que l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies (Hooper *et al.* 2008;Kay *et al.* 2012).

### **3. Article 4 : Association entre consommation en polyphénols et adiposité**

La mise en évidence dans l'article 4 d'une association inverse significative entre la consommation en polyphénols alimentaires et l'augmentation de l'adiposité, au cours du temps, suggérait un potentiel rôle de la consommation régulière en polyphénols sur l'adiposité. Les polyphénols pourraient donc s'avérer utile dans une stratégie de maintien du poids, même chez les personnes qui ne sont pas en surpoids ou obèses.

Ces effets ont été montrés d'une part pour les flavones, lignanes et polyphénols totaux pour l'augmentation moins marquée de l'indice de masse corporelle et d'autre part pour les proanthocyanidines, flavanones, flavones, acides hydroxycinnamiques et lignanes pour celle du tour de taille.

Si l'on considère le surpoids et l'adiposité comme un facteur majeur de risque et un facteur modificateur majeur dans la chaîne causale menant aux MCV, il est étonnant de constater qu'aucun de ces sous-types de polyphénols n'a été associé au risque de MCV dans l'article 5.

Il faut toutefois noter que ces deux études portaient sur deux populations différentes. Outre, certains biais de confusion résiduels et autres limites inhérentes à l'étude qui ont pu jouer dans les associations observées, ces résultats pourraient s'expliquer par de possibles modes d'actions et hypothèses mécanistiques différents des polyphénols jouant sur l'adiposité et le poids d'une part et les MCV d'autre part.

Par, ailleurs le thé, le café, le vin rouge et les agrumes étaient les principaux contributeurs en polyphénols et auraient contribué aux associations retrouvées dans cette étude. Ainsi il est possible que d'autres composants que les polyphénols, comme la caféine, aient pu expliquer ces associations. Les contributions alimentaires et le type d'aliment corrélé aux sous-types de polyphénols étudiés à une importance majeure dans l'explication également des effets attribuables aux polyphénols et dans ce cadre, il est également important d'évaluer les profils de consommation de manière systématique des populations étudiées, pour augmenter le niveau de preuve dans l'interprétation de ces études.

Ainsi, la consommation d'agrumes et de thé, en prévention de l'augmentation de l'adiposité pourraient bénéficier de mesures d'encouragement également, bien que le surpoids et l'obésité soient des maladies multi-factorielles.

#### **4. Articles 3, 4 et 5 : risque de MCV et apport total en polyphénols**

Dans l'article 3 nous avons montré que la consommation totale d'aliments riches en polyphénols était associée à un risque plus faible de survenue de MCV, dans la cohorte SU.VI.MAX. Comparativement aux consommateurs les plus faibles en aliments riches en polyphénols, les plus forts consommateurs avaient un risque réduit de 41% d'apparition de MCV. Même si cette association n'était plus significative, après ajustement sur des profils de consommation d'aliments riches en polyphénols, nous avons montré dans l'article 5, que les apports en polyphénols totaux, estimés par la méthode Folin (capacité anti-oxydante totale) était également associés à une réduction du risque de MCV de 22% pour les plus forts consommateurs dans la cohorte NutriNet-Santé. L'apport total en polyphénols, dans cette même étude, estimé par la somme des polyphénols individuels (sans prendre en compte les micronutriments antioxydants autres que les polyphénols) n'était, en revanche, pas significativement associé au risque cardiovasculaire.

Une seule étude dans la littérature a montré que l'apport total en polyphénols était associé au risque de MCV, dans la cohorte PREDIMED (Tresserra-Rimbau *et al.* 2014a;Tresserra-Rimbau *et al.* 2014b). Les études publiées jusqu'ici ne disposaient pas de table de composition en polyphénols, comme Phenol-Explorer® prenant en compte l'ensemble des sous-types de

polyphénols, mais estimaient la plupart du temps les teneurs en flavonoïdes. Nos travaux ont donc permis d'approfondir le lien entre l'apport total en polyphénols et risque de MCV.

Rappelons néanmoins que la somme des polyphénols individuels estimée ne pourrait se prétendre exhaustive. Même si une telle association persistait, il semble difficile en santé publique de recommander une consommation en polyphénols de tout type et globalement élevée. Les stratégies de recherche publique ont donc un intérêt majeur à préciser ces liens au niveau des polyphénols individuels. Ainsi, il paraît plus pertinent d'étudier les associations entre polyphénols spécifiques et le risque cardiovasculaire afin de préciser les recommandations nutritionnelles en termes d'aliments spécifiques, dans une stratégie ciblée de prévention nutritionnelle primaire, secondaire et tertiaire des maladies cardiovasculaires.

### **5. Article 6 : évaluation des recommandations et prévention secondaire et tertiaire des maladies cardiométaboliques**

Dans l'étude cas-témoins (article 6), nous avons montré, que les adultes, présentant une MCV ou une MCM (hypertension, diabète, dyslipidémie) avaient des comportements moins favorables que des témoins du même âge et sexe concernant la pratique d'activité physique régulière, le tabagisme, la consommation d'alcool, de fruits et légumes, de produits céréaliers à grains entiers, de viande et surtout de viandes transformées riches en acides gras saturés et en sodium. Nous avons ainsi mis en évidence les aspects nutritionnels sur lesquels il serait stratégique d'axer en priorité les efforts de prévention et d'accompagnement des patients afin d'améliorer la prise en charge des MCV et des MCM après leur diagnostic.

En outre, nous avons trouvé une plus faible consommation de la plupart des polyphénols chez les patients. Nos résultats soulignaient également que des efforts devaient être réalisés chez les patients atteints de MCV et hypertendus, comme suggéré dans d'autres études (de and Salen 2011; Dearborn *et al.* 2015; Johnson *et al.* 2015) étant donné que l'éducation thérapeutique nutritionnelle est une stratégie potentielle importante en matière de prévention des maladies cardiovasculaires (Piepoli *et al.* 2015).

Bien que ces patients étaient plus à risque de développer une première ou deuxième MCV (ils étaient également davantage en surpoids ou obèses par rapport aux témoins), ces patients pourraient davantage exploiter à leur avantage de suivre les recommandations nutritionnelles et de mode de vie. De plus, leur tabagisme et leur consommation d'alcool ne différaient pas significativement des témoins, comme nous aurions pu le présager a priori, soulignant que ces aspects de santé restent des enjeux majeurs en termes de santé publique.





# Conclusion générale

---

Les résultats des études présentées dans cette thèse contribuent à une meilleure compréhension du rôle potentiel des facteurs nutritionnels dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires et offrent des potentialités intéressantes dans les nouvelles stratégies primaire, secondaire et tertiaire des maladies cardiovasculaires.

Les résultats de nos études confirment l'intérêt des approches holistiques de l'alimentation en prévention nutritionnelle en population, qui permettent aujourd'hui de tenir compte d'un grand nombre de facteurs causaux et de synergies ou interactions au sein des aliments. Cette approche a montré la possibilité d'exploiter des outils de prévention novateurs, qui découlent directement de la synthèse des connaissances épidémiologiques et mécanistiques existantes, en s'affranchissant d'un nombre important de limites méthodologiques qui concernaient la causalité des relations observées. Ainsi, le score global FSA-NPS DI associé inversement au risque de MCV dans nos études suggère une forte pertinence de ce score en prévention des MCV. La mise en place de la signalétique en face avant des emballages alimentaires, avec l'apposition d'un logo 5-Couleurs basé sur le score FSA-NPS des aliments semble donc une voie stratégique pour la prévention cardiovasculaire. L'application de la mesure et son efficacité réelle à réduire la survenue des MCV dépendra également de considérations politiques et de la capacité des mesures incitatives et d'accompagnement à encourager les industriels à adhérer à cette mise en place signalétique.

Les résultats de nos études confirment également l'intérêt en santé publique des polyphénols, les apports nutritionnels de ces composés bioactifs ayant été observés inversement associés dans de nombreux résultats de cette thèse, au risque de maladies cardiovasculaires, mais aussi du maintien du poids et du tour de taille à long terme. Ces résultats apportent donc des éléments confirmatoires et additionnels aux études d'observations ayant correctement évalué ces associations dans de larges cohortes, qui se limitaient à une dizaine d'études pour le risque de survenue de maladies cardiovasculaires, et à quelques études seulement concernant les contributeurs alimentaires à ces associations.

L'étude des sous-types de polyphénols potentiellement intéressants en santé publique a montré la complémentarité de l'action potentielle de ces composés et encourage les futures études épidémiologiques à prendre en compte tous les sous-types de polyphénols, disponibles aujourd'hui dans la table de composition Phenol-Explorer®. Ainsi, les proanthocyaninidines, les flavones, les flavanols, les acides hydroxycinnamiques, les lignanes et les polyphénols

totaux pourraient être utiles dans une stratégie de maintien du poids à long terme, tandis que dihydrochalcones, les dihydroflavols, les acides hydroxybenzoïques, les stilbènes et les polyphénols totaux pourraient jouer un rôle direct dans la prévention de l'athérosclérose et de la survenue des maladies cardiovasculaires.

# Références

---

- Abete, I., Romaguera, D., Vieira, A. R., Lopez de Munain A., and Norat, T. (2014). Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Nutrition* 112, 762-775.
- Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., and Leitzmann, M. F. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N.Engl.J.Med.* 355, 763-778.
- Adlercreutz, H. (2007). Lignans and human health. *Crit Rev.Clin.Lab Sci.* 44, 483-525.
- Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S., and Mozaffarian, D. (2014). Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am.J.Clin.Nutr.* 100, 278-288.
- Agewall, S., Wright, S., Doughty, R. N., Whalley, G. A., Duxbury, M., and Sharpe, N. (2000). Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 1999/12/28, 74-78.
- Ahmed, H. M., Blaha, M. J., Nasir, K., Rivera, J. J., and Blumenthal, R. S. (2012). Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am.J Cardiol.* 109, 288-295.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Jr., Tudor-Locke, C., Greer, J. L., Vezina, J., Whitt-Glover, M. C., and Leon, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med.Sci.Sports Exerc.* 43, 1575-1581.
- Ajala, O., English, P., and Pinkney, J. (2013). Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am.J.Clin.Nutr.* 97, 505-516.
- Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., Fayad, P. B., Mohr, J. P., Saver, J. L., and Sherman, D. G. (2002). Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N.Engl.J Med.* 347, 1713-1716.
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., and Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640-1645.
- Alles, B., Samieri, C., Feart, C., Jutand, M. A., Laurin, D., and Barberger-Gateau, P. (2012). Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutr.Res.Rev.* 25, 207-222.
- Alwan, A. Armstrong T. Bettcher D. Branca F. Chisholm D. Ezzati M. Garfield R. MacLean D. Mathers C. Mendis S. Poznyak V. Riley L. Tang K. C. & Wild C. Global status report on non communicable diseases 2010: WHO Technical Report. 2011.  
[www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf)

American Diabetes Association (2010). *Standards of medical care in diabetes--2010*. *Diabetes Care* 33 Suppl 1, S11-S61.

Amiot, M. J., Riva, C., and Vinet, A. (2016). *Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review*. *Obes.Rev.* 17, 573-586.

ANAES. *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*. 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque\\_cardio\\_vasculaire\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf)

Anderson, K. M., Castelli, W. P., and Levy, D. (1987). *Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study*. *JAMA* 257, 2176-2180.

Andreeva, V. A., Salanave, B., Castetbon, K., Deschamps, V., Vernay, M., Kesse-Guyot, E., and Hercberg, S. (2015). *Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited*. *J.Epidemiol.Community Health* 69, 893-898.

ANSES. *Table Ciqua 2012. Composition nutritionnelle des aliments*. 2012. 28-5-2013.  
<http://www.ansespro.fr/TableCIQUAL/index.htm>

ANSES. *Evaluation de la faisabilité du calcul d'un score nutritionnel tel qu'élaboré par Rayner et al. Rapport d'appui scientifique et technique*. 2015. Maison Alfort, ANSES. 9-11-2015.

ANSES. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail- Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommations alimentaires*. 15-12-2016. 10-2-2017.  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf>

Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P. H., and Karanja, N. (1997). *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure*. DASH Collaborative Research Group. *N.Engl.J Med.* 336, 1117-1124.

Apro, J., Tietge, U. J., Dikkers, A., Parini, P., Angelin, B., and Rudling, M. (2016). *Impaired Cholesterol Efflux Capacity of High-Density Lipoprotein Isolated From Interstitial Fluid in Type 2 Diabetes Mellitus- Brief Report*. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 36, 787-791.

Arab, L., Liu, W., and Elashoff, D. (2009). *Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis*. *Stroke* 40, 1786-1792.

Archer, S. L., Greenlund, K. J., Casper, M. L., Rith-Najarian, S., and Croft, J. B. (2002). *Associations of community-based health education programs with food habits and cardiovascular disease risk factors among Native Americans with diabetes: the inter-tribal heart project, 1992 to 1994*. *J.Am.Diet.Assoc.* 102, 1132-1135.

Arendt, B. M., Ellinger, S., Kekic, K., Geus, L., Fimmers, R., Spengler, U., Muller, W. U., and Goerlich, R. (2005). *Single and repeated moderate consumption of native or dealcoholized red wine show different effects on antioxidant parameters in blood and DNA strand breaks in peripheral leukocytes in healthy volunteers: a randomized controlled trial (ISRCTN68505294)*. *Nutr.J.* 4, 33.

Arnault, N. *Table de composition des aliments, etude NutriNet-Sante*. [Food composition table, NutriNet-Sanet, study] (in French). Paris: Les ,ditions INSERM/Economica, 2013 . 2013.

Arts, I. C. and Hollman, P. C. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am.J.Clin.Nutr.* 81, 317S-325S.

Arts, I. C., Hollman, P. C., Feskens, E. J., Bueno de Mesquita, H. B., and Kromhout, D. (2001a). Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 74, 227-232.

Arts, I. C., Jacobs, D. R., Jr., Harnack, L. J., Gross, M., and Folsom, A. R. (2001b). Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 12, 668-675.

Ashwell, M., Gunn, P., and Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes.Rev.* 13, 275-286.

Atkins, J. L., Whincup, P. H., Morris, R. W., Lennon, L. T., Papacosta, O., and Wannamethee, S. G. (2014). High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J.Nutr* 144, 673-680.

Auger, C., Rouanet, J. M., Vanderlinde, R., Bornet, A., Decorde, K., Lequeux, N., Cristol, J. P., and Teissedre, P. L. (2005a). Polyphenols-enriched Chardonnay white wine and sparkling Pinot Noir red wine identically prevent early atherosclerosis in hamsters. *J Agric Food Chem* 2005/12/08, 9823-9829.

Auger, C., Teissedre, P. L., Gerain, P., Lequeux, N., Bornet, A., Serisier, S., Besancon, P., Caporiccio, B., Cristol, J. P., and Rouanet, J. M. (2005b). Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation. *J Agric Food Chem* 2005/03/17, 2015-2021.

Baba, S., Osakabe, N., Kato, Y., Natsume, M., Yasuda, A., Kido, T., Fukuda, K., Muto, Y., and Kondo, K. (2007). Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2007/03/09, 709-717.

Baranski, M., Srednicka-Tober, D., Volakakis, N., Seal, C., Sanderson, R., Stewart, G. B., Benbrook, C., Biavati, B., Markellou, E., Giotis, C., Gromadzka-Ostrowska, J., Rembialkowska, E., Skwarlo-Sonta, K., Tahvonon, R., Janovska, D., Niggli, U., Nicot, P., and Leifert, C. (2014). Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. *Br J Nutr* 112, 794-811.

Barclay, A. W., Brand-Miller, J. C., and Mitchell, P. (2006). Macronutrient intake, glycaemic index and glycaemic load of older Australian subjects with and without diabetes: baseline data from the Blue Mountains Eye study. *Br.J.Nutr.* 96, 117-123.

Barter, P. J., Rye, K. A., Tardif, J. C., Waters, D. D., Boekholdt, S. M., Breazna, A., and Kastelein, J. J. (2011). Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation* 124, 555-562.

Baudry, J., Mejean, C., Alles, B., Peneau, S., Touvier, M., Hercberg, S., Lairon, D., Galan, P., and Kesse-Guyot, E. (2015). Contribution of Organic Food to the Diet in a Large Sample of French Adults (the NutriNet-Sante Cohort Study). *Nutrients.* 7, 8615-8632.

Baumbach, G. L. and Heistad, D. D. (1989). Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 13, 968-972.

Beevers, G., Lip, G. Y., and O'Brien, E. (2001). ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 322, 912-916.

Benetos, A., Thomas, F., Pannier, B., Bean, K., Jago, B., and Guize, L. (2008). All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am.J.Cardiol.* 102, 188-191.

Benito, S., Buxaderas, S., and Mitjavila, M. T. (2004). Flavonoid metabolites and susceptibility of rat lipoproteins to oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004/08/17, H2819-H2824.

Besler, C., Luscher, T. F., and Landmesser, U. (2012). Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol.Med.* 4, 251-268.

Bhagwat, S. A., Haytowitz, D. B., Wasswa-Kintu, S. I., and Pehrsson, P. R. (2015). Process of formulating USDA's Expanded Flavonoid Database for the Assessment of Dietary intakes: a new tool for epidemiological research. *Br J Nutr* 114, 472-480.

Bhathena, S. J. and Velasquez, M. T. (2002). Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am.J.Clin.Nutr.* 76, 1191-1201.

Bhupathiraju, S. N. and Tucker, K. L. (2011). Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns 2. *Clin.Chim.Acta* 412, 1493-1514.

Bialkova, S. and van Trijp, H. (2010). What determines consumer attention to nutrition labels? *Food Quality and Preference* 21, 1042-1051.

Birari, R. B. and Bhutani, K. K. (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discov.Today* 12, 879-889.

Bissonauth, V., Shatenstein, B., Fafard, E., Maugard, C., Robidoux, A., Narod, S., and Ghadirian, P. (2009). Risk of breast cancer among French-Canadian women, noncarriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee, and alcohol. *Breast J.* 15 Suppl 1, S63-S71.

Black, A. E. (2000a). Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 24, 1119-1130.

Black, A. E. (2000b). Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 24, 1119-1130.

Boffetta, P. and Straif, K. (2009). Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 339, b3060.

Bognar. *Facteurs de Bognar.* 2002.

[www.fao.org/uploads/media/boqnar\\_bfe-r-02-03.pdf](http://www.fao.org/uploads/media/boqnar_bfe-r-02-03.pdf)

Bonaccio, M., Di Castelnuovo A., Bonanni, A., Costanzo, S., De Lucia F., Pounis, G., Zito, F., Donati, M. B., de Gaetano G., and Iacoviello, L. (2013). Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open.* 3.



- Bonnefont-Rousselot, D. (2016). *Resveratrol and Cardiovascular Diseases*. *Nutrients*. 8.
- Booth, F. W., Roberts, C. K., and Laye, M. J. (2012). *Lack of exercise is a major cause of chronic diseases*. *Compr.Physiol* 2, 1143-1211.
- Boschmann, M. and Thielecke, F. (2007). *The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study*. *J.Am.Coll.Nutr.* 26, 389S-395S.
- Brat, P., George, S., Bellamy, A., du, Chaffaut L., Scalbert, A., Mennen, L., Arnault, N., and Amiot, M. J. (2006). *Daily polyphenol intake in France from fruit and vegetables*. *Journal of Nutrition* 136, 2368-2373.
- Bravo, L. (1998). *Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance* 31. 56, 317-333.
- Breen, C., Ryan, M., McNulty, B., Gibney, M. J., Canavan, R., and O'Shea, D. (2014). *High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes*. *Nutr.Diabetes* 4, e104.
- Brinck, J. W., Thomas, A., Lauer, E., Jornayvaz, F. R., Brulhart-Meynet, M. C., Prost, J. C., Pataky, Z., Lofgren, P., Hoffstedt, J., Eriksson, M., Pramfalk, C., Morel, S., Kwak, B. R., van, Eck M., James, R. W., and Frias, M. A. (2016). *Diabetes Mellitus Is Associated With Reduced High-Density Lipoprotein Sphingosine-1-Phosphate Content and Impaired High-Density Lipoprotein Cardiac Cell Protection*. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 36, 817-824.
- Brunner, H., Cockcroft, J. R., Deanfield, J., Donald, A., Ferrannini, E., Halcox, J., Kiowski, W., Luscher, T. F., Mancina, G., Natali, A., Oliver, J. J., Pessina, A. C., Rizzoni, D., Rossi, G. P., Salvetti, A., Spieker, L. E., Taddei, S., and Webb, D. J. (2005). *Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension* 34. 2005/01/22, 233-246.
- Buckland, G., Gonzalez, C. A., Agudo, A., Vilardell, M., Berenguer, A., Amiano, P., Ardanaz, E., Arriola, L., Barricarte, A., Basterretxea, M., Chirlaque, M. D., Cirera, L., Dorronsoro, M., Egues, N., Huerta, J. M., Larranaga, N., Marin, P., Martinez, C., Molina, E., Navarro, C., Quiros, J. R., Rodriguez, L., Sanchez, M. J., Tormo, M. J., and Moreno-Iribas, C. (2009). *Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study*. *Am.J.Epidemiol.* 170, 1518-1529.
- Burkholder-Cooley, N., Rajaram, S., Haddad, E., Fraser, G. E., and Jaceldo-Siegl, K. (2016). *Comparison of polyphenol intakes according to distinct dietary patterns and food sources in the Adventist Health Study-2 cohort*. *Br J Nutr* 115, 2162-2169.
- Cai, X., Wang, C., Wang, S., Cao, G., Jin, C., Yu, J., Li, X., Yan, J., Wang, F., Yu, W., and Ding, F. (2015). *Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Stroke: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies*. *Asia Pac.J.Public Health* 27, 486-496.
- Campos, S., Doxey, J., and Hammond, D. (2011). *Nutrition labels on pre-packaged foods: a systematic review*. *Public Health Nutrition* 14, 1496-1506.
- Carbonneau, M. A., Leger, C. L., Monnier, L., Bonnet, C., Michel, F., Fouret, G., Dedieu, F., and Descomps, B. (1997). *Supplementation with wine phenolic compounds increases the antioxidant capacity of plasma and vitamin E of low-density lipoprotein without changing the lipoprotein Cu(2+)-oxidizability: possible explanation by phenolic location*. *Eur J Clin Nutr* 1997/11/05, 682-690.

- Cartron, E., Fouret, G., Carbonneau, M. A., Lauret, C., Michel, F., Monnier, L., Descomps, B., and Leger, C. L. (2003). Red-wine beneficial long-term effect on lipids but not on antioxidant characteristics in plasma in a study comparing three types of wine--description of two O-methylated derivatives of gallic acid in humans 37. 2003/12/13, 1021-1035.
- Cassidy, A., Bertoia, M., Chiuve, S., Flint, A., Forman, J., and Rimm, E. B. (2016). Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am.J.Clin.Nutr.*
- Cassidy, A., Mukamal, K. J., Liu, L., Franz, M., Eliassen, A. H., and Rimm, E. B. (2013). High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation* 127, 188-196.
- Cassidy, A., Rimm, E. B., O'Reilly, E. J., Logroscino, G., Kay, C., Chiuve, S. E., and Rexrode, K. M. (2012). Dietary flavonoids and risk of stroke in women. *Stroke* 43, 946-951.
- Castetbon, K., Bonaldi, C., Deschamps, V., Vernay, M., Malon, A., Salanave, B., and Druet, C. (2014). Diet in 45- to 74-year-old individuals with diagnosed diabetes: comparison to counterparts without diabetes in a nationally representative survey (Etude Nationale Nutrition Sante 2006-2007). *J.Acad.Nutr.Diet.* 114, 918-925.
- Castetbon, K., Vernay, M., Malon, A., Salanave, B., Deschamps, V., Roudier, C., Oleko, A., Szego, E., and Hercberg, S. (2009). Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br.J Nutr* 102, 733-743.
- Catapano, A. L., Graham, I., De, Backer G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., and Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253, 281-344.
- Catapano, A. L., Reiner, Z., De, Backer G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P. P., Riccardi, G., Storey, R. F., and Wood, D. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217, 3-46.
- Chantre, P. and Lairon, D. (2002). Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine.* 9, 3-8.
- Chauliac, M. and Hercberg, S. (2012). Changing the food environment: the French experience. *Adv.Nutr.* 3, 605S-610S.
- Chauliac, M., Razanamahefa, L., Choma, C., Boudot, J., and Houssin, D. (2009). [National health and nutrition program: challenges of a global action plan]. *Rev.Prat.* 59, 10-12.
- Chebi database (2016). Chebi database. Internet.
- Chen, G. C., Lv, D. B., Pang, Z., and Liu, Q. F. (2013). Red and processed meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition* 67, 91-95.



Chen, S., Zeng, L., and Hu, Z. (2014). Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J.Neurol.* 261, 2061-2078.

Chiu, S., Bergeron, N., Williams, P. T., Bray, G. A., Sutherland, B., and Krauss, R. M. (2016). Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *Am.J.Clin.Nutr.* 103, 341-347.

Chiuve, S. E., Sampson, L., and Willett, W. C. (2011). The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *American Journal of Preventive Medicine* 40, 505-513.

Chow, C. K., Teo, K. K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., Bahonar, A., Chifamba, J., Dagenais, G., Diaz, R., Kazmi, K., Lanas, F., Wei, L., Lopez-Jaramillo, P., Fanghong, L., Ismail, N. H., Puoane, T., Rosengren, A., Szuba, A., Temizhan, A., Wielgosz, A., Yusuf, R., Yusufali, A., McKee, M., Liu, L., Mony, P., and Yusuf, S. (2013). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 310, 959-968.

Chowdhury, R., Stevens, S., Gorman, D., Pan, A., Warnakula, S., Chowdhury, S., Ward, H., Johnson, L., Crowe, F., Hu, F. B., and Franco, O. H. (2012). Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345, e6698.

Chowdhury, R., Warnakula, S., Kunutsor, S., Crowe, F., Ward, H. A., Johnson, L., Franco, O. H., Butterworth, A. S., Forouhi, N. G., Thompson, S. G., Khaw, K. T., Mozaffarian, D., Danesh, J., and Di Angelantonio E. (2014). Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann.Intern.Med.* 160, 398-406.

Clark, D., Tuor, U. I., Thompson, R., Institoris, A., Kulynych, A., Zhang, X., Kinniburgh, D. W., Bari, F., Busija, D. W., and Barber, P. A. (2012). Protection against recurrent stroke with resveratrol: endothelial protection. *PLoS.One.* 7, e47792.

Coimbra, S., Castro, E., Rocha-Pereira, P., Rebelo, I., Rocha, S., and Santos-Silva, A. (2006). The effect of green tea in oxidative stress. *Clin Nutr* 2006/05/16, 790-796.

Collins, A. R. (2005). Assays for oxidative stress and antioxidant status: applications to research into the biological effectiveness of polyphenols. *Am J Clin Nutr* 2005/01/11, 261S-267S.

Cooney, M. T., Dudina, A., De, Bacquer D., Wilhelmsen, L., Sans, S., Menotti, A., De, Backer G., Jousilahti, P., Keil, U., Thomsen, T., Whincup, P., and Graham, I. M. (2009). HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 206, 611-616.

Cottin, Y., Cambou, J. P., Casillas, J. M., Ferrieres, J., Cantet, C., and Danchin, N. (2004). Specific profile and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. *J.Cardiopulm.Rehabil.* 24, 38-44.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., and Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med.Sci.Sports Exerc.* 35, 1381-1395.

Crawford, R. S., Kirk, E. A., Rosenfeld, M. E., LeBoeuf, R. C., and Chait, A. (1998). Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesions in the LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998/09/22, 1506-1513.

Czernichow, S., Kengne, A. P., Stamatakis, E., Hamer, M., and Batty, G. D. (2011). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes.Rev.* 12, 680-687.

Czernichow, S., Mennen, L., Bertrais, S., Preziosi, P., Hercberg, S., and Oppert, J. M. (2002). Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 26, 1138-1143.

D'Elia, L., Barba, G., Cappuccio, F. P., and Strazzullo, P. (2011). Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J.Am.Coll.Cardiol.* 57, 1210-1219.

Dalmas, E., Venteclef, N., Caer, C., Poitou, C., Cremer, I., Aron-Wisnewsky, J., Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., Kaveri, S. V., Clement, K., Andre, S., and Guerre-Millo, M. (2014). T cell-derived IL-22 amplifies IL-1beta-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 63, 1966-1977.

Danaei, G., Finucane, M. M., Lin, J. K., Singh, G. M., Paciorek, C. J., Cowan, M. J., Farzadfar, F., Stevens, G. A., Lim, S. S., Riley, L. M., and Ezzati, M. (2011a). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 377, 568-577.

Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Lin, J. K., Farzadfar, F., Khang, Y. H., Stevens, G. A., Rao, M., Ali, M. K., Riley, L. M., Robinson, C. A., and Ezzati, M. (2011b). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378, 31-40.

Das, M. and Ray, P. K. (1988). Lipid antioxidant properties of quercetin in vitro. *Biochem Int* 1988/08/01, 203-209.

Dauchet, L., Amouyel, P., and Dallongeville, J. (2005). Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 65, 1193-1197.

Dauchet, L., Amouyel, P., and Dallongeville, J. (2009). Fruits, vegetables and coronary heart disease. *Nat.Rev.Cardiol.* 6, 599-608.

Dauchet, L., Amouyel, P., Hercberg, S., and Dallongeville, J. (2006). Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 136, 2588-2593.

Dauchet, L., Kesse-Guyot, E., Czernichow, S., Bertrais, S., Estaquio, C., Peneau, S., Vergnaud, A. C., Chat-Yung, S., Castetbon, K., Deschamps, V., Brindel, P., and Hercberg, S. (2007). Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr* 85, 1650-1656.

Davies, G. E. and Soundy, T. J. (2009). The genetics of smoking and nicotine addiction. *S.D.Med. Spec No*, 43-49.

De Koning L., Merchant, A. T., Pogue, J., and Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 28, 850-856.

de Rijke, Y. B., Demacker, P. N., Assen, N. A., Sloots, L. M., Katan, M. B., and Stalenhoef, A. F. (1996). Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoproteins in volunteers 57. *1996/03/01*, 329-334.

De Lorgeril M. and Salen, P. (2011). Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr.* 14, 2333-2337.

Dearborn, J. L., Urrutia, V. C., and Kernan, W. N. (2015). The case for diet: a safe and efficacious strategy for secondary stroke prevention. *Front Neurol.* 6, 1.

Dekker, J. M., Girman, C., Rhodes, T., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., Bouter, L. M., and Heine, R. J. (2005). Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 112, 666-673.

Del Gobbo, L. C., Kalantarian, S., Imamura, F., Lemaitre, R., Siscovick, D. S., Psaty, B. M., and Mozaffarian, D. (2015). Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JACC.Heart Fail.* 3, 520-528.

Del, Rio D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., and Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid.Redox.Signal.* 18, 1818-1892.

Deschamps, V, Julia, C., Salanave, B., Verdot, C, Hercberg, S., and Castetbon, K. (2015). Score de qualité nutritionnelle des aliments de la Food Standards Agency appliqué aux consommations alimentaires individuelles des adultes en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 466-475.

Deschasaux, M., Souberbielle, J. C., Latino-Martel, P., Sutton, A., Charnaux, N., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Le, Clerc S., Kesse-Guyot, E., Ezzedine, K., and Touvier, M. (2015). Prospective associations between vitamin D status, vitamin D-related gene polymorphisms, and risk of tobacco-related cancers  
15. *Am J Clin Nutr* 102, 1207-1215.

Desquilbet, L. and Mariotti, F. (2010). Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat.Med.* 29, 1037-1057.

Di, Castelnuovo A., Rotondo, S., Iacoviello, L., Donati, M. B., and de, Gaetano G. (2002). Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105, 2836-2844.

Diallo, A., Deschasaux, M., Galan, P., Hercberg, S., Zelek, L., Latino-Martel, P., and Touvier, M. (2016a). Associations between fruit, vegetable and legume intakes and prostate cancer risk: results from the prospective Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort  
8. *Br J Nutr* 115, 1579-1585.

Diallo, A., Deschasaux, M., Partula, V., Latino-Martel, P., Srour, B., Hercberg, S., Galan, P., Fassier, P., Gueraud, F., Pierre, F. H., and Touvier, M. (2016b). Dietary iron intake and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation. *Oncotarget.* 7, 79008-79016.

DiAngelantonio, Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., Wood, A. M., Lewington, S., Sattar, N., Packard, C. J., Collins, R., Thompson, S. G., and Danesh, J. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302, 1993-2000.

DiAngelantonio E., Gao, P., Pennells, L., Kaptoge, S., Caslake, M., Thompson, A., Butterworth, A. S., Sarwar, N., Wormser, D., Saleheen, D., Ballantyne, C. M., Psaty, B. M., Sundstrom, J., Ridker, P. M.,

Nagel, D., Gillum, R. F., Ford, I., Ducimetiere, P., Kiechl, S., Koenig, W., Dullaart, R. P., Assmann, G., D'Agostino, R. B., Sr., Dagenais, G. R., Cooper, J. A., Kromhout, D., Onat, A., Tipping, R. W., Gomez-de-la-Camara, A., Rosengren, A., Sutherland, S. E., Gallacher, J., Fowkes, F. G., Casiglia, E., Hofman, A., Salomaa, V., Barrett-Connor, E., Clarke, R., Brunner, E., Jukema, J. W., Simons, L. A., Sandhu, M., Wareham, N. J., Khaw, K. T., Kauhanen, J., Salonen, J. T., Howard, W. J., Nordestgaard, B. G., Wood, A. M., Thompson, S. G., Boekholdt, S. M., Sattar, N., Packard, C., Gudnason, V., and Danesh, J. (2012). Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 307, 2499-2506.

Dickinson, B., Zhang, Y., Petrick, J. S., Heck, G., Ivashuta, S., and Marshall, W. S. (2013). Lack of detectable oral bioavailability of plant microRNAs after feeding in mice. *Nat. Biotechnol.* 31, 965-967.

Diepvens, K., Kovacs, E. M., Vogels, N., and Westerterp-Plantenga, M. S. (2006). Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. *Physiol Behav.* 87, 185-191.

Diepvens, K., Westerterp, K. R., and Westerterp-Plantenga, M. S. (2007). Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 292, R77-R85.

Ding, E. L., Hutfless, S. M., Ding, X., and Girotra, S. (2006). Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr.Metab (Lond)* 3, 2.

Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., van Dam, R. M., and Hu, F. B. (2014a). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 37, 569-586.

Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Satija, A., van Dam, R. M., and Hu, F. B. (2014b). Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 129, 643-659.

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., and Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328, 1519.

Donnenfeld, M., Julia, C., Kesse-Guyot, E., Mejean, C., Ducrot, P., Peneau, S., Deschasaux, M., Latino-Martel, P., Fezeu, L., Hercberg, S., and Touvier, M. (2015). Prospective association between cancer risk and an individual dietary index based on the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System. *Br.J.Nutr* 1-9.

DREES. L'état de sante de la population en France - Suivi des objectifs annexés de la loi de santé publique- Rapport 2015. 2015.  
[http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds\\_v11\\_16032015.pdf](http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v11_16032015.pdf). Collection Etudes et Statistiques. 2011.

Dubow, J. and Fink, M. E. (2011). Impact of hypertension on stroke. *Curr.Atheroscler.Rep.* 13, 298-305.

Duffy, S. J., Keaney, J. F., Jr., Holbrook, M., Gokce, N., Swerdloff, P. L., Frei, B., and Vita, J. A. (2001). Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001/07/12, 151-156.

Dulloo, A. G., Duret, C., Rohrer, D., Girardier, L., Mensi, N., Fathi, M., Chantre, P., and Vandermander, J. (1999). Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am.J.Clin.Nutr.* 70, 1040-1045.

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., and Sacco, R. L. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists 1. *Stroke* 40, 2276-2293.

Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., de Jesus, J. M., Houston, Miller N., Hubbard, V. S., Lee, I. M., Lichtenstein, A. H., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Sacks, F. M., Smith, S. C., Jr., Svetkey, L. P., Wadden, T. A., and Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J.Am.Coll.Cardiol.* 63, 2960-2984.

Eghbaliferiz, S. and Iranshahi, M. (2016). Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals. *Phytother.Res.* 30, 1379-1391.

Engler, M. B., Engler, M. M., Chen, C. Y., Malloy, M. J., Browne, A., Chiu, E. Y., Kwak, H. K., Milbury, P., Paul, S. M., Blumberg, J., and Mietus-Snyder, M. L. (2004). Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004/06/11, 197-204.

Erba, D., Riso, P., Bordoni, A., Foti, P., Biagi, P. L., and Testolin, G. (2005). Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. *J Nutr Biochem* 2005/03/03, 144-149.

Erhardt, L. (2009). Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 205, 23-32.

Escobedo, L. G. and Zack, M. M. (1996). Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 93, 2033-2036.

Estaquio, C., Kesse-Guyot, E., Deschamps, V., Bertrais, S., Dauchet, L., Galan, P., Hercberg, S., and Castetbon, K. (2009). Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J.Am.Diet.Assoc.* 109, 1031-1041.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M. I., Corella, D., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Ruiz-Gutierrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Basora, J., Munoz, M. A., Sorli, J. V., Martinez, J. A., and Martinez-Gonzalez, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N.Engl.J.Med.* 368, 1279-1290.

Ezzati, M. and Riboli, E. (2013). Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N.Engl.J.Med.* 369, 954-964.

Fabricant, J., Calnek, B. W., Schat, K. A., and Murthy, K. K. (1978). Marek's disease virus-induced tumor transplants: development and rejection in various genetic strains of chickens 1. *Avian Dis.* 22, 646-658.

Fagot-Campagna, A., Romon, I., Fosse, S., and Roudier, C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - synthèse épidémiologique Institut de Veille Sanitaire - Département des maladies chroniques et traumatismes. 2010.



- Farvid, M. S., Ding, M., Pan, A., Sun, Q., Chiuve, S. E., Steffen, L. M., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2014). Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 130, 1568-1578.
- Ferrieres, J., Bongard, V., Dallongeville, J., Arveiler, D., Cottel, D., Haas, B., Wagner, A., Amouyel, P., and Ruidavets, J. B. (2009). Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch.Cardiovasc.Dis.* 102, 293-301.
- Feunekes, G. I., Gortemaker, I. A., Willems, A. A., Lion, R., and Van den Kommer, M. (2008). Front-of-pack nutrition labelling: Testing effectiveness of different nutrition labelling formats front-of-pack in four European countries. *Appetite* 50, 57-70.
- Finucane, M. M., Samet, J. H., and Horton, N. J. (2007). Translational methods in biostatistics: linear mixed effect regression models of alcohol consumption and HIV disease progression over time. *Epidemiol.Perspect.Innov.* 4, 8.
- Ford, E. S., Giles, W. H., and Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287, 356-359.
- Frayn, K. (2005). *Cardiovascular Disease - Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. The Report of a British Nutrition Foundation Task Force.* (Blackwell Publishing: Oxford,UK.)
- Frei, B. and Higdon, J. V. (2003). Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr* 2003/10/02, 3275S-3284S.
- Fuhrman, B. and Aviram, M. (2001a). Anti-atherogenicity of nutritional antioxidants. *IDrugs* 4, 82-92.
- Fuhrman, B. and Aviram, M. (2001b). Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 12, 41-48.
- Fuhrman, B., Volkova, N., Coleman, R., and Aviram, M. (2005). Grape powder polyphenols attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient (E0) mice and reduce macrophage atherogenicity. *J Nutr* 2005/03/30, 722-728.
- Fuhrman, B., Volkova, N., Suraski, A., and Aviram, M. (2001). White wine with red wine-like properties: increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. *J Agric Food Chem* 49, 3164-3168.
- Fukumitsu, S., Aida, K., Ueno, N., Ozawa, S., Takahashi, Y., and Kobori, M. (2008). Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *British Journal of Nutrition* 100, 669-676.
- Fung, T. T., Chiuve, S. E., McCullough, M. L., Rexrode, K. M., Logroscino, G., and Hu, F. B. (2008). Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch.Intern.Med.* 168, 713-720.
- Fung, T. T., Malik, V., Rexrode, K. M., Manson, J. E., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2009a). Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am.J.Clin.Nutr* 89, 1037-1042.
- Fung, T. T., Malik, V., Rexrode, K. M., Manson, J. E., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2009b). Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am.J.Clin.Nutr* 89, 1037-1042.

Furchgott, R. F. and Vanhoutte, P. M. (1989). Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3, 2007-2018.

Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373-376.

Galassi, A., Reynolds, K., and He, J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am.J.Med.* 119, 812-819.

Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., and Montori, V. M. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J.Am.Coll.Cardiol.* 49, 403-414.

Gan, Y., Tong, X., Li, L., Cao, S., Yin, X., Gao, C., Herath, C., Li, W., Jin, Z., Chen, Y., and Lu, Z. (2015). Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int.J.Cardiol.* 183, 129-137.

Ganguly, R. and Pierce, G. N. (2012). Trans fat involvement in cardiovascular disease. *Mol.Nutr.Food Res.* 56, 1090-1096.

Gauthier-Chelle, K., Mennen, L., Arnault, N., Rigalleau, V., Hercberg, S., and Gin, H. (2004). Comparison of the diet of self-declared diabetics with non-diabetic patients in the SU.VI.MAX study: did the diabetics modify their nutritional behavior? *Diabetes Metab* 30, 535-542.

Giampaoli, S., Stamler, J., Donfrancesco, C., Panico, S., Vanuzzo, D., Cesana, G., Mancina, G., Pilotto, L., Mattiello, A., Chiodini, P., and Palmieri, L. (2009). The metabolic syndrome: a critical appraisal based on the CUORE epidemiologic study. *Preventive Medicine* 48, 525-531.

Glaudemans, A. W., Slart, R. H., Bozzao, A., Bonanno, E., Arca, M., Dierckx, R. A., and Signore, A. (2010). Molecular imaging in atherosclerosis  
5. *Eur J Nucl.Med.Mol.Imaging* 37, 2381-2397.

Global BMI Mortality Collaboration, Di, Angelantonio E., Bhupathiraju, ShN, Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., Berrington de, Gonzalez A., Cairns, B. J., Huxley, R., Jackson, ChL, Joshy, G., Lewington, S., Manson, J. E., Murphy, N., Patel, A. V., Samet, J. M., Woodward, M., Zheng, W., Zhou, M., Bansal, N., Barricarte, A., Carter, B., Cerhan, J. R., Smith, G. D., Fang, X., Franco, O. H., Green, J., Halsey, J., Hildebrand, J. S., Jung, K. J., Korda, R. J., McLerran, D. F., Moore, S. C., O'Keefe, L. M., Paige, E., Ramond, A., Reeves, G. K., Rolland, B., Sacerdote, C., Sattar, N., Sofianopoulou, E., Stevens, J., Thun, M., Ueshima, H., Yang, L., Yun, Y. D., Willeit, P., Banks, E., Beral, V., Chen, Zh, Gapstur, S. M., Gunter, M. J., Hartge, P., Jee, S. H., Lam, T. H., Peto, R., Potter, J. D., Willett, W. C., Thompson, S. G., Danesh, J., and Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 388, 776-786.

Goldberg, G. R., Black, A. E., Jebb, S. A., Cole, T. J., Murgatroyd, P. R., Coward, W. A., and Prentice, A. M. (1991). Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *European Journal of Clinical Nutrition* 45, 569-581.

Goncalves, A., Claggett, B., Jhund, P. S., Rosamond, W., Deswal, A., Aguilar, D., Shah, A. M., Cheng, S., and Solomon, S. D. (2015). Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur.Heart J.* 36, 939-945.

- Gordon, D. J. and Rifkind, B. M. (1989). High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N.Engl.J.Med.* 321, 1311-1316.
- Goszcz, K., Duthie, G. G., Stewart, D., Leslie, S. J., and Megson, I. L. (2017). Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? *Br.J.Pharmacol.*
- Grassi, D., Lippi, C., Necozione, S., Desideri, G., and Ferri, C. (2005a). Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005/03/10, 611-614.
- Grassi, D., Necozione, S., Lippi, C., Croce, G., Valeri, L., Pasqualetti, P., Desideri, G., Blumberg, J. B., and Ferri, C. (2005b). Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005/07/20, 398-405.
- Grontved, A. and Hu, F. B. (2011). Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 305, 2448-2455.
- Grosso, G., Stepaniak, U., Topor-Madry, R., Szafraniec, K., and Pajak, A. (2014). Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in the Polish arm of the HAPIEE study. *Nutrition* 30, 1398-1403.
- Grove, K. A. and Lambert, J. D. (2010). Laboratory, epidemiological, and human intervention studies show that tea (*Camellia sinensis*) may be useful in the prevention of obesity. *Journal of Nutrition* 140, 446-453.
- Grundy, S. M. (2006a). Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am.J.Clin.Nutr.* 83, 1248-1251.
- Grundy, S. M. (2006b). Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 29, 1689-1692.
- Grundy, S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 28, 629-636.
- Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith S Jr, and Fuster, V. (1999). Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 100, 1481-1492.
- Grunert, K. G. and Wills, J. M. (2007). A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. *J.Public Health* 15, 385-399.
- Gu, L., Kelm, M. A., Hammerstone, J. F., Beecher, G., Holden, J., Haytowitz, D., Gebhardt, S., and Prior, R. L. (2004). Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr* 2004/02/28, 613-617.
- Guo, X., Tresserra-Rimbau, A., Estruch, R., Martinez-Gonzalez, M. A., Medina-Rejon, A., Castaner, O., Corella, D., Salas-Salvado, J., and Lamuela-Raventos, R. M. (2016). Effects of Polyphenol, Measured by a Biomarker of Total Polyphenols in Urine, on Cardiovascular Risk Factors After a Long-Term Follow-Up in the PREDIMED Study. *Oxid.Med.Cell Longev.* 2016, 2572606.
- Gutterman, D. D. (1999). Adventitia-dependent influences on vascular function. *Am.J.Physiol* 277, H1265-H1272.



- Habauzit, V. and Morand, C. (2012). Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. *Ther.Adv.Chronic.Dis.* 3, 87-106.
- Hagstromer, M., Oja, P., and Sjostrom, M. (2006). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 9, 755-762.
- Hajer, G. R., van Haeften, T. W., and Visseren, F. L. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur.Heart J.* 29, 2959-2971.
- Hakim, A. A., Ross, G. W., Curb, J. D., Rodriguez, B. L., Burchfiel, C. M., Sharp, D. S., Yano, K., and Abbott, R. D. (1998). Coffee consumption in hypertensive men in older middle-age and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 1998/06/23, 487-494.
- Halcox, J. P., Schenke, W. H., Zalos, G., Mincemoyer, R., Prasad, A., Waclawiw, M. A., Nour, K. R., and Quyyumi, A. A. (2002). Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction 92. 2002/08/07, 653-658.
- Hallal, P. C. and Victora, C. G. (2004). Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) 375. *Med.Sci.Sports Exerc.* 36, 556.
- Hankey, G. J. (2012). Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol.* 11, 66-81.
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N.Engl.J Med.* 352, 1685-1695.
- Happonen, P., Voutilainen, S., and Salonen, J. T. (2004). Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Journal of Nutrition* 134, 2381-2386.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'information sur la qualité nutritionnelle des produits alimentaires. 2015. Paris, HCSP. 9-11-2015.  
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=519>
- Hayden, J. M. and Reaven, P. D. (2000). Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr.Opin.Lipidol.* 11, 519-528.
- Hayek, T., Fuhrman, B., Vaya, J., Rosenblat, M., Belinky, P., Coleman, R., Elis, A., and Aviram, M. (1997). Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997/12/31, 2744-2752.
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., and Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships 102. 2003/01/29, 572-584.
- Heiss, C., Kleinbongard, P., Dejam, A., Perre, S., Schroeter, H., Sies, H., and Kelm, M. (2005). Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005/10/04, 1276-1283.
- Henning, S. M., Niu, Y., Lee, N. H., Thames, G. D., Minutti, R. R., Wang, H., Go, V. L., and Heber, D. (2004). Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr* 2004/12/09, 1558-1564.

Hercberg, S. (2005a). *Table de composition SU.VI.MAX des aliments*. Paris: Les éditions INSERM/Economica, 182 pages.

Hercberg, S. (2005). *The history of beta-carotene and cancers: from observational to intervention studies. What lessons can be drawn for future research on polyphenols?* *Am J Clin Nutr* 2005/01/11, 218S-222S.

Hercberg, S. *Propositions pour un nouvel élan de la politique nutritionnelle française de santé publique dans le cadre de la stratégie nationale de santé. 1ère partie : mesures concernant la prévention nutritionnelle*. 2013. Paris. 28-5-2014.

<http://sante.gouv.fr/propositions-pour-un-nouvel-elan-de-la-politique-nutritionnelle-de-sante-publique,14782.html>

Hercberg, S., Castetbon, K., Czernichow, S., Malon, A., Mejean, C., Kesse, E., Touvier, M., and Galan, P. (2010). *The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status*. *BMC.Public Health* 10, 242.

Hercberg, S., Chat-Yung, S., and Chaulia, M. (2008). *The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010*. *Int.J.Public Health* 53, 68-77.

Hercberg, S., Galan, P., Preziosi, P., Bertrais, S., Mennen, L., Malvy, D., Roussel, A. M., Favier, A., and Briancon, S. (2004). *The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals*. *Arch.Intern.Med.* 164, 2335-2342.

Hercberg, S., Galan, P., Preziosi, P., Roussel, A. M., Arnaud, J., Richard, M. J., Malvy, D., Paul-Dauphin, A., Briancon, S., and Favier, A. (1998a). *Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers*. *SUPplementation en Vitamines et Mineraux AntioXydants Study*. *Int.J Vitam.Nutr Res.* 68, 3-20.

Hercberg, S., Preziosi, P., Briancon, S., Galan, P., Triol, I., Malvy, D., Roussel, A. M., and Favier, A. (1998b). *A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study--design, methods, and participant characteristics*. *SUPplementation en Vitamines et Mineraux AntioXydants*. *Control Clin Trials* 19, 336-351.

Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., and Kromhout, D. (1993). *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study*. *Lancet* 1993/10/23, 1007-1011.

Hertog, M. G., Feskens, E. J., and Kromhout, D. (1997). *Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk*. *Lancet* 349, 699.

His, M., Zelek, L., Deschasaux, M., Pouchieu, C., Kesse-Guyot, E., Hercberg, S., Galan, P., Latino-Martel, P., Blacher, J., and Touvier, M. (2014). *Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk*. *Eur J Epidemiol* 29, 119-132.

Hodgson, J. M., Burke, V., Beilin, L. J., Croft, K. D., and Puddey, I. B. (2003). *Can black tea influence plasma total homocysteine concentrations?* *Am.J.Clin.Nutr.* 77, 907-911.

Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Burke, V., and Croft, K. D. (2006). *Is reversal of endothelial dysfunction by tea related to flavonoid metabolism?* *Br J Nutr* 2006/01/31, 14-17.

Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Croft, K. D., Burke, V., Mori, T. A., Caccetta, R. A., and Beilin, L. J. (2000). Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 2000/05/09, 1103-1107.

Hollman, P. C., Cassidy, A., Comte, B., Heinonen, M., Richelle, M., Richling, E., Serafini, M., Scalbert, A., Sies, H., and Vidry, S. (2011). The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *Journal of Nutrition* 141, 989S-1009S.

Hollman, P. C., Geelen, A., and Kromhout, D. (2010). Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *Journal of Nutrition* 140, 600-604.

Hollman, P. C. and Katan, M. B. (1999). Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res* 2000/02/29, S75-S80.

Holt, R. R., Schramm, D. D., Keen, C. L., Lazarus, S. A., and Schmitz, H. H. (2002). Chocolate consumption and platelet function. *JAMA* 2002/05/01, 2212-2213.

Hooper, L., Kay, C., Abdelhamid, A., Kroon, P. A., Cohn, J. S., Rimm, E. B., and Cassidy, A. (2012). Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am.J.Clin.Nutr.* 95, 740-751.

Hooper, L., Kroon, P. A., Rimm, E. B., Cohn, J. S., Harvey, I., Le Cornu, K. A., Ryder, J. J., Hall, W. L., and Cassidy, A. (2008). Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am.J.Clin.Nutr.* 88, 38-50.

Hooper, L., Summerbell, C. D., Thompson, R., Sills, D., Roberts, F. G., Moore, H., and Davey, Smith G. (2011a). Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD002137.

Howard, B. V., Van, Horn L., Hsia, J., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Wassertheil-Smoller, S., Kuller, L. H., LaCroix, A. Z., Langer, R. D., Lasser, N. L., Lewis, C. E., Limacher, M. C., Margolis, K. L., Mysiw, W. J., Ockene, J. K., Parker, L. M., Perri, M. G., Phillips, L., Prentice, R. L., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G. E., Schatz, I. J., Snetselaar, L. G., Stevens, V. J., Tinker, L. F., Trevisan, M., Vitolins, M. Z., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H. R., Brunner, R. L., Brzyski, R. G., Caan, B., Chlebowski, R. T., Gass, M., Granek, I., Greenland, P., Hays, J., Heber, D., Heiss, G., Hendrix, S. L., Hubbell, F. A., Johnson, K. C., and Kotchen, J. M. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 295, 655-666.

HSCP. Santé en France: Problèmes et politiques. Haut Conseil de la Santé Publique.Paris : La Documentation française, collection Avis et Rapport, mars 2015, 176 pages. 2015.

Hu, D., Huang, J., Wang, Y., Zhang, D., and Qu, Y. (2014a). Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* 24, 460-469.

Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr.Opin.Lipidol.* 13, 3-9.

Hu, F. B., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., and Rimm, E. B. (2001). Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch.Intern.Med.* 161, 1542-1548.

Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., and Manson, J. E. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 289, 1785-1791.

Huerta, J. M., Tormo, M. J., Chirlaque, M. D., Gavrila, D., Amiano, P., Arriola, L., Ardanaz, E., Rodriguez, L., Sanchez, M. J., Mendez, M., Salmeron, D., Barricarte, A., Burgui, R., Dorronsoro, M., Larranaga, N., Molina-Montes, E., Moreno-Iribas, C., Quiros, J. R., Toledo, E., Travier, N., Gonzalez, C. A., and Navarro, C. (2013). Risk of type 2 diabetes according to traditional and emerging anthropometric indices in Spain, a Mediterranean country with high prevalence of obesity: results from a large-scale prospective cohort study. *BMC.Endocr.Disord.* 13, 7.

Hughes, L. A., Arts, I. C., Ambergen, T., Brants, H. A., Dagnelie, P. C., Goldbohm, R. A., van den Brandt, P. A., and Weijenberg, M. P. (2008). Higher dietary flavone, flavonol, and catechin intakes are associated with less of an increase in BMI over time in women: a longitudinal analysis from the Netherlands Cohort Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 88, 1341-1352.

Huijbregts, P., de Vegt F., Feskens, E., Bowles C., and Kromhout, D. (1997a). Dietary patterns and mortality in an elderly population in the Netherlands. A comparison between cluster analysis and the healthy diet indicator. In 'Dietary patterns and health in the elderly.' (Ed. P. Huijbregts.) pp. 33-42. (Wageningen University;The Netherlands.

Huijbregts, P., Feskens, E., Rasanen, L., Fidanza, F., Nissinen, A., Menotti, A., and Kromhout, D. (1997b). Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 315, 13-17.

Huxley, R. R. and Woodward, M. (2011). Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 378, 1297-1305.

Hvidtfeldt, U. A., Tolstrup, J. S., Jakobsen, M. U., Heitmann, B. L., Gronbaek, M., O'Reilly, E., Balter, K., Goldbourt, U., Hallmans, G., Knekt, P., Liu, S., Pereira, M., Pietinen, P., Spiegelman, D., Stevens, J., Virtamo, J., Willett, W. C., Rimm, E. B., and Ascherio, A. (2010). Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation* 121, 1589-1597.

Ignarro, L. J. (1990). Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide  
12. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 30, 535-560.

Ikeda, I., Hamamoto, R., Uzu, K., Imaizumi, K., Nagao, K., Yanagita, T., Suzuki, Y., Kobayashi, M., and Kakuda, T. (2005). Dietary gallate esters of tea catechins reduce deposition of visceral fat, hepatic triacylglycerol, and activities of hepatic enzymes related to fatty acid synthesis in rats. *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 69, 1049-1053.

INSEE. Definition. INSEE . 2016.

<http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/default.asp?page=recensements.htm> (accessed 21 september 2016)

International, Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome.* 2006. Brussels, Belgium, IDF Communications.

IPAQ Group. *Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).* 2005.  
[www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se)

Ishikawa, T., Suzukawa, M., Ito, T., Yoshida, H., Ayaori, M., Nishiwaki, M., Yonemura, A., Hara, Y., and Nakamura, H. (1997). Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr* 1997/08/01, 261-266.

Ivey, K. L., Hodgson, J. M., Croft, K. D., Lewis, J. R., and Prince, R. L. (2015). Flavonoid intake and all-cause mortality. *Am.J.Clin.Nutr.* 101, 1012-1020.

Jacobs, D. R., Jr., Gross, M. D., and Tapsell, L. C. (2009). Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am.J.Clin.Nutr.* 89, 1543S-1548S.

Jacobs, D. R., Jr. and Tapsell, L. C. (2007). Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr.Rev.* 65, 439-450.

Jacques, P. F., Cassidy, A., Rogers, G., Peterson, J. J., and Dwyer, J. T. (2015). Dietary flavonoid intakes and CVD incidence in the Framingham Offspring Cohort. *British Journal of Nutrition* 114, 1496-1503.

Jakobsen, M. U., O'Reilly, E. J., Heitmann, B. L., Pereira, M. A., Balter, K., Fraser, G. E., Goldbourt, U., Hallmans, G., Knekt, P., Liu, S., Pietinen, P., Spiegelman, D., Stevens, J., Virtamo, J., Willett, W. C., and Ascherio, A. (2009). Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am.J.Clin.Nutr.* 89, 1425-1432.

Johnson, H. M., Olson, A. G., LaMantia, J. N., Kind, A. J., Pandhi, N., Mendonca, E. A., Craven, M., and Smith, M. A. (2015). Documented lifestyle education among young adults with incident hypertension. *J.Gen.Intern.Med.* 30, 556-564.

Julia, C., Ducrot, P., Lassale, C., Fezeu, L., Mejean, C., Peneau, S., Touvier, M., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2015a). Prospective associations between a dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system and 13-year weight gain in the SU.VI.MAX cohort. *Preventive Medicine*.

Julia, C., Ducrot, P., Peneau, S., Deschamps, V., Mejean, C., Fezeu, L., Touvier, M., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2015b). Discriminating nutritional quality of foods using the 5-Color nutrition label in the French food market: consistency with nutritional recommendations. *Nutr.J.* 14, 100.

Julia, C., Fezeu, L. K., Ducrot, P., Mejean, C., Peneau, S., Touvier, M., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2015c). The Nutrient Profile of Foods Consumed Using the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System Is Associated with Metabolic Syndrome in the SU.VI.MAX Cohort. *Journal of Nutrition* 145, 2355-2361.

Julia, C., Kesse-Guyot, E., Ducrot, P., Peneau, S., Touvier, M., Mejean, C., and Hercberg, S. (2015d). Performance of a five category front-of-pack labelling system - the 5-colour nutrition label - to differentiate nutritional quality of breakfast cereals in France. *BMC.Public Health* 15, 179.

Julia, C., Mejean, C., Touvier, M., Peneau, S., Lassale, C., Ducrot, P., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2015e). Validation of the FSA nutrient profiling system dietary index in French adults-findings from SUVIMAX study. *Eur.J.Nutr.*

Julia, C., Péneau, S., Ducrot, P., Deschamps, V., Méjean, C., Touvier, M., Fezeu, L., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2015h). Application aux produits disponibles sur le marché français du profil nutritionnel associé au système 5-Couleurs (5-C): cohérence avec les repères de consommation du PNNS. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50, 189-201.



Julia, C., Touvier, M., Lassale, C., Fezeu, L., Galan, P., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2016). Cluster analysis of polyphenol intake in a French middle-aged population (aged 35-64 years)  
1. *J Nutr Sci.* 5, e28.

Julia, Chantal, Kesse-Guyot, Emmanuelle, Touvier, Mathilde, Mejean, Caroline, Fezeu, Leopold, and Hercberg, Serge (2014d). Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. *The British journal of nutrition* 112, 1699-1705.

Jun, S., Shin, S., and Joung, H. (2016). Estimation of dietary flavonoid intake and major food sources of Korean adults. *British Journal of Nutrition* 115, 480-489.

Kamada, C., da Silva, E. L., Ohnishi-Kameyama, M., Moon, J. H., and Terao, J. (2005). Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res* 2005/03/15, 185-194.

Kanter, J. E., Averill, M. M., LeBoeuf, R. C., and Bornfeldt, K. E. (2008). Diabetes-accelerated atherosclerosis and inflammation. *Circ.Res.* 103, e116-e117.

Kanter, J. E. and Bornfeldt, K. E. (2016). Impact of Diabetes Mellitus. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 36, 1049-1053.

Kanter, J. E., Kramer, F., Barnhart, S., Averill, M. M., Vivekanandan-Giri, A., Vickery, T., Li, L. O., Becker, L., Yuan, W., Chait, A., Braun, K. R., Potter-Perigo, S., Sanda, S., Wight, T. N., Pennathur, S., Serhan, C. N., Heinecke, J. W., Coleman, R. A., and Bornfeldt, K. E. (2012). Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 109, E715-E724.

Karatzis, K., Papamichael, C., Aznaouridis, K., Karatzis, E., Lekakis, J., Matsouka, C., Boskou, G., Chiou, A., Sitara, M., Feliou, G., Kontoyiannis, D., Zampelas, A., and Mavrikakis, M. (2004). Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2004/12/09, 485-490.

Katz, D. L., Njike, V. Y., Faridi, Z., Rhee, L. Q., Reeves, R. S., Jenkins, D. J., and Ayoob, K. T. (2009). The stratification of foods on the basis of overall nutritional quality: the overall nutritional quality index. *Am.J.Health Promot.* 24, 133-143.

Katz, D. L., Njike, V. Y., Rhee, L. Q., Reingold, A., and Ayoob, K. T. (2010a). Performance characteristics of NuVal and the Overall Nutritional Quality Index (ONQI). *Am.J.Clin.Nutr* 91, 1102S-1108S.

Kay, C. D., Hooper, L., Kroon, P. A., Rimm, E. B., and Cassidy, A. (2012). Relative impact of flavonoid composition, dose and structure on vascular function: a systematic review of randomised controlled trials of flavonoid-rich food products. *Mol.Nutr.Food Res.* 56, 1605-1616.

Keen, C. L., Holt, R. R., Oteiza, P. I., Fraga, C. G., and Schmitz, H. H. (2005). Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am.J.Clin.Nutr.* 81, 298S-303S.

Keihani, S., Hosseinpanah, F., Barzin, M., Serahati, S., Doustmohamadian, S., and Azizi, F. (2015). Abdominal obesity phenotypes and risk of cardiovascular disease in a decade of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis* 238, 256-263.

Kelly, P. J., Albers, G. W., Chatzikonstantinou, A., De Marchis, G. M., Ferrari, J., George, P., Katan, M., Knoflach, M., Kim, J. S., Li, L., Lee, E. J., Olivot, J. M., Purroy, F., Raposo, N., Rothwell, P. M., Sharma, V. K., Song, B., Tsigoulis, G., Walsh, C., Xu, Y., and Merwick, A. (2016). Validation and comparison of

*imaging-based scores for prediction of early stroke risk after transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual-patient data from cohort studies. Lancet Neurol. 15, 1238-1247.*

Kennedy, E. T., Ohls, J., Carlson, S., and Fleming, K. (1995). *The Healthy Eating Index: design and applications. J.Am.Diet.Assoc. 95, 1103-1108.*

Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., Fang, M. C., Fisher, M., Furie, K. L., Heck, D. V., Johnston, S. C., Kasner, S. E., Kittner, S. J., Mitchell, P. H., Rich, M. W., Richardson, D., Schwamm, L. H., and Wilson, J. A. (2014). *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 45, 2160-2236.*

Kesse-Guyot, E., Ahluwalia, N., Lassale, C., Hercberg, S., Fezeu, L., and Lairon, D. (2013). *Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. Nutr.Metab Cardiovasc.Dis. 23, 677-683.*

Kesse-Guyot, E., Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Touvier, M., Neufcourt, L., Shivappa, N., Hebert, J. R., Wirth, M. D., Hercberg, S., Galan, P., and Julia, C. (2016). *Long-term association between the dietary inflammatory index and cognitive functioning: findings from the SU.VI.MAX study. Eur J Nutr.*

Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Andreeva, V. A., Touvier, M., Scalbert, A., Hercberg, S., and Galan, P. (2012). *Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. Journal of Nutrition 142, 76-83.*

Kesse-Guyot, E., Touvier, M., Henegar, A., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., and Castetbon, K. (2011a). *Higher adherence to French dietary guidelines and chronic diseases in the prospective SU.VI.MAX cohort. Eur.J.Clin.Nutr 65, 887-894.*

Khare, S. (2016). *Risk factors of transient ischemic attack: An overview. J Midlife.Health 7, 2-7.*  
Kim, A. S. (2016). *Stroke risk prediction after transient ischaemic attack. Lancet Neurol. 15, 1199-1200.*

Kim, M. Y., Lim, J. H., Youn, H. H., Hong, Y. A., Yang, K. S., Park, H. S., Chung, S., Ko, S. H., Shin, S. J., Choi, B. S., Kim, H. W., Kim, Y. S., Lee, J. H., Chang, Y. S., and Park, C. W. (2013). *Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in db/db mice. Diabetologia 56, 204-217.*

Kim, S. J., Park, Y. G., Kim, J. H., Han, Y. K., Cho, H. K., and Bang, O. Y. (2012). *Plasma fasting and nonfasting triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol in atherosclerotic stroke: different profiles according to low-density lipoprotein cholesterol. Atherosclerosis 223, 463-467.*

Kim, Y. and Je, Y. (2016). *Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. Arch.Cardiovasc.Dis. 109, 39-54.*

Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliovaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., and Aromaa, A. (2002). *Flavonoid intake and risk of chronic diseases. Am.J.Clin.Nutr. 76, 560-568.*

Kodama, S., Horikawa, C., Fujihara, K., Heianza, Y., Hirasawa, R., Yachi, Y., Sugawara, A., Tanaka, S., Shimano, H., Iida, K. T., Saito, K., and Sone, H. (2012). *Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. Am.J.Epidemiol. 176, 959-969.*

Kono, S., Shinchu, K., Wakabayashi, K., Honjo, S., Todoroki, I., Sakurai, Y., Imanishi, K., Nishikawa, H., Ogawa, S., and Katsurada, M. (1996). Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. *J.Epidemiol.* 6, 128-133.

Kreydiyyeh, S. I., Abdel-Hasan, Baydoun E., and Churukian, Z. M. (1994). Tea extract inhibits intestinal absorption of glucose and sodium in rats  
39. *Comp Biochem.Physiol C.Pharmacol.Toxicol.Endocrinol.* 108, 359-365.

Kroon, P. A., Clifford, M. N., Crozier, A., Day, A. J., Donovan, J. L., Manach, C., and Williamson, G. (2004). How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? *Am.J.Clin.Nutr.* 80, 15-21.

Kuhnau, J. (1976). The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 24, 117-191.

Kurosawa, T., Itoh, F., Nozaki, A., Nakano, Y., Katsuda, S., Osakabe, N., Tsubone, H., Kondo, K., and Itakura, H. (2005). Suppressive effects of cacao liquor polyphenols (CLP) on LDL oxidation and the development of atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 2005/03/22, 237-246.

Lachman, S., Peters, R. J., Lentjes, M. A., Mulligan, A. A., Luben, R. N., Wareham, N. J., Khaw, K. T., and Boekholdt, S. M. (2015). Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur.J.Prev.Cardiol.*

Lagiou, P., Samoli, E., Lagiou, A., Tzonou, A., Kalandidi, A., Peterson, J., Dwyer, J., and Trichopoulos, D. (2004). Intake of specific flavonoid classes and coronary heart disease--a case-control study in Greece. *Eur J Clin Nutr* 58, 1643-1648.

Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., and Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288, 2709-2716.

Larsson, S. C., Orsini, N., and Wolk, A. (2012). Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur.J.Epidemiol.* 27, 895-901.

Lassale, C. Étude des relations entre les comportements alimentaires décrits par des scores de qualité de l'alimentation et les facteurs de risque cardiovasculaire. Université Paris 13. Thèse de Biologie, Santé publique, sous la direction de Serge Hercberg. 15-9-2016.  
<http://www.theses.fr/2013PA132016>

Lassale, C., Castetbon, K., Laporte, F., Camilleri, G. M., Deschamps, V., Vernay, M., Faure, P., Hercberg, S., Galan, P., and Kesse-Guyot, E. (2015). Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *British Journal of Nutrition* 113, 953-962.

Lassale, C., Castetbon, K., Laporte, F., Deschamps, V., Vernay, M., Camilleri, G. M., Faure, P., Hercberg, S., Galan, P., and Kesse-Guyot, E. (2016). Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J.Acad.Nutr.Diet.* 116, 427-438.

Lassale, C., Peneau, S., Touvier, M., Julia, C., Galan, P., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2013). Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J.Med.Internet.Res.* 15, e152.



- Latino-Martel, P., Cottet, V., Druesne-Pecollo, N., Pierre, F. H., Touillaud, M., Touvier, M., Vasson, M. P., Deschasaux, M., Le, Merdy J., Barrandon, E., and Ancellin, R. (2016). Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: A review of the evidence. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 99, 308-323.
- Le Moullec, N., Deheeger, M., Preziosi, P., Monteiro, P., Valeix, P., Rolland-Cachera, M. F., Potier de Courcy, G., Christides, J. P., Cherouvrier, F., Galan, P., and Hercberg, S. (1996). Validation of the photo manual used for the collection of dietary data in the SU.VI.MAX. study. *Cahier de Nutrition et Di,t,tique.*
- Leenen, R., Roodenburg, A. J., Tijburg, L. B., and Wiseman, S. A. (2000). A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. *Eur J Clin Nutr* 2000/03/01, 87-92.
- Lekakis, J., Rallidis, L. S., Andreadou, I., Vamvakou, G., Kazantzoglou, G., Magiatis, P., Skaltsounis, A. L., and Kremastinos, D. T. (2005). Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005/12/02, 596-600.
- Lelong, H., Blacher, J., Menai, M., Galan, P., Fezeu, L., Hercberg, S., and Kesse-Guyot, E. (2016). Association Between Blood Pressure and Adherence to French Dietary Guidelines. *Am.J.Hypertens.* 29, 948-958.
- Lelong, H., Galan, P., Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Hercberg, S., and Blacher, J. (2015). Relationship between nutrition and blood pressure: a cross-sectional analysis from the NutriNet-Sante Study, a French web-based cohort study. *Am.J.Hypertens.* 28, 362-371.
- Leong, D. P., Smyth, A., Teo, K. K., McKee, M., Rangarajan, S., Pais, P., Liu, L., Anand, S. S., and Yusuf, S. (2014). Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation* 130, 390-398.
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., and Collins, R. (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370, 1829-1839.
- Li, X. Y., Cai, X. L., Bian, P. D., and Hu, L. R. (2012). High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS.Neurosci.Ther.* 18, 691-701.
- Libby, P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104, 365-372.
- Libby, P., Ridker, P. M., and Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473, 317-325.
- Lichtenstein, A. H., Carson, J. S., Johnson, R. K., Kris-Etherton, P. M., Pappas, A., Rupp, L., Stitzel, K. F., Vafiadis, D. K., and Fulgoni, V. L., III (2014). Food-intake patterns assessed by using front-of-pack labeling program criteria associated with better diet quality and lower cardiometabolic risk. *Am.J.Clin.Nutr* 99, 454-462.
- Liese, A. D., Bortsov, A., Gunther, A. L., Dabelea, D., Reynolds, K., Standiford, D. A., Liu, L., Williams, D. E., Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R. B., Jr., Bell, R., and Marcovina, S. (2011). Association of DASH Diet With Cardiovascular Risk Factors in Youth With Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Circulation* 123, 1410-1417.

- Liese, A. D., Nichols, M., Sun, X., D'Agostino, R. B., Jr., and Haffner, S. M. (2009). Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 32, 1434-1436.
- Lilja, J. J., Backman, J. T., and Neuvonen, P. J. (2005a). Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin in healthy subjects 174. 2005/04/02, 433-439.
- Lilja, J. J., Kivisto, K. T., Backman, J. T., and Neuvonen, P. J. (2000). Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life 175. 2000/09/29, 411-415.
- Lilja, J. J., Laitinen, K., and Neuvonen, P. J. (2005b). Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine 176. 2005/08/27, 337-341.
- Lilja, J. J., Neuvonen, M., and Neuvonen, P. J. (2004). Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin 177. 2004/06/23, 56-60.
- Lilja, J. J., Raaska, K., and Neuvonen, P. J. (2005). Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol 179. 2005/11/25, 659-663.
- Liu, X. M., Liu, Y. J., Huang, Y., Yu, H. J., Yuan, S., Tang, B. W., Wang, P. G., and He, Q. Q. (2017). Dietary total flavonoids intake and risk of mortality from all causes and cardiovascular disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol.Nutr.Food Res.*
- Lopez-Garcia, E., van Dam, R. M., Willett, W. C., Rimm, E. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Rexrode, K. M., and Hu, F. B. (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 113, 2045-2053.
- Ludwig, D. S. (2002). The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 287, 2414-2423.
- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature* 407, 233-241.
- Ma, Y., Hebert, J. R., Li, W., Bertone-Johnson, E. R., Olendzki, B., Pagoto, S. L., Tinker, L., Rosal, M. C., Ockene, I. S., Ockene, J. K., Griffith, J. A., and Liu, S. (2008a). Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 24, 941-949.
- Ma, Y., Li, W., Olendzki, B. C., Pagoto, S. L., Merriam, P. A., Chiriboga, D. E., Griffith, J. A., Bodenlos, J., Wang, Y., and Ockene, I. S. (2008b). Dietary quality 1 year after diagnosis of coronary heart disease. *J.Am.Diet.Assoc.* 108, 240-246.
- Ma, Y., Olendzki, B. C., Pagoto, S. L., Merriam, P. A., and Ockene, I. S. (2010). What are patients actually eating: the dietary practices of cardiovascular disease patients. *Curr.Opin.Cardiol.* 25, 518-521.
- Mahe, G., Ronziere, T., Laviolle, B., Golfier, V., Cochery, T., De Bray, J. M., and Paillard, F. (2010). An unfavorable dietary pattern is associated with symptomatic ischemic stroke and carotid atherosclerosis. *J.Vasc.Surg.* 52, 62-68.
- Malik, V. S., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2013). Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat.Rev.Endocrinol.* 9, 13-27.

Manach, C., Mazur, A., and Scalbert, A. (2005a). Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr.Opin.Lipidol.* 16, 77-84.

Manach, C., Milenkovic, D., Van de Wiele, T., Rodriguez-Mateos, A., de Roos B., Garcia-Conesa, M. T., Landberg, R., Gibney, E. R., Heinonen, M., Tomas-Barberan, F., and Morand, C. (2016). Addressing the inter-individual variation in response to consumption of plant food bioactives - towards a better understanding of their role in healthy ageing and cardiometabolic risk reduction. *Mol.Nutr.Food Res.*

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., and Jimenez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am.J.Clin.Nutr.* 79, 727-747.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., and Remesy, C. (2005b). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am.J.Clin.Nutr.* 81, 230S-242S.

Mathur, S., Devaraj, S., Grundy, S. M., and Jialal, I. (2002). Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *J Nutr* 2002/12/07, 3663-3667.

McAnlis, G. T., McEneny, J., Pearce, J., and Young, I. S. (1998). Black tea consumption does not protect low density lipoprotein from oxidative modification. *Eur J Clin Nutr* 1998/04/16, 202-206.

McAnlis, G. T., McEneny, J., Pearce, J., and Young, I. S. (1999). Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr* 1999/04/01, 92-96.

McCullough, M. L., Feskanich, D., Rimm, E. B., Giovannucci, E. L., Ascherio, A., Variyam, J. N., Spiegelman, D., Stampfer, M. J., and Willett, W. C. (2000a). Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am.J.Clin.Nutr.* 72, 1223-1231.

McCullough, M. L., Feskanich, D., Stampfer, M. J., Giovannucci, E. L., Rimm, E. B., Hu, F. B., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Colditz, G. A., and Willett, W. C. (2002). Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am.J.Clin.Nutr* 76, 1261-1271.

McCullough, M. L., Feskanich, D., Stampfer, M. J., Rosner, B. A., Hu, F. B., Hunter, D. J., Variyam, J. N., Colditz, G. A., and Willett, W. C. (2000c). Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am.J.Clin.Nutr* 72, 1214-1222.

McCullough, M. L., Peterson, J. J., Patel, R., Jacques, P. F., Shah, R., and Dwyer, J. T. (2012). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am.J.Clin.Nutr.* 95, 454-464.

McEvoy, J. W., Blaha, M. J., DeFilippis, A. P., Lima, J. A., Bluemke, D. A., Hundley, W. G., Min, J. K., Shaw, L. J., Lloyd-Jones, D. M., Barr, R. G., Budoff, M. J., Blumenthal, R. S., and Nasir, K. (2015). Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 35, 700-709.

McGeoch, S. C., Holtrop, G., Fyfe, C., Loble, G. E., Pearson, D. W., Abraham, P., Megson, I. L., Macrury, S. M., and Johnstone, A. M. (2011). Food intake and dietary glycaemic index in free-living adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Nutrients.* 3, 683-693.

Medina-Remon, A., Barrionuevo-Gonzalez, A., Zamora-Ros, R., Andres-Lacueva, C., Estruch, R., Martinez-Gonzalez, M. A., Diez-Espino, J., and Lamuela-Raventos, R. M. (2009). Rapid Folin-Ciocalteu

method using microtiter 96-well plate cartridges for solid phase extraction to assess urinary total phenolic compounds, as a biomarker of total polyphenols intake. *Anal.Chim.Acta* 634, 54-60.

Mellen, P. B., Walsh, T. F., and Herrington, D. M. (2008). Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* 18, 283-290.

Menai, M., Charreire, H., Kesse-Guyot, E., Andreeva, V. A., Hercberg, S., Galan, P., Oppert, J. M., and Fezeu, L. K. (2016). Determining the association between types of sedentary behaviours and cardiometabolic risk factors: A 6-year longitudinal study of French adults. *Diabetes Metab* 42, 112-121.

Meneton, P., Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Galan, P., Hercberg, S., and Menard, J. (2013). Distinctive unhealthy eating pattern in free-living middle-aged hypertensives when compared with dyslipidemic or overweight patients. *J.Hypertens.* 31, 1554-1563.

Mennen, L. I., de Courcy, G. P., Guillard, J. C., Ducros, V., Bertrais, S., Nicolas, J. P., Maurel, M., Zarebska, M., Favier, A., Franchisseur, C., Hercberg, S., and Galan, P. (2002). Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study 201. 76, 1279-1289.

Mente, A., de Koning L., Shannon, H. S., and Anand, S. S. (2009). A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch.Intern.Med.* 169, 659-669.

Messner, B. and Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 34, 509-515.

Mila-Villaruel, R., Bach-Faig, A., Puig, J., Puchal, A., Farran, A., Serra-Majem, L., and Carrasco, J. L. (2011). Comparison and evaluation of the reliability of indexes of adherence to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 14, 2338-2345.

Milenkovic, D., Jude, B., and Morand, C. (2013). miRNA as molecular target of polyphenols underlying their biological effects. *Free Radic.Biol.Med.* 64, 40-51.

Miller, M., Stone, N. J., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., Goldberg, A. C., Howard, W. J., Jacobson, M. S., Kris-Etherton, P. M., Lennie, T. A., Levi, M., Mazzone, T., and Pennathur, S. (2011). Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123, 2292-2333.

Mink, P. J., Scrafford, C. G., Barraj, L. M., Harnack, L., Hong, C. P., Nettleton, J. A., and Jacobs, D. R., Jr. (2007). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* 85, 895-909.

Miranda, A. M., Steluti, J., Fisberg, R. M., and Marchioni, D. M. (2016). Dietary intake and food contributors of polyphenols in adults and elderly adults of Sao Paulo: a population-based study. *British Journal of Nutrition* 115, 1061-1070.

Mirrahimi, A., Chiavaroli, L., Srichaikul, K., Augustin, L. S., Sievenpiper, J. L., Kendall, C. W., and Jenkins, D. J. (2014). The role of glycemic index and glycemic load in cardiovascular disease and its risk factors: a review of the recent literature. *Curr.Atheroscler.Rep.* 16, 381.

Modun, D., Music, I., Katalinic, V., Dujic, Z., and Boban, M. (2006). Glycerol and ethanol in red wine are responsible for urate-related increases in plasma antioxidant capacity. *Clin Chem* 2006/04/06, 785-787.

Moeller, S. M., Reedy, J., Millen, A. E., Dixon, L. B., Newby, P. K., Tucker, K. L., Krebs-Smith, S. M., and Guenther, P. M. (2007). Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J.Am.Diet.Assoc.* 107, 1233-1239.

Molina-Montes, E., Sanchez, M. J., Zamora-Ros, R., Bueno-de-Mesquita, H. B., Wark, P. A., Obon-Santacana, M., Kuhn, T., Katzke, V., Travis, R. C., Ye, W., Sund, M., Naccarati, A., Mattiello, A., Krogh, V., Martorana, C., Masala, G., Amiano, P., Huerta, J. M., Barricarte, A., Quiros, J. R., Weiderpass, E., Angell, Asli L., Skeie, G., Ericson, U., Sonestedt, E., Peeters, P. H., Romieu, I., Scalbert, A., Overvad, K., Clemens, M., Boeing, H., Trichopoulou, A., Peppas, E., Vidalis, P., Khaw, K. T., Wareham, N., Olsen, A., Tjonneland, A., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Cross, A. J., Lu, Y., Riboli, E., and Duell, E. J. (2016). Flavonoid and lignan intake and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int.J.Cancer* 139, 1480-1492.

Moncada, S. and Higgs, E. A. (2006). Nitric oxide and the vascular endothelium. *Handb.Exp.Pharmacol.* 213-254.

Morton, S., Saydah, S., and Cleary, S. D. (2012). Consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet among adults with diabetes. *J.Acad.Nutr.Diet.* 112, 1798-1805.

Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L., and Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 56, 1113-1132.

Movva, R. and Figueredo, V. M. (2013). Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int.J.Cardiol.* 164, 267-276.

Mozaffarian, D. (2016). Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 133, 187-225.

Mozaffarian, D., Appel, L. J., and Van, Horn L. (2011). Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 123, 2870-2891.

Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de, Ferranti S., Despres, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., III, Moy, C. S., Muntner, P., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Rodriguez, C. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Willey, J. Z., Woo, D., Yeh, R. W., and Turner, M. B. (2015). Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation* 131, e29-e322.

Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., and Willett, W. C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* 354, 1601-1613.

Mozaffarian, D., Micha, R., and Wallace, S. (2010). Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS.Med.* 7, e1000252.

Mulvany, M. J. and Aalkjaer, C. (1990). Structure and function of small arteries. *Physiol Rev.* 70, 921-961.

Munoz-Pareja, M., Leon-Munoz, L. M., Guallar-Castillon, P., Graciani, A., Lopez-Garcia, E., Banegas, J. R., and Rodriguez-Artalejo, F. (2012). The diet of diabetic patients in Spain in 2008-2010: accordance with the main dietary recommendations--a cross-sectional study. *PLoS.One.* 7, e39454.



Murphy, K. J., Chronopoulos, A. K., Singh, I., Francis, M. A., Moriarty, H., Pike, M. J., Turner, A. H., Mann, N. J., and Sinclair, A. J. (2003). Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003/06/07, 1466-1473.

Mursu, J., Voutilainen, S., Nurmi, T., Tuomainen, T. P., Kurl, S., and Salonen, J. T. (2008). Flavonoid intake and the risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *British Journal of Nutrition* 100, 890-895.

Myers, M. G. and Basinski, A. (1992). Coffee and coronary heart disease. *Arch.Intern.Med.* 152, 1767-1772.

Naissides, M., Pal, S., Mamo, J. C., James, A. P., and Dhaliwal, S. (2006). The effect of chronic consumption of red wine polyphenols on vascular function in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2006/02/03, 740-745.

Nakamura, K., Barzi, F., Huxley, R., Lam, T. H., Suh, I., Woo, J., Kim, H. C., Feigin, V. L., Gu, D., and Woodward, M. (2009). Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? *Heart* 95, 909-916.

Nakanishi, R., Berman, D. S., Budoff, M. J., Gransar, H., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Andreini, D., Cademartiri, F., Callister, T. Q., Chang, H. J., Cheng, V. Y., Chinnaiyan, K., Chow, B. J., Cury, R., Delago, A., Hadamitzky, M., Hausleiter, J., Feuchtner, G., Kim, Y. J., Kaufmann, P. A., Leipsic, J., Lin, F. Y., Maffei, E., Pontone, G., Raff, G., Shaw, L. J., Villines, T. C., Dunning, A., and Min, J. K. (2015). Current but not past smoking increases the risk of cardiac events: insights from coronary computed tomographic angiography. *Eur.Heart J.*

Napoli, C., Lerman, L. O., de Nigris F., Gossel, M., Balestrieri, M. L., and Lerman, A. (2006). Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation* 114, 2517-2527.

Nascimento-Souza, M. A., de Paiva, P. G., Perez-Jimenez, J., do Carmo Castro, Franceschini S., and Ribeiro, A. Q. (2016). Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in elderly of Vicosa, Brazil: a population-based study. *European Journal of Nutrition.*

Natella, F., Nardini, M., Giannetti, I., Dattilo, C., and Scaccini, C. (2002). Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem* 50, 6211-6216.

NCD Risk Factor Collaboration (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387, 1513-1530.

NCEP (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486-2497.

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Final Report. 02-5215. 2002. NIH Publication.

Neuhouser, M. L., Miller, D. L., Kristal, A. R., Barnett, M. J., and Cheskin, L. J. (2002). Diet and exercise habits of patients with diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease or hypertension. *J.Am.Coll.Nutr.* 21, 394-401.

Neveu, V., Perez-Jimenez, J., Vos, F., Crespy, V., du, Chaffaut L., Mennen, L., Knox, C., Eisner, R., Cruz, J., Wishart, D., and Scalbert, A. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database.(Oxford)* 2010, bap024.

Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., and Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 35, 2950-2959.

Nothlings, U., Boeing, H., Maskarinec, G., Sluik, D., Teucher, B., Kaaks, R., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Dethlefsen, C., Overvad, K., Amiano, P., Toledo, E., Bendinelli, B., Grioni, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Mattiello, A., Beulens, J. W., Iestra, J. A., Spijkerman, A. M., van der, A. DL, Nilsson, P., Sonestedt, E., Rolandsson, O., Franks, P. W., Vergnaud, A. C., Romaguera, D., Norat, T., and Kolonel, L. N. (2011). Food intake of individuals with and without diabetes across different countries and ethnic groups. *Eur.J.Clin.Nutr.* 65, 635-641.

O'Byrne, D. J., Devaraj, S., Grundy, S. M., and Jialal, I. (2002). Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids alpha-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2002/11/27, 1367-1374.

ObEpi. Inserm-TNS Healthcare-Roche. *ObEpi Roche 2009: Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité.* Roche. 2009.

Olthof, M. R., Hollman, P. C., and Katan, M. B. (2001a). Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans 231. 131, 66-71.

Olthof, M. R., Hollman, P. C., Zock, P. L., and Katan, M. B. (2001b). Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am.J.Clin.Nutr.* 73, 532-538.

OMS. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia.* World Health Organization and International, Diabetes Federation. 2006. Geneva, Switzerland, WHO.

OMS. OMS. 2017. 15-1-2017.

<http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>

Orgaard, A. and Jensen, L. (2008). The effects of soy isoflavones on obesity. *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 233, 1066-1080.

Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport mondial sur le diabète.* 2016.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204875/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204875/1/WHO_NMH_NVI_16.3_fre.pdf?ua=1)

Overby, N. C., Sonestedt, E., Laaksonen, D. E., and Birgisdottir, B. E. (2013). Dietary fiber and the glycemic index: a background paper for the Nordic Nutrition Recommendations 2012. *Food Nutr.Res.* 57.

Pajuelo, D., Quesada, H., Diaz, S., Fernandez-Iglesias, A., Arola-Arnal, A., Blade, C., Salvado, J., and Arola, L. (2012). Chronic dietary supplementation of proanthocyanidins corrects the mitochondrial dysfunction of brown adipose tissue caused by diet-induced obesity in Wistar rats. *British Journal of Nutrition* 107, 170-178.

Pan, A., Chen, M., Chowdhury, R., Wu, J. H., Sun, Q., Campos, H., Mozaffarian, D., and Hu, F. B. (2012). alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am.J.Clin.Nutr.* 96, 1262-1273.

Patra, J., Taylor, B., Irving, H., Roerecke, M., Baliunas, D., Mohapatra, S., and Rehm, J. (2010). Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC.Public Health* 10, 258.

Patterson, R. E., Haines, P. S., and Popkin, B. M. (1994). Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J.Am.Diet.Assoc.* 94, 57-64.

Pereira, M. A., FitzerGerald, S. J., Gregg, E. W., Joswiak, M. L., Ryan, W. J., Suminski, R. R., Utter, A. C., and Zmuda, J. M. (1997). A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med.Sci.Sports Exerc.* 29, S1-205.

Perez-Jimenez, J., Fezeu, L., Touvier, M., Arnault, N., Manach, C., Hercberg, S., Galan, P., and Scalbert, A. (2011a). Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. *Am.J.Clin.Nutr.* 93, 1220-1228.

Perez-Jimenez, J., Neveu, V., Vos, F., and Scalbert, A. (2010). Systematic analysis of the content of 502 polyphenols in 452 foods and beverages: an application of the phenol-explorer database. *J.Agric.Food Chem.* 58, 4959-4969.

Perk, J., De Backer G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syvanne, M., Scholte op Reimer, W. J., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J. L., and Zannad, F. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur.Heart J.* 33, 1635-1701.

Peters, U., Poole, C., and Arab, L. (2001). Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am.J.Epidemiol.* 154, 495-503.

Peterson, J., Dwyer, J., Adlercreutz, H., Scalbert, A., Jacques, P., and McCullough, M. L. (2010). Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr.Rev.* 68, 571-603.

Phung, O. J., Baker, W. L., Matthews, L. J., Lanosa, M., Thorne, A., and Coleman, C. I. (2010). Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. *Am.J.Clin.Nutr.* 91, 73-81.

Physical Activity Guidelines Advisory committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report.* Washington, DC: U.S. 2008.

<https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>

Piepoli, M. F., Corra, U., Abreu, A., Cupples, M., Davos, C., Doherty, P., Hofer, S., Garcia-Porrero, E., Rauch, B., Vigorito, C., Voller, H., and Schmid, J. P. (2015). Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int.J.Cardiol.* 180, 114-119.

Plutzky, J. (2003). The vascular biology of atherosclerosis  
1. *Am J Med.* 115 Suppl 8A, 55S-61S.

PNNS. site officiel du PNNS. 2016.

[//www.mangerbouger.fr/Manger-Mieux/Manger-mieux-a-tout-age/Seniors/Les-principaux-soucis-lies-a-l-age](http://www.mangerbouger.fr/Manger-Mieux/Manger-mieux-a-tout-age/Seniors/Les-principaux-soucis-lies-a-l-age)

Poggio, R., Gutierrez, L., Matta, M. G., Elorriaga, N., Irazola, V., and Rubinstein, A. (2015). Daily sodium consumption and CVD mortality in the general population: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 18, 695-704.



Ponzo, V., Goitre, I., Fadda, M., Gambino, R., De, Francesco A., Soldati, L., Gentile, L., Magistrini, P., Cassader, M., and Bo, S. (2015). Dietary flavonoid intake and cardiovascular risk: a population-based cohort study. *J.Transl.Med.* 13, 218.

Pouchieu, C., Deschasaux, M., Hercberg, S., Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., and Touvier, M. (2014). Prospective association between red and processed meat intakes and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Int.J.Epidemiol.* 43, 1583-1592.

Pouliot, M. C., Despres, J. P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A., and Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am.J.Cardiol.* 73, 460-468.

Pounis, G., Bonaccio, M., Di, Castelnuovo A., Costanzo, S., de, Curtis A., Persichillo, M., Sieri, S., Donati, M. B., Cerletti, C., de, Gaetano G., and Iacoviello, L. (2016). Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb.Haemost.* 115, 344-352.

Princen, H. M., van Duyvenvoorde, W., Buytenhek, R., Blonk, C., Tjburg, L. B., Langius, J. A., Meinders, A. E., and Pijl, H. (1998). No effect of consumption of green and black tea on plasma lipid and antioxidant levels and on LDL oxidation in smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998/05/23, 833-841.

Prior, R. L. (2003). Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage 242. 2003/08/26, 570S-578S.

Pubchem database. Pubchem database. 2016.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Qamar, A., Khetarpal, S. A., Khera, A. V., Qasim, A., Rader, D. J., and Reilly, M. P. (2015). Plasma apolipoprotein C-III levels, triglycerides, and coronary artery calcification in type 2 diabetics. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 35, 1880-1888.

Qin, L. Q., Xu, J. Y., Han, S. F., Zhang, Z. L., Zhao, Y. Y., and Szeto, I. M. (2015). Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac.J.Clin.Nutr.* 24, 90-100.

Rasmussen, T., Frestad, D., Kober, L., Pedersen, J. H., Thomsen, L. H., Dirksen, A., and Kofoed, K. F. (2013). Development and progression of coronary artery calcification in long-term smokers: adverse effects of continued smoking. *J.Am.Coll.Cardiol.* 62, 255-257.

Rastmanesh, R. (2011). High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem.Biol.Interact.* 189, 1-8.

Rayner, M., Scarborough, P., and Lobstein, T. The UK Ofcom Nutrient Profiling Model - Defining 'healthy' and 'unhealthy' food and drinks for TV advertising to children. 2009. London, OfCom. 16-1-2014.

<http://www.dph.ox.ac.uk/bhfhprq/publicationsandreports/acad-publications/bhfhprqpublished/nutrientprofilemodel>

Rayner, M., Scarborough, P., Stockley, L., and Boxer, A. Nutrient profiles: development of Final model. Final Report [online]. 2005. London, FSA. 16-1-2014.

<http://tna.europarchive.org/20120102091535/http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/nutprofr.pdf>

Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607.

Reddy, V. C., Vidya Sagar, G. V., Sreeramulu, D., Venu, L., and Raghunath, M. (2005). Addition of milk does not alter the antioxidant activity of black tea. *Ann Nutr Metab* 2005/07/16, 189-195.

Reedy, J. and Kirkpatrick, S. I. (2011). The use of proprietary nutrient profiling tools in nutrition science and policy: a commentary. *Am.J.Prev.Med.* 40, 581-582.

Rein, D., Paglieroni, T. G., Pearson, D. A., Wun, T., Schmitz, H. H., Gosselin, R., and Keen, C. L. (2000a). Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J Nutr* 2000/08/05, 2120S-2126S.

Rein, D., Paglieroni, T. G., Wun, T., Pearson, D. A., Schmitz, H. H., Gosselin, R., and Keen, C. L. (2000b). Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am.J.Clin.Nutr.* 72, 30-35.

Reis, J. F., Monteiro, V. V., de Souza, Gomes R., do Carmo, M. M., da Costa, G. V., Ribera, P. C., and Monteiro, M. C. (2016). Action mechanism and cardiovascular effect of anthocyanins: a systematic review of animal and human studies. *J.Transl.Med.* 14, 315.

Renaud, S. and de Lorgeril M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339, 1523-1526.

Rehman, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., and Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371, 569-578.

Rey, F. E., Li, X. C., Carretero, O. A., Garvin, J. L., and Pagano, P. J. (2002). Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation: role of gp91(phox)  
2. *Circulation* 106, 2497-2502.

Rey, F. E. and Pagano, P. J. (2002). The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 22, 1962-1971.

Rhodes, R. E., Mark, R. S., and Temmel, C. P. (2012). Adult sedentary behavior: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine* 42, e3-28.

Riboli, E., Slimani, N., and Kaaks, R. (1996). Identifiability of food components for cancer chemoprevention. *IARC Sci.Publ.* 23-31.

Rice-Evans, C. (2001). Flavonoid antioxidants. *Curr Med Chem* 2001/05/29, 797-807.

Rivellese, A. A., Boemi, M., Cavalot, F., Costagliola, L., De, Feo P., Miccoli, R., Patti, L., Trovati, M., Vaccaro, O., and Zavaroni, I. (2008). Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur.J.Clin.Nutr.* 62, 660-664.

Rong, Y., Chen, L., Zhu, T., Song, Y., Yu, M., Shan, Z., Sands, A., Hu, F. B., and Liu, L. (2013). Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 346, e8539.

Ronksley, P. E., Brien, S. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J., and Ghali, W. A. (2011). Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 342, d671.

Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Jr., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., Kontush, A., Tall, A. R., and Webb, N. R. (2016). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat.Rev.Cardiol.* 13, 48-60.

Rothwell, J. A., Perez-Jimenez, J., Neveu, V., Medina-Remon, A., M'hiri, N., Garcia-Lobato, P., Manach, C., Knox, C., Eisner, R., Wishart, D. S., and Scalbert, A. (2013). Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database.(Oxford)* 2013, bat070.

Ruidavets, J. B., Ducimetiere, P., Evans, A., Montaye, M., Haas, B., Bingham, A., Yarnell, J., Amouyel, P., Arveiler, D., Kee, F., Bongard, V., and Ferrieres, J. (2010). Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ* 341, c6077.

Rumawas, M. E., Dwyer, J. T., McKeown, N. M., Meigs, J. B., Rogers, G., and Jacques, P. F. (2009). The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J.Nutr* 139, 1150-1156.

Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P. R., Miller, E. R., III, Simons-Morton, D. G., Karanja, N., and Lin, P. H. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N.Engl.J.Med.* 344, 3-10.

Sakihama, Y., Cohen, M. F., Grace, S. C., and Yamasaki, H. (2002). Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology* 2002/07/20, 67-80.

Same, R. V., Feldman, D. I., Shah, N., Martin, S. S., Al, Rifai M., Blaha, M. J., Graham, G., and Ahmed, H. M. (2016). Relationship Between Sedentary Behavior and Cardiovascular Risk. *Curr.Cardiol.Rep.* 18, 6.

Sanbongi, C., Osakabe, N., Natsume, M., Takizawa, T., Gomi, S., and Osawa, T. (1998). Antioxidative Polyphenols Isolated from *Theobroma cacao*. *J Agric Food Chem* 2001/02/07, 454-457.

Sanchez-Tainta, A., Estruch, R., Bullo, M., Corella, D., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Algorta, J., Covas, M. I., Lapetra, J., Zazpe, I., Ruiz-Gutierrez, V., Ros, E., and Martinez-Gonzalez, M. A. (2008). Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur.J Cardiovasc.Prev.Rehabil.* 15, 589-593.

Sanz, J. and Fayad, Z. A. (2008). Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature* 451, 953-957.

Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di, Angelantonio E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., and Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 2215-2222.

Sattar, N., McConnachie, A., Shaper, A. G., Blauw, G. J., Buckley, B. M., de Craen, A. J., Ford, I., Forouhi, N. G., Freeman, D. J., Jukema, J. W., Lennon, L., Macfarlane, P. W., Murphy, M. B., Packard, C. J., Stott,

- D. J., Westendorp, R. G., Whincup, P. H., Shepherd, J., and Wannamethee, S. G. (2008). Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 371, 1927-1935.
- Savoia, C., Sada, L., Zezza, L., Pucci, L., Lauri, F. M., Befani, A., Alonzo, A., and Volpe, M. (2011). Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int.J.Hypertens.* 2011, 281240.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Remesy, C., and Jimenez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev.Food Sci.Nutr.* 45, 287-306.
- Scalbert, A. and Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition* 130, 2073S-2085S.
- Scarborough, P., Arambepola, C., Kaur, A., Bhatnagar, P., and Rayner, M. (2010). Should nutrient profile models be 'category specific' or 'across-the-board'? A comparison of the two systems using diets of British adults. *Eur.J.Clin.Nutr.* 64, 553-560.
- Scarborough, P., Rayner, M., and Stockley, L. (2007). Developing nutrient profile models: a systematic approach. *Public Health Nutr.* 10, 330-336.
- Schiffrin, E. L. and Touyz, R. M. (2004). From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension  
4. *Am J Physiol Heart Circ.Physiol* 287, H435-H446.
- Schofield, W. N. (1985). Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum.Nutr.Clin.Nutr.* 39 Suppl 1, 5-41.
- Schramm, D. D., Wang, J. F., Holt, R. R., Ensunsa, J. L., Gonsalves, J. L., Lazarus, S. A., Schmitz, H. H., German, J. B., and Keen, C. L. (2001). Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am.J.Clin.Nutr.* 73, 36-40.
- Schroeter, H., Heiss, C., Balzer, J., Kleinbongard, P., Keen, C. L., Hollenberg, N. K., Sies, H., Kwik-Urbe, C., Schmitz, H. H., and Kelm, M. (2006). (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006/01/19, 1024-1029.
- Schwingshackl, L. and Hoffmann, G. (2014). Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 13, 154.
- Seal, C. J., Nugent, A. P., Tee, E. S., and Thielecke, F. (2016). Whole-grain dietary recommendations: the need for a unified global approach. *Br.J.Nutr.* 115, 2031-2038.
- Serafini, M., Bugianesi, R., Maiani, G., Valtuena, S., De Santis, S., and Crozier, A. (2003). Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003/08/29, 1013.
- Serafini, M., Ghiselli, A., and Ferro-Luzzi, A. (1996). In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur J Clin Nutr* 1996/01/01, 28-32.
- Serafini, M., Laranjinha, J. A., Almeida, L. M., and Maiani, G. (2000). Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich beverages and their impact on plasma total antioxidant capacity in humans. *J Nutr Biochem* 2001/01/04, 585-590.

- Shah, R. S. and Cole, J. W. (2010). Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 8, 917-932.
- Shin, J. A., Lee, K. E., Kim, H. S., and Park, E. M. (2012). Acute resveratrol treatment modulates multiple signaling pathways in the ischemic brain. *Neurochem.Res.* 37, 2686-2696.
- Shiroma, E. J. and Lee, I. M. (2010). Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 122, 743-752.
- Shixian, Q., VanCrey, B., Shi, J., Kakuda, Y., and Jiang, Y. (2006). Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J.Med.Food* 9, 451-458.
- Shoaie, S., Ghaffari, P., Kovatcheva-Datchary, P., Mardinoglu, A., Sen, P., Pujos-Guillot, E., de Wouters T., Juste, C., Rizkalla, S., Chilloux, J., Hoyles, L., Nicholson, J. K., Dore, J., Dumas, M. E., Clement, K., Backhed, F., and Nielsen, J. (2015). Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab* 22, 320-331.
- Siri-Tarino, P. W., Sun, Q., Hu, F. B., and Krauss, R. M. (2010). Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am.J.Clin.Nutr.* 91, 535-546.
- Sniderman, A., McQueen, M., Contois, J., Williams, K., and Furberg, C. D. (2010). Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J.Clin.Lipidol.* 4, 152-155.
- Soedamah-Muthu, S. S., Ding, E. L., Al-Delaimy, W. K., Hu, F. B., Engberink, M. F., Willett, W. C., and Geleijnse, J. M. (2011). Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am.J.Clin.Nutr.* 93, 158-171.
- Song, W. O. and Chun, O. K. (2008). Tea is the major source of flavan-3-ol and flavonol in the U.S. diet. *Journal of Nutrition* 138, 1543S-1547S.
- Stein, J. H., Keevil, J. G., Wiebe, D. A., Aeschlimann, S., and Folts, J. D. (1999). Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999/09/08, 1050-1055.
- Stocker, R. and Keaney, J. F., Jr. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004/09/24, 1381-1478.
- Stocker, R. and O'Halloran, R. A. (2004). Dealccoholized red wine decreases atherosclerosis in apolipoprotein E gene-deficient mice independently of inhibition of lipid peroxidation in the artery wall. *Am J Clin Nutr* 2003/12/20, 123-130.
- Stunkard, A. J., Sorensen, T., and Schulsinger, F. (1983). Use of the Danish Adoption Register for the study of obesity and thinness. *Res.Publ.Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis.* 60, 115-120.
- Sundstrom, J., Vallhagen, E., Riserus, U., Byberg, L., Zethelius, B., Berne, C., Lind, L., and Ingelsson, E. (2006). Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 29, 1673-1674.



Suzuki, J., Ogawa, M., Izawa, A., Sagesaka, Y. M., and Isobe, M. (2005). Dietary consumption of green tea catechins attenuate hyperlipidaemia-induced atherosclerosis and systemic organ damage in mice. *Acta Cardiol* 2005/07/08, 271-276.

Tang, G., Wang, D., Long, J., Yang, F., and Si, L. (2015). Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am.J.Cardiol.* 115, 625-629.

Taubert, D., Berkels, R., Roesen, R., and Klaus, W. (2003). Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003/08/28, 1029-1030.

Taylor, A. E., Ebrahim, S., Ben-Shlomo, Y., Martin, R. M., Whincup, P. H., Yarnell, J. W., Wannamethee, S. G., and Lawlor, D. A. (2010). Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts  
1. *Am J Clin Nutr* 91, 547-556.

Temme, E. H. and Van Hoydonck, P. G. (2002). Tea consumption and iron status 293. 2002/05/10, 379-386.

Teo, K., Lear, S., Islam, S., Mony, P., Dehghan, M., Li, W., Rosengren, A., Lopez-Jaramillo, P., Diaz, R., Oliveira, G., Miskan, M., Rangarajan, S., Iqbal, R., Ilow, R., Puone, T., Bahonar, A., Gulec, S., Darwish, E. A., Lanan, F., Vijaykumar, K., Rahman, O., Chifamba, J., Hou, Y., Li, N., and Yusuf, S. (2013). Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA* 309, 1613-1621.

Tham, D. M., Gardner, C. D., and Haskell, W. L. (1998). Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 83, 2223-2235.

Threapleton, D. E., Greenwood, D. C., Evans, C. E., Cleghorn, C. L., Nykjaer, C., Woodhead, C., Cade, J. E., Gale, C. P., and Burley, V. J. (2013). Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347, f6879.

Tijburg, L. B., Wiseman, S. A., Meijer, G. W., and Weststrate, J. A. (1997). Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits. *Atherosclerosis* 1997/12/12, 37-47.

Tofler, O. B., Foy, S., Ng, K., Hickey, G., and Burke, V. (2001). Coffee and coronary heart disease. *Heart Lung Circ.* 10, 116-120.

Tokunaga, S., White, I. R., Frost, C., Tanaka, K., Kono, S., Tokudome, S., Akamatsu, T., Moriyama, T., and Zakouji, H. (2002). Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann.Epidemiol.* 12, 157-165.

Touvier, M., Druesne-Pecollo, N., Kesse-Guyot, E., Andreeva, V. A., Fezeu, L., Galan, P., Hercberg, S., and Latino-Martel, P. (2013). Dual association between polyphenol intake and breast cancer risk according to alcohol consumption level: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.Treat.* 137, 225-236.

Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Mejean, C., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., and Hercberg, S. (2010a). Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br.J Nutr* 1-10.

Touvier, M., Mejean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., and Hercberg, S. (2010b). Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur.J.Epidemiol.* 25, 287-296.

Tresserra-Rimbau, A., Medina-Rejon, A., Perez-Jimenez, J., Martinez-Gonzalez, M. A., Covas, M. I., Corella, D., Salas-Salvado, J., Gomez-Gracia, E., Lapetra, J., Aros, F., Fiol, M., Ros, E., Serra-Majem, L., Pinto, X., Munoz, M. A., Saez, G. T., Ruiz-Gutierrez, V., Warnberg, J., Estruch, R., and Lamuela-Raventos, R. M. (2013). Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: the PREDIMED study. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* 23, 953-959.

Tresserra-Rimbau, A., Rimm, E. B., Medina-Rejon, A., Martinez-Gonzalez, M. A., de la Torre, R., Corella, D., Salas-Salvado, J., Gomez-Gracia, E., Lapetra, J., Aros, F., Fiol, M., Ros, E., Serra-Majem, L., Pinto, X., Saez, G. T., Basora, J., Sorli, J. V., Martinez, J. A., Vinyoles, E., Ruiz-Gutierrez, V., Estruch, R., and Lamuela-Raventos, R. M. (2014a). Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* 24, 639-647.

Tresserra-Rimbau, A., Rimm, E. B., Medina-Rejon, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Lopez-Sabater, M. C., Covas, M. I., Corella, D., Salas-Salvado, J., Gomez-Gracia, E., Lapetra, J., Aros, F., Fiol, M., Ros, E., Serra-Majem, L., Pinto, X., Munoz, M. A., Gea, A., Ruiz-Gutierrez, V., Estruch, R., and Lamuela-Raventos, R. M. (2014b). Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC.Med.* 12, 77.

Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., and Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N.Engl.J.Med.* 348, 2599-2608.

Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M. L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., Vassilakou, T., Lipworth, L., and Trichopoulos, D. (1995a). Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311, 1457-1460.

Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M. L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., Vassilakou, T., Lipworth, L., and Trichopoulos, D. (1995b). Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311, 1457-1460.

Truelsen, T., Begg, S., and Mathers, C. *The Global burden of cerebrovascular disease.* 2000. [www.world-heart-federation.org/fileadmin/user\\_upload/.../Global\\_CVD\\_Atlas.pdf](http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/.../Global_CVD_Atlas.pdf)

Truelsen, T., Mahonen, M., Tolonen, H., Asplund, K., Bonita, R., and Vanuzzo, D. (2003). Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project 298. *34*, 1346-1352.

Uchiyama, S., Taniguchi, Y., Saka, A., Yoshida, A., and Yajima, H. (2011). Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract in vitro and in vivo. *Nutrition* 27, 287-292.

Unverdorben, M., von, Holt K., and Winkelmann, B. R. (2009a). Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development. *Biomark.Med.* 3, 617-653.

Unverdorben, M., von, Holt K., and Winkelmann, B. R. (2009b). Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part III: functional biomarkers influenced by smoking. *Biomark.Med.* 3, 807-823.

Urgert, R., van Vliet, T., Zock, P. L., and Katan, M. B. (2000). Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers 301. *2000/11/04*, 1107-1110.



Van Baak, M. A. (2013). Nutrition as a link between obesity and cardiovascular disease: how can we stop the obesity epidemic? *Thromb.Haemost.* 110.

Van Het Hof, K. H., de Boer, H. S., Wiseman, S. A., Lien, N., Westrate, J. A., and Tijburg, L. B. (1997). Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1997/11/14, 1125-1132.

Van Kleef, E. and Dagevos, H. (2015). The Growing Role of Front-of-Pack Nutrition Profile Labeling: A Consumer Perspective on Key Issues and Controversies. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.* 55, 291-303.

Vanhoutte, P. M. (1991). Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets. *Eur Heart J* 12 Suppl E, 25-32.

Vanhoutte, P. M. and Rimele, T. J. (1982). Role of the endothelium in the control of vascular smooth muscle function. *J Physiol (Paris)* 78, 681-686.

Vazquez, Martinez C., Galan, P., Preziosi, P., Ribas, L., Serra, L. L., and Hercberg, S. (1998). [The SUVIMAX (France) study: the role of antioxidants in the prevention of cancer and cardiovascular disorders]. *Rev.Esp.Salud Publica* 72, 173-183.

Verdugo, R. A., Zeller, T., Rotival, M., Wild, P. S., Munzel, T., Lackner, K. J., Weidmann, H., Ninio, E., Tregouet, D. A., Cambien, F., Blankenberg, S., and Tiret, L. (2013). Graphical modeling of gene expression in monocytes suggests molecular mechanisms explaining increased atherosclerosis in smokers. *PLoS.One.* 8, e50888.

Verges, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 58, 886-899.

Vergnaud, A. C., Touvier, M., Mejean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., and Hercberg, S. (2011). Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int.J.Public Health* 56, 407-417.

Verhoef, P., Pasma, W. J., van Vliet, T., Urgert, R., and Katan, M. B. (2002). Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans 305. 2002/11/27, 1244-1248.

Vernay, M., Aidara, M., Salanave, B., Deschamps, V., Malon, A., Oleko, A., Mallion, J. M., Hercberg, S., and Castetbon, K. (2012). Diet and blood pressure in 18-74-year-old adults: the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *J.Hypertens.* 30, 1920-1927.

Vernay, M., Salanave, B., de Peretti C., Druet, C., Malon, A., Deschamps, V., Hercberg, S., and Castetbon, K. (2013). Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int.J.Public Health* 58, 855-864.

Veronese, M. L., Gillen, L. P., Burke, J. P., Dorval, E. P., Hauck, W. W., Pequignot, E., Waldman, S. A., and Greenberg, H. E. (2003a). Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice 306. 2003/09/05, 831-839.

Veronese, M. L., Gillen, L. P., Dorval, E. P., Hauck, W. W., Waldman, S. A., and Greenberg, H. E. (2003b). Effect of mibefradil on CYP3A4 in vivo 307. 2003/10/01, 1091-1100.

Veyssier, Belot C. (1997). [Tobacco smoking and cardiovascular risk]. *Rev.Med.Interne* 18, 702-708.

Vinson, J. A., Proch, J., and Zubik, L. (1999). Phenol antioxidant quantity and quality in foods: cocoa, dark chocolate, and milk chocolate. *J Agric Food Chem* 1999/12/22, 4821-4824.

Vinson, J. A., Teufel, K., and Wu, N. (2004). Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant, and fibrinolytic mechanisms. *J Agric Food Chem* 2004/05/27, 3661-3665.

Vita, J. A. (2005). Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am.J.Clin.Nutr.* 81, 292S-297S.

Vitale, M., Masulli, M., Rivellese, A. A., Bonora, E., Cappellini, F., Nicolucci, A., Squatrito, S., Antenucci, D., Barrea, A., Bianchi, C., Bianchini, F., Fontana, L., Fornengo, P., Giorgino, F., Gnasso, A., Mannucci, E., Mazzotti, A., Nappo, R., Palena, A. P., Pata, P., Perriello, G., Potenziani, S., Radin, R., Ricci, L., Romeo, F., Santini, C., Scarponi, M., Serra, R., Timi, A., Turco, A. A., Vedovato, M., Zavaroni, D., Grioni, S., Riccardi, G., and Vaccaro, O. (2016). Dietary intake and major food sources of polyphenols in people with type 2 diabetes: The TOSCA.IT Study. *European Journal of Nutrition*.

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Alexopoulos, N., Economou, E., Andreadou, I., and Stefanadis, C. (2005). Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. *Am J Hypertens* 2005/06/01, 785-791.

Vuillemin, A., Oppert, J. M., Guillemin, F., Essermeant, L., Fontvieille, A. M., Galan, P., Kriska, A. M., and Hercberg, S. (2000). Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med.Sci.Sports Exerc.* 32, 1119-1124.

Waddington, E., Puddey, I. B., and Croft, K. D. (2004). Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 2003/12/20, 54-61.

Wagner, A., Haas, B., Ruidavets, J. B., Montaye, M., Bingham, A., Ferrieres, J., Amouyel, P., Ducimetiere, P., and Arveiler, D. (2011). Trends in coronary heart disease morbidity and mortality in France from 2000 to 2007: data from the three French coronary heart disease population-based registries. *European Heart Journal* 32, 54.

Waijers, P. M., Feskens, E. J., and Ocke, M. C. (2007a). A critical review of predefined diet quality scores. *Br.J.Nutr* 97, 219-231.

Wakabayashi, Y. (1999). Effect of red wine consumption on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in aorta and coronary artery in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *J Agric Food Chem* 1999/12/20, 4724-4730.

Wallentin, L., Held, C., Armstrong, P. W., Cannon, C. P., Davies, R. Y., Granger, C. B., Hagstrom, E., Harrington, R. A., Hochman, J. S., Koenig, W., Krug-Gourley, S., Mohler, E. R., III, Siegbahn, A., Tarka, E., Steg, P. G., Stewart, R. A., Weiss, R., Ostlund, O., and White, H. D. (2016). Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J.Am.Heart Assoc.* 5.

Wallstrom, P., Mattisson, I., Tyden, P., Berglund, G., and Janzon, L. (2005). Dietary habits after myocardial infarction - results from a cross-sectional study. *J.Intern.Med.* 257, 329-337.

Wang, G. K., Zhu, J. Q., Zhang, J. T., Li, Q., Li, Y., He, J., Qin, Y. W., and Jing, Q. (2010). Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur.Heart J.* 31, 659-666.

Wang, J., Ruotsalainen, S., Moilanen, L., Lepisto, P., Laakso, M., and Kuusisto, J. (2007). The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur.Heart J.* 28, 857-864.

- Wang, J. F., Schramm, D. D., Holt, R. R., Ensunsa, J. L., Fraga, C. G., Schmitz, H. H., and Keen, C. L. (2000). A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage. *J Nutr* 2000/08/05, 2115S-2119S.
- Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., Bao, W., and Hu, F. B. (2014a). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 349, g4490.
- Wang, X., Ouyang, Y. Y., Liu, J., and Zhao, G. (2014c). Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition* 111, 1-11.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Shaper, A. G., Rumley, A., Lennon, L., and Whincup, P. H. (2005). Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur.Heart J.* 26, 1765-1773.
- Waterhouse, A. L., Shirley, J. R., and Donovan, J. L. (1996). Antioxidants in chocolate. *Lancet* 1996/09/21, 834.
- Watts, G. F. and Karpe, F. (2011). Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient? *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 9, 987-997.
- Weintraub, W. S. (1990). Cigarette smoking as a risk factor for coronary artery disease. *Adv.Exp.Med.Biol.* 273, 27-37.
- Wen, C. P., Wai, J. P., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y., Lee, M. C., Chan, H. T., Tsao, C. K., Tsai, S. P., and Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 378, 1244-1253.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R., and Peto, R. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373, 1083-1096.
- WHO (2000a). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech.Rep.Ser.* 894, i-253.
- WHO. *Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva: World Health Organization, WHO Technical Report series n°916.* 2003a.
- WHO (2009a). *2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of non-communicable diseases, Geneva: World Health Organization. Worl Health Organization.*
- WHO. *Global Health Risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* 2009b. Geneva.
- WHO. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis, S., Puska, P., and Norrving, B.* 2011a. Geneva, Switzerland, World Health Organization; World Health Federation; World Stroke Organization.
- WHO. *ICD-10 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th revision, edition 2010. Volume 2 - Instruction manual.* 2011b. Geneva, Switzerland, WHO Press.

WHO. *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein. 2012a. World Health Organisation Regional Office for Europe.

<http://www.euro.who.int/document/E90711.pdf>

WHO. *WHO Europe Action Plan for implementation of the European Strategy for the Prevention and control of Noncommunicable Diseases 2012-2016*, Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe. 2012b.

[apps.who.int/medicinedocs/documents/s19752en/s19752en.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19752en/s19752en.pdf)

WHO, MONICA Project. *MONICA - World's largest study of heart disease, stroke, risk factors and population trends 1979-2002*. 2003b. Geneva, WHO.

Widlansky, M. E., Duffy, S. J., Hamburg, N. M., Gokce, N., Warden, B. A., Wiseman, S., Keaney, J. F., Jr., Frei, B., and Vita, J. A. (2005). *Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease*. *Free Radic Biol Med* 2005/01/15, 499-506.

Wilensky, R. L., Shi, Y., Mohler, E. R., III, Hamamdžić, D., Burgert, M. E., Li, J., Postle, A., Fenning, R. S., Bollinger, J. G., Hoffman, B. E., Pelchovitz, D. J., Yang, J., Mirabile, R. C., Webb, C. L., Zhang, L., Zhang, P., Gelb, M. H., Walker, M. C., Zalewski, A., and Macphee, C. H. (2008). *Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development* 10. *Nat.Med.* 14, 1059-1066.

Willecke, F., Scerbo, D., Nagareddy, P., Obunike, J. C., Barrett, T. J., Abdillahi, M. L., Trent, C. M., Huggins, L. A., Fisher, E. A., Drosatos, K., and Goldberg, I. J. (2015). *Lipolysis, and not hepatic lipogenesis, is the primary modulator of triglyceride levels in streptozotocin-induced diabetic mice*. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 35, 102-110.

Williamson, G., Barron, D., Shimoj, K., and Terao, J. (2005). *In vitro biological properties of flavonoid conjugates found in vivo*. *Free Radic Res* 2005/07/23, 457-469.

Williamson, G. and Manach, C. (2005). *Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies*. *Am J Clin Nutr* 81, 243S-255S.

Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J., Khunti, K., Yates, T., and Biddle, S. J. (2012). *Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis*. *Diabetologia* 55, 2895-2905.

Wood, D. (2001). *Established and emerging cardiovascular risk factors*. *Am.Heart J.* 141, S49-S57.

Woodward, M. and Tunstall-Pedoe, H. (1999). *Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality*. *J.Epidemiol.Community Health* 53, 481-487.

World Cancer Research Fund. *Law and obesity prevention. Addressing some key questions for the public health community*, WCRF International Policy and Public Affairs, Working Paper n°1. 2013.

Wu, C. H., Lu, F. H., Chang, C. S., Chang, T. C., Wang, R. H., and Chang, C. J. (2003). *Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution*. *Obes.Res.* 11, 1088-1095.

Wu, J. N., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W. H., Chen, W. Q., Wang, C. L., and Chen, Y. M. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int.J. Cardiol.* 137, 216-225.

Wu, J. S., Lu, F. H., Yang, Y. C., Lin, T. S., Huang, Y. H., Wu, C. H., Chen, J. J., and Chang, C. J. (2008). Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. *Int.J.Obes.(Lond)* 32, 788-794.

Wu, Y., Qian, Y., Pan, Y., Li, P., Yang, J., Ye, X., and Xu, G. (2015). Association between dietary fiber intake and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Clin.Nutr.* 34, 603-611.

Xi, B., Huang, Y., Reilly, K. H., Li, S., Zheng, R., Barrio-Lopez, M. T., Martinez-Gonzalez, M. A., and Zhou, D. (2015). Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *British Journal of Nutrition* 113, 709-717.

Yahya, H. M., Day, A., Lawton, C., Myrissa, K., Croden, F., Dye, L., and Williamson, G. (2016). Dietary intake of 20 polyphenol subclasses in a cohort of UK women. *European Journal of Nutrition* 55, 1839-1847.

Young, J. F., Dragstedt, L. O., Haraldsdottir, J., Daneshvar, B., Kall, M. A., Loft, S., Nilsson, L., Nielsen, S. E., Mayer, B., Skibsted, L. H., Huynh-Ba, T., Hermetter, A., and Sandstrom, B. (2002). Green tea extract only affects markers of oxidative status postprandially: lasting antioxidant effect of flavonoid-free diet. *Br J Nutr* 2002/06/18, 343-355.

Younis, A., Younis, A., Tzur, B., Peled, Y., Shlomo, N., Goldenberg, I., Fisman, E. Z., Tenenbaum, A., and Klempfner, R. (2016). Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc.Diabetol.* 15, 149.

Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., Rumboldt, Z., Onen, C. L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Jr., Razak, F., Sharma, A. M., and Anand, S. S. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366, 1640-1649.

Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., and Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364, 937-952.

Zalewski, A. and Macphee, C. (2005). Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 25, 923-931.

Zamora-Ros, R. (2016). Polyphenol epidemiology: looking back and moving forward. *Am.J.Clin.Nutr.* 104, 549-550.

Zamora-Ros, R., Andres-Lacueva, C., Lamuela-Raventos, R. M., Berenguer, T., Jakszyn, P., Barricarte, A., Ardanaz, E., Amiano, P., Dorronsoro, M., Larranaga, N., Martinez, C., Sanchez, M. J., Navarro, C., Chirlaque, M. D., Tormo, M. J., Quiros, J. R., and Gonzalez, C. A. (2010). Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *J.Am.Diet.Assoc.* 110, 390-398.

Zamora-Ros, R., Jimenez, C., Cleries, R., Agudo, A., Sanchez, M. J., Sanchez-Cantalejo, E., Molina-Montes, E., Navarro, C., Chirlaque, M. D., Maria, Huerta J., Amiano, P., Redondo, M. L., Barricarte, A., and Gonzalez, C. A. (2013a). Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in a Spanish cohort. *Epidemiology* 24, 726-733.



Zamora-Ros, R., Knaze, V., Lujan-Barroso, L., Romieu, I., Scalbert, A., Slimani, N., Hjartaker, A., Engeset, D., Skeie, G., Overvad, K., Bredsdorff, L., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Key, T. J., Khaw, K. T., Mulligan, A. A., Winkvist, A., Johansson, I., Bueno-de-Mesquita, H. B., Peeters, P. H., Wallstrom, P., Ericson, U., Pala, V., de Magistris, M. S., Polidoro, S., Tumino, R., Trichopoulou, A., Dilis, V., Katsoulis, M., Huerta, J. M., Martinez, V., Sanchez, M. J., Ardanaz, E., Amiano, P., Teucher, B., Grote, V., Bendinelli, B., Boeing, H., Forster, J., Touillaud, M., Perquier, F., Fagherazzi, G., Gallo, V., Riboli, E., and Gonzalez, C. A. (2013b). Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Nutrition* 109, 1498-1507.

Zamora-Ros, R., Knaze, V., Lujan-Barroso, L., Slimani, N., Romieu, I., Fedirko, V., de Magistris, M. S., Ericson, U., Amiano, P., Trichopoulou, A., Dilis, V., Naska, A., Engeset, D., Skeie, G., Cassidy, A., Overvad, K., Peeters, P. H., Huerta, J. M., Sanchez, M. J., Quiros, J. R., Sacerdote, C., Grioni, S., Tumino, R., Johansson, G., Johansson, I., Drake, I., Crowe, F. L., Barricarte, A., Kaaks, R., Teucher, B., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Rossum, C. T., Norat, T., Romaguera, D., Vergnaud, A. C., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Touillaud, M., Salvini, S., Khaw, K. T., Wareham, N., Boeing, H., Forster, J., Riboli, E., and Gonzalez, C. A. (2011a). Estimated dietary intakes of flavonols, flavanones and flavones in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24 hour dietary recall cohort. *British Journal of Nutrition* 106, 1915-1925.

Zamora-Ros, R., Knaze, V., Lujan-Barroso, L., Slimani, N., Romieu, I., Touillaud, M., Kaaks, R., Teucher, B., Mattiello, A., Grioni, S., Crowe, F., Boeing, H., Forster, J., Quiros, J. R., Molina, E., Huerta, J. M., Engeset, D., Skeie, G., Trichopoulou, A., Dilis, V., Tsiotas, K., Peeters, P. H., Khaw, K. T., Wareham, N., Bueno-de-Mesquita, B., Ocke, M. C., Olsen, A., Tjonneland, A., Tumino, R., Johansson, G., Johansson, I., Ardanaz, E., Sacerdote, C., Sonestedt, E., Ericson, U., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Fagherazzi, G., Salvini, S., Amiano, P., Riboli, E., and Gonzalez, C. A. (2011b). Estimation of the intake of anthocyanidins and their food sources in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Nutrition* 106, 1090-1099.

Zhang, C., Qin, Y. Y., Wei, X., Yu, F. F., Zhou, Y. H., and He, J. (2015). Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur.J.Epidemiol.* 30, 103-113.

Zheng, J., Huang, T., Yu, Y., Hu, X., Yang, B., and Li, D. (2012). Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 15, 725-737.

# Liste des annexes

---

Annexe 1. Article 1, texte intégral : « Score FSA-NPS DI dans la cohorte SU.VI.MAX

Annexe 2. Article 2, texte intégral : « Score FSA-NPS DI dans la cohorte NutriNet-Santé »

Annexe 3. Diagramme de Kaplan-Meier des 4 quartiles de score FSA-NPS DI

Annexe 4. Article 3, texte intégral : « Aliments riches en polyphénols et risque de MCV »

Annexe 5. Article 4, texte intégral : « Polyphénols et variations anthropométriques dans la cohorte SU.VI.MAX»

Annexe 6. Article 5, texte intégral : « Etude cas-témoins d'adéquations aux recommandations nutritionnelles et au mode de vie»

Annexe 7. Définition des repères PNNS et des seuils utilisés pour le calcul du score PNNS-GS

Annexe 8. Définition des portions de groupes d'aliments pour le score PNNS-GS



## **Annexe 9**

**Article 1, texte intégral : « Score FSA-NPS DI dans la cohorte  
SU.VI.MAX.»**

## Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk

Solia Adriouch<sup>1</sup>, Chantal Julia<sup>1,2</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>,  
Caroline Méjean<sup>1</sup>, Pauline Ducrot<sup>1</sup>, Sandrine Péneau<sup>1</sup>,  
Mathilde Donnenfeld<sup>1</sup>, Mélanie Deschasaux<sup>1</sup>, Mehdi Menai<sup>1</sup>,  
Serge Hercberg<sup>1,2</sup>, Mathilde Touvier<sup>1,\*</sup> and Léopold K Fezeu<sup>1,†</sup>

European Journal of Preventive  
Cardiology

9(00) 1–8

© The European Society of

Cardiology 2016

Reprints and permissions:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2047487316640659

epi.sagepub.com



### Abstract

**Background:** Public health strategies are essential to guide consumers' choices and produce a substantial population impact on cardiovascular disease risk prevention through nutrition. Our aim was to investigate the prospective association between the Food Standards Agency nutrient profiling system dietary index (FSA-NPS DI) and cardiovascular disease risk. The FSA-NPS has been proposed to serve as a basis for a five-colour nutrition label suggested in France to be put on the front of pack of food products.

**Methods and results:** A total of 6515 participants to the SU.VI.MAX cohort (1994–2007), who completed at least six 24-hour dietary records during the first two years of the study, were followed for a median of 12.4 years (25th–75th percentiles: 11.0–12.6). Multivariable Cox proportional hazards models were used to characterise the associations between FSA-NPS DI (continuous and sex-specific quartiles) and the incidence of cardiovascular diseases. Interactions with individual characteristics were tested. 181 major cardiovascular events were reported (59 myocardial infarctions, 43 strokes, 79 anginas). A higher FSA-NPS DI, characterising poorer food choices, was associated with an overall increase in cardiovascular disease risk ( $HR_{\text{for a 1-point increment}} = 1.14$  (1.03–1.27);  $HR_{Q4vsQ1} = 1.61$  (1.05–2.47),  $P_{\text{trend Q4-Q1}} = 0.03$ ). This association tended to be stronger in smokers ( $HR_{\text{for a 1-point increment}} = 1.39$  (1.11–1.73),  $P_{\text{interaction}} = 0.01$ ) and those less physically active ( $HR_{\text{for a 1-point increment}} = 1.26$  (1.08–1.46),  $P_{\text{interaction}} = 0.04$ ).

**Conclusions:** Our results suggest that poorer food choices, as reflected by a higher FSA-NPS DI, may be associated with a significant increase in cardiovascular risk, especially in at-risk individuals (smokers and physically inactive persons). This score could be a useful tool for public health prevention strategies.

**Clinical trial registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT00272428.

### Keywords

Cardiovascular risk, FSA-NPS, nutrient profiling system, nutrition policy, prospective study

Received 18 January 2016; accepted 3 March 2016

### Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) have been related to unhealthy lifestyles, including poor diet and physical inactivity.<sup>1</sup> The high number of a posteriori dietary patterns and a priori scores, developed to overcome the limitations of the nutrient or single-food approaches, has considerably increased our ability to assess the potential overall impact of nutritional recommendations on health status and disease outcomes.<sup>2,3</sup> In France, an a priori score, the Programme National

<sup>1</sup>Université Paris 13, Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistiques, France

<sup>2</sup>Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, France

\*The last two authors contributed equally.

### Corresponding author:

Solia Adriouch, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), 74 rue Marcel Cachin, F-93017, Bobigny, France.  
Email: s.adriouch@eren.smbh.univ-paris13.fr



Nutrition Santé Guidelines Score (PNNS-GS),<sup>4</sup> measures the compliance with official food-based dietary guidelines. It has previously demonstrated its predictive value with regard to CVDs.<sup>5</sup>

However, nutritional quality largely varies within a given food group. Therefore, a complementary and novel approach has recently been developed, in which a score is attributed to individual foods according to their nutritional quality, using a nutrient profiling system (NPS). To help consumers making food choices of better nutritional quality, it has recently been recommended in France to add a five-colour nutrition label on the front of pack of food products. This label, which represents the overall nutritional quality of foodstuffs, is based on the Food Standards Agency NPS (FSA-NPS), which has been considered one of the most scientifically validated systems in the European context.<sup>6,7</sup> A dietary index based on the FSA-NPS (the FSA-NPS DI), reflecting the overall quality of an individual's diet, has recently been validated in France.<sup>8,9</sup> This score allows for the identification of nutritional variability across food groups, but also within food groups.<sup>10,11</sup> Previous studies have shown that a lower FSA-NPS DI (representing food choices of better nutritional quality) was associated with a decreased risk of long-term weight gain,<sup>12</sup> metabolic syndrome<sup>13</sup> and cancer.<sup>14</sup> To our knowledge, no study has investigated the relationship between the FSA-NPS DI and the risk of CVDs.

The aim of the present study was to investigate, using a prospective design, the association between the individual FSA-NPS DI score and the risk of 12.4 years incident CVDs in a large French cohort, and to explore whether these associations were modulated by known CVD risk factors.

## Subjects and methods

### Study population

The Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) study is a population-based, double-blind, placebo controlled, randomised trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00272428) initially designed to assess the effect of a daily antioxidant supplementation at nutritional doses on the incidence of CVDs and cancer.<sup>15</sup>

Overall, 13,017 participants were enrolled in 1994–1995. The intervention study lasted eight years maximum (2002). After the trial phase, observational follow-up of health events was maintained until September 2007. No dietary advice was given to the participants during the whole study. Subjects provided written informed consent, and the study was conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and approved by the ethics committee for studies with

human subjects at the Paris-Cochin Hospital (CCPPRB no. 706/no. 2364) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL no. 334641/no. 907094). No difference was detected between the antioxidant supplemented and the placebo groups regarding ischaemic CVD incidence (134 (2.1%) vs. 137(2.1%), respectively,  $P=0.8$ ).

### Case ascertainment

Cardiovascular events occurring during follow-up were self-reported by participants. A questionnaire was sent to all subjects in 2007 in order to update their health information. All self-reported cardiovascular events were confirmed by radiological reports or when meeting a combination of clinical, biological and electrocardiographic criteria, as appropriate. All medical reports or relevant documents were collected, reviewed and validated by an independent expert committee (including cardiologists), blinded for supplementation assignment. Causes of death were confirmed by information from relatives or physicians. At the end of follow-up, the vital status of all subjects and causes of death were verified with the national death registry (CepiDC Inserm). The International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) was used to select cardiovascular events (codes I20–I25, I63, I65, I66, I70, I71 and I74). The present study focused on stroke, myocardial infarctions and anginas. Angina was defined as chest pain precipitated by exertion and relieved by rest or nitrates, with angiographic evidence of stenosis corroborated by coronary angiography. Fatal and non-fatal cardiovascular events were included in the analyses, thus cardiovascular (but not all-cause) mortality is taken into account in the endpoints.

### Dietary data collection

During the trial phase (1994–2002), participants were invited to complete a dietary record every two months, in which they declared all foods and beverages consumed during periods of 24 hours. These dietary records were randomly distributed between week and weekend days and over seasons to take into account intra-individual variability. Completion was made through the Minitel Telematic Network, a French telephone-based terminal equivalent to an Internet prototype. Portion sizes were assessed thanks to a validated picture booklet<sup>16</sup> and the amounts consumed from composite dishes were estimated using French recipes validated by food and nutrition professionals. Mean daily energy, alcohol and nutrient intakes were estimated using a published French food composition table.<sup>17</sup> Dietary records from the first two years of follow-up were used in the present study to comply



with the prospective design. For each individual, these records were used to calculate the mean daily intake of all foods, beverages, energy, micro and macronutrients.

#### FSA-NPS DI construction

As previously described<sup>8,10</sup> the FSA-NPS score for foods and beverages was calculated taking into account nutrient content for 100 g. FSA-NPS scores for foods and non-alcoholic beverages are based on a discrete continuous scale ranging theoretically from -15 (most healthy) to +40 (less healthy). Points (0-10) are allocated for content in energy (KJ), total sugar (g), saturated fatty acids (g) and sodium (mg). Points (0-5) are subtracted from the previous sum, according to the content in fruits, vegetables, fibres and proteins. An increase of this score therefore reflects the decreasing nutritional quality of the food or beverage item. Modifications of the original score were applied for cheese, added fats and beverages, to comply with French nutritional recommendations<sup>18</sup> (see supplementary material).

In a second step, the FSA-NPS DI was calculated at the individual level using arithmetic energy-weighted means with the following equation,<sup>8</sup> in which  $i$  represents a food or beverage consumed by the subject,  $FS_i$  represents the food (or beverage) score,  $E_i$  represents the mean daily energy intake from this food or beverage and  $n$  represents the number of different food/beverage items consumed by the individual across his/her dietary records:

$$\text{FSA - NPS DI} = \frac{\sum_{i=1}^n FS_i E_i}{\sum_{i=1}^n E_i}$$

This energy-weighted aggregation system was selected rather than other systems based on weighting by food quantity in grams, for instance, because the latter gives excessive and disproportionate weight to water, beverages and foods with high water content, as tested previously.<sup>8</sup> Increasing FSA-NPS DI therefore reflects the decreasing quality of the overall diet.

#### Data collection for other covariates

At baseline, self-administered questionnaires were filled in by participants about sociodemographic characteristics, smoking status, medication use and family history of CVDs. Baseline physical activity was self-evaluated by asking the participants if they currently practised a regular physical activity, and if yes, if it was equivalent to at least 1 hour/day of walking or less. Anthropometric (height and weight) measurements were performed by study nurses or physicians during a baseline clinical examination using standardised procedures.

#### Statistical analyses

Descriptive baseline characteristics are reported as mean (SD) or percentage, by sex-specific quartiles of the FSA-NPS DI. Body mass index (BMI) was computed as weight in kilograms divided by square height (in m<sup>2</sup>). The normality of continuous variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Reported  $P$  values refer to the Kruskal-Wallis test (for continuous variables) or to the Mantel-Haenszel  $\chi^2$  squared trend test (for categorical variables). Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals obtained from Cox proportional hazards models with age as the primary time variable were used to characterise the association between FSA-NPS DI (coded as a continuous variable and as sex-specific quartiles) and CVD risk. Participants contributed person-time to the Cox models until the date of a cardiovascular event, the date of last completed questionnaire, the date of death, or September 2007, whichever occurred first. We confirmed that the assumptions of proportionality were satisfied through examination of the log-log (survival) versus log-time plots. Tests for linear trends were performed using the ordinal score on quartiles of FSA-NPS DI. Multivariable models for CVD risk were adjusted for age (time scale in the Cox model), sex, intervention group of the initial SU.VI.MAX trial, number of dietary records, BMI (<25/25 to <30/ $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>), physical activity (< or  $\geq$  1 hour/day walking or equivalent), smoking status (never/former/current), educational level (university education or less), family history of CVD (yes/no) and alcohol intake (sex-specific tertiles). Further adjustments were tested for baseline hypertension, type 2 diabetes and dyslipidaemia. We also tested non-linear associations between FSA-NPS DI and CVD risk and checked the assumption of linearity using restricted cubic spline (RCS) functions with a SAS macro.<sup>19</sup> Two-way interactions were tested between FSA-NPS DI (as an ordinal variable and as quartiles) and the following variables: sex, smoking status, physical activity, energy intake, obesity status and intervention group of the SU.VI.MAX trial; analyses were conducted overall and then stratified by these variables. All tests were two-sided and  $P < 0.05$  was considered statistically significant. SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for analyses.

## Results

### Description of the study population

From the 13,017 participants of the SU.VI.MAX study, 26 were excluded because they had a CVD at baseline and 6476 because they had not provided at least six valid 24-hour dietary records within the first two years of follow-up. Among the remaining participants,



6515 were thus included in the analyses. Compared to excluded subjects, individuals included in our analysis were older (49.2 vs. 48.6 years,  $P < 0.0001$ ), were more often men (42.2% vs. 36.8%,  $P < 0.0001$ ), with a higher educational level (university or higher: 38.0% vs. 36.1%,  $P < 0.0001$ ); they were also less often smokers (never smokers: 49.4% vs. 48.3%,  $P < 0.0001$ ), had a lower BMI (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>: 64.9% vs. 62.3%,  $P < 0.0001$ ) and a higher proportion of a family history of CVD (41.8% vs. 26.3%,  $P < 0.0001$ ). For all covariates, less than 5% of values were missing and were replaced by the mode.

Overall, 181 first incident major cardiovascular events were recorded during a median 12.4-year follow-up (25th–75th percentiles: 11.0–12.6): 89 myocardial infarctions, 43 strokes and 79 anginas. Among subjects who experienced a cardiovascular event, the mean age at cardiovascular event was  $53.5 \pm 4.9$  years. The mean number of dietary records was  $10.6 \pm 2.4$  per subject.

The interaction between gender and FSA-NPS DI on CVD risk was not statistically significant ( $P = 0.5$ ). Therefore, analyses were conducted and presented overall.

The FSA-NPS DI score ranged from 1.38 to 12.0 (Table 1). Participants with lower FSA-NPS DI (i.e. with a better nutritional quality) tended to be older, never-smokers, more physically active, with lower alcohol and energy intakes and had a higher BMI.

#### Association between the FSA-NPS DI and CVD risk

The FSA-NPS DI score was associated with an increase in CVD risk (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.14 (1.03–1.27), HR<sub>Q4 vs. Q1</sub> = 1.61 (1.05–2.47),  $P_{trend} = 0.03$ , Table 2). Similar results were obtained when cases were restricted to myocardial infarction and stroke (102 cases, HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.19 (1.02–1.38),  $P_{trend} = 0.03$ , data not tabulated). These results were not modified after adjustment for baseline type 2 diabetes, hypertension and dyslipidaemia (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.14 (1.03–1.27),  $P_{trend} = 0.01$  and HR<sub>Q4 vs. Q1</sub> = 1.15 (1.01–1.30),  $P_{trend} = 0.04$ ). There was no evidence of non-linearity for the association between the FSA-NPS-DI score and the risk of incident CVDs (RCS test,  $P = 0.38$ ).

#### Effect modification of the association between the FSA-NPS DI and CVD risk by major CVD risk factors

Two-way interactions were statistically significant between FSA-NPS DI and either smoking status ( $P = 0.01$ ) or physical activity ( $P = 0.04$ ), but not with energy intake without alcohol, sex, obesity and intervention group of the SU.VLMAX trial ( $P > 0.05$  for the

latter four variables, Figure 1). The FSA-NPS DI score was associated with increased CVD risk in current smokers (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.39 (1.11–1.73)), and in subjects less physically active (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.26 (1.08–1.46)), while corresponding associations were not statistically significant in neither non-smokers ( $P_{trend} = 0.2$ ) nor in physically active subjects ( $P_{trend} = 0.5$ ). Similar results were obtained when the FSA-NPS DI was coded as sex-specific quartiles (data not tabulated). Further adjustment for hypertension, diabetes and dyslipidaemia did not change these results. The FSA-NPS DI score was associated with increased CVD risk in current smokers (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.38 (1.11–1.74)), and in subjects less physically active (HR<sub>for an increment of 1 point of the score</sub> = 1.25 (1.07–1.46)), while corresponding associations were not statistically significant in non-smokers ( $P_{trend} = 0.2$ ) and in physically active subjects ( $P_{trend} = 0.6$ ).

#### Discussion

In this prospective cohort study, we found that in a French population, a high FSA-NPS DI score, characterising poorer food choices in the diet, was associated with a higher risk of developing a CVD, especially in at-risk individuals (smokers and physically inactive persons).

#### Association between NPS and CVD risk

To our knowledge, only two studies have explored the association between a NPS and chronic conditions.<sup>20,21</sup> Consistent with our findings, Chiuve et al.<sup>20</sup> observed that an overall nutritional quality index (ONQI) score representing a higher nutritional quality was inversely associated with the risk of CVDs. The ONQI algorithm is based on a NPS assessing the nutritional quality of foods using 17 micronutrients and four macronutrients.<sup>22</sup> Lichtenstein et al.,<sup>21</sup> using a cross-sectional design, found that participants having food choices of better nutritional quality as measured by the NPS American Heart Association Heart Check Food Certification Program also exhibited a lower prevalence of obesity, elevated waist circumference and metabolic syndrome. This system is used as a front-of-pack symbol to guide consumers to make heart-healthy food choices in the United States.

Although the FSA-NPS DI does not take into account the content of individual diets in antioxidant vitamins and phytochemicals, this score is able to characterise the quality of the diet at the individual level and was strongly related to micro and macronutrient intakes and to compliance with nutritional recommendations.<sup>8</sup> The FSA-NPS-DI was also associated with



**Table 1.** Baseline characteristics of the study population, SU.VI.MAX Cohort, France, 1994–2007<sup>a</sup>

	All	Sex-specific quartiles <sup>b</sup> of FSA-NPS DI				P-value <sup>c</sup>
		Q1	Q2	Q3	Q4	
N	8515	1628	1629	1630	1628	
FSA-NPS DI	7.26 (5.69, 8.71)	5.50 (4.85, 5.92)	6.80 (6.52, 7.02)	7.70 (7.49, 7.94)	8.88 (8.49, 9.40)	
Age (years)	48.9 (46.1, 54.1)	50.8 (46.4, 55.8)	49.4 (45.7, 54.8)	48.6 (45.1, 53.3)	47.6 (43.3, 52.0)	<0.0001
Sex						
Male	2749 (42.2)	687 (42.2)	687 (42.2)	688 (42.2)	687 (42.2)	
Female	3766 (57.8)	941 (57.8)	942 (57.8)	942 (57.8)	941 (57.8)	
University education						0.6
No	4038 (62.0)	997 (61.2)	1000 (61.4)	1011 (62.0)	1030 (63.3)	
Yes	2477 (38.0)	631 (38.8)	629 (38.6)	619 (38.0)	598 (36.7)	
Smoking status						<0.0001
Never smokers	3218 (40.4)	877 (53.9)	820 (50.3)	829 (50.9)	692 (42.5)	
Former smokers	2439 (37.4)	582 (35.8)	616 (37.8)	598 (36.1)	653 (40.1)	
Current smokers	858 (13.2)	169 (10.4)	192 (11.9)	213 (13.1)	283 (17.4)	
Physical activity						0.009
<1 hour/day of walk or equivalent	3556 (56.6)	849 (52.2)	859 (52.7)	909 (55.8)	939 (57.7)	
≥1 hour/day of walk or equivalent	2959 (46.4)	779 (47.9)	770 (47.3)	721 (44.2)	689 (42.3)	
BMI <sup>d</sup>						<0.0001
<25 kg/m <sup>2</sup>	4225 (66.9)	971 (59.7)	1061 (65.1)	1098 (67.1)	1100 (67.6)	
≥25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	1895 (29.1)	533 (32.7)	474 (29.1)	448 (27.5)	440 (27.0)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	395 (6.06)	124 (7.62)	94 (5.77)	89 (5.46)	88 (5.41)	
Family history of CVD						0.5
No	3792 (58.2)	966 (59.3)	956 (58.7)	924 (56.7)	946 (58.1)	
Yes	2723 (41.8)	662 (40.7)	673 (41.3)	706 (43.3)	682 (41.9)	
Intervention group						0.7
Active/Starts	3217 (46.7)	790 (48.5)	814 (50.0)	808 (49.6)	825 (50.7)	
Passive	3278 (50.3)	838 (51.5)	815 (50.0)	822 (50.4)	803 (49.3)	
Without alcohol energy intake (Kcal/day)	1941 (1605, 2310)	1739 (1422, 2117)	1907 (1601, 2264)	1021 (1694, 2388)	2066 (1754, 2426)	<0.0001
Alcohol intake (g/day)	12.2 (1.41, 27.1)	7.70 (1.62, 20.3)	10.8 (3.18, 25.2)	13.6 (4.46, 29.2)	16.9 (5.65, 34.5)	<0.0001

BMI: body mass index; FSA-NPS DI: Food Standard Agency nutrient profiling system dietary index; SU.VI.MAX: Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants; CVD: cardiovascular disease.

Sex-specific cut-offs for quartiles of FSA-NPS DI were 6.38/7.34/8.21 for men and 6.16/7.18/8.18 for women.

Values are median (25th, 75th percentile) for quantitative variables and N (%) for qualitative variables.

<sup>b</sup>P values for the comparison between quartiles of FSA-NPS DI are Kruskal-Wallis test (for continuous variables) or to the Mantel-Haenszel  $\chi^2$  trend test (for categorical variables).

<sup>d</sup>Weight (kg)/height (m)<sup>2</sup>.

biological nutritional status.<sup>8</sup> Our findings are consistent with the extended evidence linking the components of the FSA-NPS score, particularly fruits and vegetables,<sup>23,24</sup> dietary fibres,<sup>25</sup> total sugar,<sup>26,27</sup> saturated fatty acids<sup>28</sup> and sodium<sup>1,29</sup> with either cardiovascular risk factors or CVDs. Moreover, several a priori-defined dietary scores (not based on a NPS) have been developed to assess the overall nutritional quality of the diet and generally pointed out that a better nutritional quality was associated with a lower risk of CVDs<sup>3,30–32</sup> or a lower risk of cardiovascular mortality.<sup>3,33–36</sup> In the SU.VI.MAX study, our team showed

that the PNNS-GS was significantly associated with a reduction in CVD risk<sup>5</sup> and that the FSA-NPS DI and the PNNS-GS score were strongly correlated.<sup>9</sup>

#### Effect modification by major CVD risk factors

The testing of a potential modifying effect of the relationship between the FSA-NPS DI and CVD risk by several lifestyle factors was prespecified in our initial protocol, in order to investigate whether diet quality had the same potential impact on CVD risk in subjects who are more or less at risk of cardiometabolic

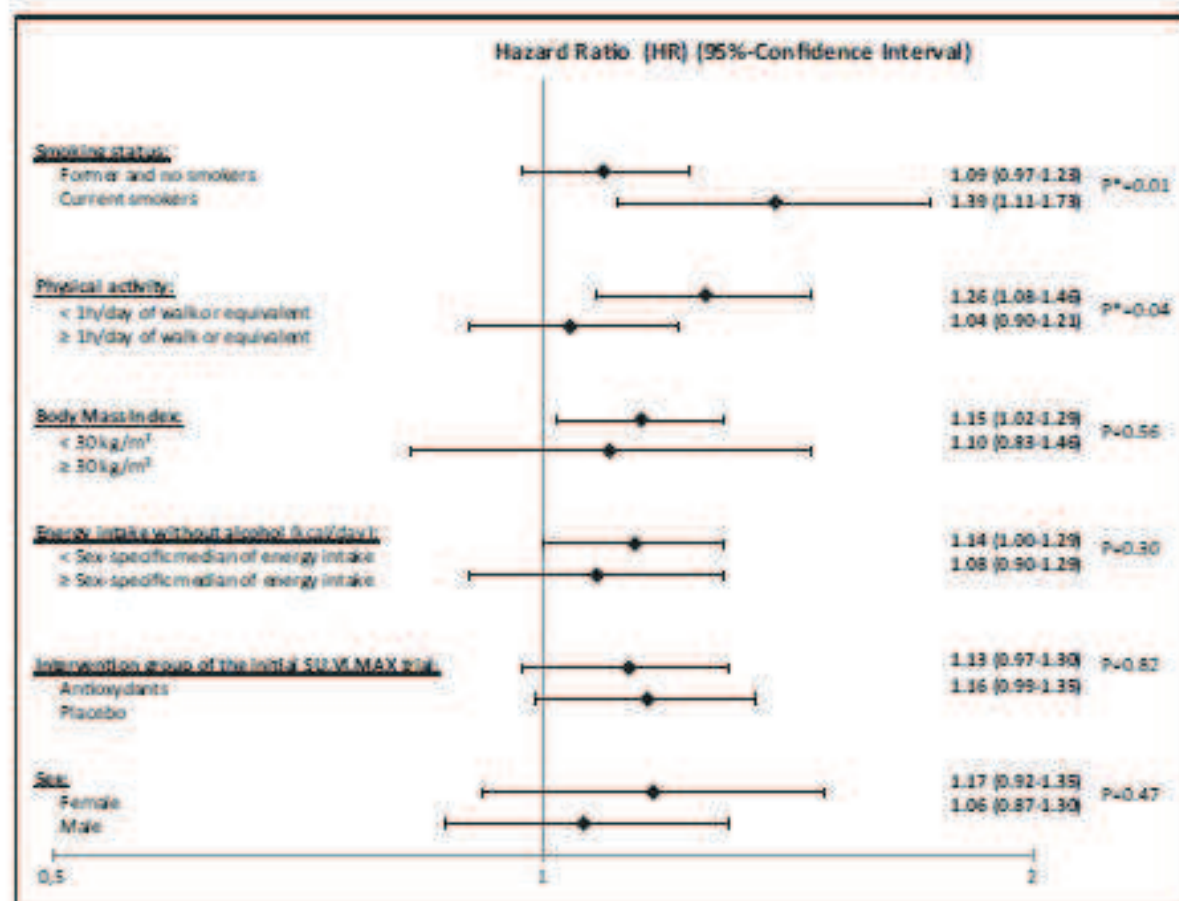
**Table 2.** Multivariable 2 associations (HRs and 95% CIs) between continuous or sex-specific quartiles 1 of FSA-NPS DI and cardiovascular disease risk, SU.VI.MAX cohort, France, 1994–2007.

FSA-NPS DI	N for cases/non-cases	HR	95% CI	<i>P</i> <sub>total</sub>
Continuous score	181/6334 (2.86%)	1.14	(1.03–1.27)	.001
Quartile				.003
Q1	44/1584 (2.78%)	1		
Q2	45/1584 (2.86%)	1.19	(0.79–1.81)	
Q3	42/1588 (2.64%)	1.23	(0.80–1.91)	
Q4	50/1578 (3.17%)	1.61	(1.05–2.47)	

FSA-NPS DI: Food Standard Agency nutrient profiling system dietary index; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; Q: quartile; SU.VI.MAX: Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

1: Sex-specific cut-offs for quartiles of FSA-NPS DI were 6.38/7.34/8.21 for men and 6.16/7.18/8.18 for women.

2: Adjusted for age, sex, intervention group of the initial SU.VI.MAX trial, number of dietary records, smoking status, educational level, physical activity, body mass index, family history of cardiovascular disease, energy intake without alcohol and alcohol intake.



**Figure 1.** Multivariable 1 associations (HRs and 95% CIs) between the FSA-NPS DI and CVD risk, stratified by smoking status, physical activity level, obesity status, energy intake without alcohol, intervention group of the initial SU.VI.MAX trial and sex; SU.VI.MAX cohort, France, 1994–2007.

FSA-NPS DI: Food Standard Agency nutrient profiling system dietary index; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; SU.VI.MAX: Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

1: HR for a 1 point increment in the FSA-NPS DI score, from multivariable Cox proportional hazards model adjusted for age, sex, intervention group of the initial SU.VI.MAX trial, number of dietary records, smoking status, educational level, physical activity, body mass index, family history of cardiovascular disease, energy intake without alcohol and alcohol intake.

\**P* for interaction.



disorders. Interestingly, the associations between the FSA-NPS DI and CVD risk were more specifically observed in current smokers and in subjects with a low physical activity level. As physical inactivity and smoking<sup>37</sup> are known risk factors for CVDs, these results suggest that the influence of the nutritional quality of the diet (and its prevention capacity) may be even stronger in subjects at higher risk of disease.

### Strengths and limitations of the study

The strengths of this study include its prospective design and long-term follow-up. Moreover, dietary data were accurately assessed by repeated 24-hour dietary records, accounting for intra-individual day to day and seasonal variability.

Some limitations should be acknowledged. First, the number of incident cardiovascular cases was relatively low. Subjects included in the SU.VI.MAX cohort were volunteers involved in a long-term study on nutrition and health. Therefore, as it is often the case in health-related cohorts, they were probably more health cautious, and for this reason, they may have had a lower risk of CVDs as compared to the general population.<sup>15</sup> Although this may have limited our ability to detect some of the studied associations, this is unlikely to explain the observed relationships that were statistically significant despite this potential power limitation. Second, in this analysis, the FSA-NPS DI score of the diet was measured only once at baseline. In addition, self-reported diet assessed by the 24-hour dietary records used in this cohort had good validity when compared with biomarkers of intake, but is nevertheless imperfect. These sources of misclassification in a prospective design should be random with respect to disease risk and will usually lead to underestimation of associations. Finally, residual confounding cannot be ruled out. Notably, the measure of physical activity at baseline was relatively imprecise in the SU.VI.MAX cohort, because subjects classified themselves into three categories (irregular, <1 hour/day walking or equivalent, or  $\geq 1$  hour/day). However, a large range of confounding factors was taken into account, limiting potential confounding bias.

In conclusion, this study suggests that unhealthy food choices, as reflected by a higher FSA-NPS DI, are associated with a significant increase in CVD risk, especially in at-risk individuals (smokers and physically inactive persons). The FSA score has been proposed to be translated into five categories corresponding to the five colours of the nutrition label,<sup>9-11</sup> (Figure 1, supplementary material). This label is intended to provide consumers with a quick and clear way to compare and rank foods according to their overall nutritional quality. Public health messages could be elaborated to accompany the 5-colour label; for instance, the

consumption of 'green' products would be encouraged without restriction, while moderation advice would be given for red products. Our results bring scientific arguments for the use of a front-of-pack labelling nutritional information system based on the FSA-NPS score as a public health measure for CVD prevention.

### Acknowledgements

The authors thank Nathalie Arnault and Laurent Bourhis (statisticians) for their technical contribution to the SU.VI.MAX study as well as all participants of the SU.VI.MAX study.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Solia Adriouch was funded by a PhD grant from the CORDDIM (public funding from the Paris region). Mathilde Donnemfeld was funded by a grant from the French Ministry of Research and Higher Education. Mélanie Deschasaux was funded by a PhD grant from the Cancéropôle Ile-de-France (public funding from the Paris region). Menal Mehdi was funded by a grant from Fondation Le Roch - Les Mousquetaires. The funders had no role in the design, analysis or writing of this article.

### References

1. Mozaffarian D, Appel LJ and Van HL. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011; 123: 2870-2891.
2. Moeller SM, Reedy J, Millen AE, et al. Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research at Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1233-1239.
3. Wijnen PM, Feskens EJ and Ocke MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr* 2007; 97: 219-231.
4. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1031-1041.
5. Kesse-Guyot E, Touvier M, Henegar A, et al. Higher adherence to French dietary guidelines and chronic diseases in the prospective SU.VI.MAX cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 887-894.
6. Arambepola C, Scarborough P and Rayner M. Validating a nutrient profile model. *Public Health Nutr* 2008; 11: 371-378.
7. Azais-Braesco V, Goffi C and Labouze E. Nutrient profiling: comparison and critical analysis of existing systems. *Public Health Nutr* 2006; 9: 613-622.



8. Julia C, Touvier M, Mejean C, et al. Development and validation of an individual dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system in a French context. *J Nutr* 2014; 144: 2009-2017.
9. Julia C, Mejean C, Touvier M, et al. Validation of the FSA nutrient profiling system dietary index in French adults – findings from SU.VI.MAX study. *Eur J Nutr* 2015.
10. Julia C, Kesse-Guyot E, Touvier M, et al. Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. *Br J Nutr* 2014; 112: 1699-1705.
11. Julia C, Kesse-Guyot E, Ducrot P, et al. Performance of a five category front-of-pack labeling system – the 5-colour nutrition label – to differentiate nutritional quality of breakfast cereals in France. *BMC Public Health* 2015; 15: 179.
12. Julia C, Ducrot P, Lassale C, et al. Prospective associations between a dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system and 15-year weight gain in the SU.VI.MAX cohort. *Prev Med* 2015; 81: 189-194.
13. Julia C, Fezeu LK, Ducrot P, et al. Nutrient profile of foods consumed with the use of the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System is associated with metabolic syndrome in the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants Cohort. *J Nutr* 2015; 145(10): 2355-2361.
14. Donnenfeld M, Julia C, Kesse-Guyot E, et al. Prospective association between cancer risk and an individual dietary index based on the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System. *Br J Nutr* 2015; 114(10): 1-9.
15. Herberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2335-2342.
16. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, et al. Validation du manuel photo utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. [Validation of the food portion size booklet used in the SU.VI.MAX study]. (in French). *Cah Nutr Diet* 1996; 31: 158-164.
17. Herberg S. *Table de composition SU.VI.MAX des aliments*. [SU.VI.MAX food composition table] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica, 2005.
18. Julia C, Ducrot P, Peneau S, et al. Discriminating nutritional quality of foods using the 5-Color nutrition label in the French food market: consistency with nutritional recommendations. *Nutr J* 2015; 14: 100.
19. Desquilbet L and Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010; 29: 1037-1057.
20. Chiuve SE, Sampson L and Willett WC. The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med* 2011; 40: 505-513.
21. Lichtenstein AH, Carson JS, Johnson RK, et al. Food intake patterns assessed by using front-of-pack labeling program criteria associated with better diet quality and lower cardiometabolic risk. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 454-462.
22. Katz DL, Njike VY, Rhoe LQ, et al. Performance characteristics of NuVal and the Overall Nutritional Quality Index (ONQI). *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1102S-1108S.
23. Daudet L, Arnouy P, Herberg S, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006; 136: 2588-2593.
24. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4990.
25. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6879.
26. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, et al. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1037-1042.
27. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-2423.
28. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD002137.
29. Estruch R, Ros E and Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 676-677.
30. Garcia-Lopez M, Martinez-Gonzalez MA, Rastern-Gortan FJ, et al. Adherence to the Mediterranean dietary pattern and heart rate in the SUN project. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 521-527.
31. McCullough ML, Feskandh D, Sampfer MJ, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1214-1222.
32. McCullough ML, Feskandh D, Rimm EB, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1223-1231.
33. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J Nutr* 2014; 144: 673-680.
34. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1518-1529.
35. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997; 315(7099): 13-17.
36. Huijbregts P, de Vegt F, Feskens E, et al. Dietary patterns and mortality in an elderly population in the Netherlands. A comparison between cluster analysis and the healthy diet indicator. In: Huijbregts P (ed.) *Dietary patterns and health in the elderly*. The Netherlands: Wageningen University, 1997, pp.33-42.
37. Lachman S, Peters RJ, Lentjes MA, et al. Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol* 2015.

## **Annexe 10.**

### **Article 2, texte intégral : « Score FSA-NPS DI dans la cohorte NutriNet-Santé »**

#### **ASSOCIATION BETWEEN A DIETARY QUALITY INDEX BASED ON THE FOOD STANDARD AGENCY NUTRIENT PROFILING SYSTEM AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK AMONG FRENCH ADULTS**

**Running title:** Dietary Index and cardiovascular disease risk

Solia Adriouch<sup>1</sup>; Chantal Julia<sup>1,2</sup>; M.D., Ph.D.; Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>; Ph.D.; Pauline Ducrot<sup>1</sup>; Sandrine Péneau<sup>1</sup>, Ph.D.; Caroline Méjean<sup>1</sup>; Ph.D.; Karen E. Assmann<sup>1</sup>; Ph.D.; Mélanie Deschasaux<sup>1</sup>; Serge Hercberg<sup>1,2</sup>; M.D., Ph.D.; Mathilde Touvier<sup>1\*</sup>; Ph.D.; Léopold K Fezeu<sup>1\*</sup>; M.D., Ph.D.

\*Both authors equally contributed

#### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France

<sup>2</sup>Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

**Corresponding author:** Solia Adriouch, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN),  
74 rue Marcel Cachin, F-93017, Bobigny, France  
[s.adriouch@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:s.adriouch@eren.smbh.univ-paris13.fr)  
TEL: +33 148387378 / FAX: +33 148388931

## ABSTRACT

**Background:** In France, the implementation of a front-of-pack (FOP) nutrition label—the 5-Colour Nutrition Label (5-CNL) is currently under consideration as a strategic tool to allow consumers making healthier food choices. This FOP label is based on the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System (FSA-NPS), reflecting the overall nutritional quality of foods. At the individual level, an energy-weighted mean of all FSA-NPS scores of foods usually consumed has been elaborated (FSA-NPS DI). Our objective was to investigate the prospective association between the FSA-NPS DI and cardiovascular disease (CVD) risk.

**Methods:** 75,801 participants to the NutriNet-Santé cohort, who completed at least three 24h dietary records during the first 2y of the follow-up, were followed between 2009 and 2016. Multivariable Cox proportional hazards models were used to characterize the associations between FSA-NPS DI and the incidence of CVDs.

**Results:** 509 major cardiovascular events were diagnosed (262 coronary heart diseases and 247 strokes). A higher FSA-NPS DI, characterizing lower dietary quality, was associated with increased CVD risk ( $HR_{\text{for a 1-point increment}}=1.08$  (1.03-1.13);  $HR_{Q4vs.Q1}=1.40$  (1.06-1.84),  $P_{\text{trend Q4-Q1}}=0.01$ ). This association tended to be stronger in overweight subjects ( $HR_{\text{for a 1-point increment}}= 1.12$  (1.04-1.19);  $P_{\text{interaction}}=0.003$ ).

**Conclusions:** These results suggest that lower dietary quality, as reflected by a higher FSA-NPS DI, may be associated with a significant increase in cardiovascular risk, especially in at-risk individuals (overweight population). They support the public health relevance of developing a front-of-pack nutrition label based on this score.

**Keywords:** Cardiovascular risk, FSA-NPS, Nutrient Profiling System, Nutrition policy, Prospective study.



## **INTRODUCTION**

Cardiovascular diseases (CVDs) account for almost one third of all deaths worldwide, and also present a large burden in terms of loss of quality of life among the affected patients (1). Among the modifiable environmental factors involved in the aetiology of CVDs, diet and physical activity play a decisive role (2). Currently, there is a growing consensus that overall dietary patterns rather than individual nutrients should be targeted in the context of effective prevention strategies (3-5).

Therefore, nutrition-labelling schemes have emerged as potentially useful tools to guide consumers towards healthier food choices. Some of the labels are based on scores attributed to each food according to its nutritional quality, using a nutrient profiling system (NPS) (6-8). Such strategies aim to help consumers make well-informed and empowering them in choosing healthier products, as prescribed by the WHO (9) and Organization for Economic Co-operation and Development (10). In France, public policy makers are currently considering the implementation of a nutrition label on the front-of-pack of food products. The Five-Colours Nutrition label (5-CNL) has been suggested on the basis of several scientific studies as a strategic tool to allow consumers making healthier food choices. It focuses on the overall nutritional quality of food items, and has been evaluated as the easiest to identify and to understand (in comparison to other nutrition labels) (11;12). The 5-CNL is based on the British Food Standards Agency NPS (FSA-NPS), one of the most scientifically validated system in the European Union (8, 9). This index permits the account for nutritional variability across food groups, but also within food groups (13;14). In order to investigate the validity and usability of nutrition-labelling schemes (15), a dietary index based on the FSA-NPS (the FSA-NPS DI), reflecting the overall quality of the diet at the individual level, has recently been validated in France (16;17). Previously published investigations have shown that a higher FSA-NPS DI (reflecting choices of foods of lower nutritional quality) was associated with an increased risk of long-term weight gain (18), incidence of the metabolic syndrome (19), cancer (20) and CVDs (21) in the French SU.VI.MAX cohort (1994-2002).

Therefore, the aim of the present prospective study was to provide up-to-date information on the association between the FSA-NPS DI score and the risk of incident CVDs in the ongoing large-scale French NutriNet-Santé cohort, using detailed dietary data reflecting today's reality of dietary habits and the range of food products on the market. In addition, to assess whether diet quality had the same potential impact on CVD risk in subjects who were more or less at risk of cardio-metabolic disorders, we also explored whether these associations were modulated by known modifiable CVD risk factors.

## **METHODS**

### **Study population**

Participants were a sample of volunteers from the NutriNet-Santé study, a prospective observational cohort study launched in May 2009 in order to evaluate the determinants of eating behaviours and the relationships between nutrition and chronic disease risk. Inclusion criteria were residence in France, age above 18 years and access to the Internet. Registration and participation took place online using a dedicated web site ([www.etude-NutriNet-sante.fr](http://www.etude-NutriNet-sante.fr)). The NutriNet-Santé study's aims and methods have been described in details elsewhere (22). Informed consent is obtained electronically from all participants. All procedures were approved by the International Research Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and the French National Information and Citizen Freedom Commission "CNIL" (no. 908450 and 909216).

### **Cases ascertainment**

Participants self-declared health events through the yearly health status questionnaire, through a specific check-up questionnaire for health events (every three months) or at any time through a specific interface on the study website. Following this declaration, participants were invited to send their medical records (diagnosis, hospitalization, radiological reports, electrocardiograms, etc.) and, if necessary, the study physicians contacted the participants' treating physician or the medical structures to collect additional information. Then, medical data were reviewed for the validation of major health events. Vital status and causes of death were identified via the national death registry (CepiDC Inserm).

The present study focused on all first incident stroke, myocardial infarctions, acute coronary syndromes and angioplasty diagnosed between the inclusion and March 2016.

### **Data collection**

#### **Sociodemographic, lifestyle and anthropometric data.**

Baseline validated (23) self-administered questionnaires were administered to collect data on sociodemographic, lifestyle and behavioral characteristics, including sex, age, geographical region, marital status, number of children, educational level, smoking status, weight and height and leisure-time physical activity (international physical activity questionnaire (24)).

#### **Dietary data**

At baseline, participants were invited to complete three non-consecutive validated (25-27) web-based 24-h dietary records, randomly distributed between week and weekend days to account for intra-individual variability. The questionnaires were completed via a secured user-friendly interface that was designed for self-administration on the Internet. Participants reported all foods and beverages (type and quantity) consumed at each meal (breakfast, lunch, dinner) or any other eating occasion. Portion sizes were assessed using photographs directly included in the computerised interface. These photographs, from a validated picture booklet (28), represent more than 250 foods (corresponding to 1000 generic foods) proposed in three different portion sizes. Along with the two intermediate and two extreme quantities, there are seven choices of amounts. Instead of using the photographs, the participant can directly enter the quantity consumed in grams or volume, if known. Values for energy, macronutrients and main micronutrients came from a published ad hoc food composition database (29). We excluded energy under-reporting participants using the method proposed by Black (30).

#### **FSA-NPS DI construction**

As previously described (13;16) the FSA-NPS score for foods and beverages was calculated taking into account nutrient content for 100g. FSA-NPS scores for foods and non-alcoholic beverages are based on a discrete continuous scale ranging theoretically from -15 (most healthy) to +40 (less healthy). Points (0-10) are allocated for content in energy (KJ), total sugar (g), saturated fatty acids (g) and sodium (mg). Points (0-5) are subtracted from the previous sum, according to the content in fruits, vegetables (%), fibers (g) and proteins (g). An increase of this score therefore reflects decreasing nutritional quality of the food or beverage item. Modifications of the original score were applied for cheese, added fats and beverages, to comply with French nutritional recommendations, as advised by the French High Council for Public Health (31) (Supplementary material 1).

In a second step, the FSA-NPS DI was calculated at the individual level using arithmetic energy-weighted means with the following equation (16), in which  $i$  represents a food or beverage consumed by the subject,  $FS_i$  represents the food (or beverage) score,  $E_i$  represents the mean daily energy intake from this food or beverage and  $n$  represents the number of different food/beverage items consumed by the individual across his/her dietary records:

$$\text{FSA - NPS DI} = \frac{\sum_{i=1}^n FS_i E_i}{\sum_{i=1}^n E_i}$$

Increasing FSA-NPS DI therefore reflects decreasing quality of the overall diet.

#### **Statistical analyses**

Baseline characteristics are reported as mean (SD) or N (%), according to sex-specific quartiles of the FSA-NPS DI. Body mass index (BMI) was computed as weight (in kg) divided by square height (in m<sup>2</sup>). Reported p-values refer to ordinal polytomous logistic regressions.

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) obtained from Cox proportional hazards models with age as the primary time variable were used to estimate the association between FSA-NPS DI (coded as a continuous variable and as sex-specific quartiles) and CVDs risk. Participants contributed person-time to the Cox models until the date of cardiovascular event, the date of the last completed

questionnaire, the date of death, or March 31<sup>st</sup> 2016, whichever occurred first. We confirmed that the assumptions of proportionality were satisfied through examination of the log–log (survival) versus log–time plots. Tests for linear trends were performed using the ordinal score on quartiles of FSA-NPS DI. Multivariable models were adjusted for age (time-scale in the Cox model), sex, number of dietary records, BMI (kg/m<sup>2</sup>, continuous), physical activity (high, moderate, low, computed following IPAQ recommendations (24)), smoking status (never/former/occasional / current smokers), educational level (<high-school degree / ≥ high-school degree and <2y after high school degree / <2y after high school degree), family history of CVD (yes/no), energy intake (kcal), alcohol intake (sex-specific quintiles) and season of completion of 24-h dietary records (spring, summer, fall, winter). In sensitivity analyses, we also tested whether the results would remain stable after additional adjustment for self-declaration of hypertension or type 2 diabetes or dyslipidaemia; medical treatment of these conditions; drug adherence to these disorders in participants using health insurance data of the participants; and nutritional awareness. We also tested non-linear associations between the FSA-NPS DI and cardiovascular disease risk and verified the assumption of linearity using restricted cubic spline (RCS) functions using the SAS<sup>®</sup> macro written by Desquilbet and Mariotti (32). Two-way interactions were tested between FSA-NPS DI (as a continuous variable and as quartiles) and the following variables (known CVD risk factors): sex, smoking status, physical activity, energy intake and overweight status. Analyses were conducted overall and then stratified according to these variables. All tests were two-sided and P<0.05 was considered statistically significant, except for interaction tests for which P<0.10 was considered statistically significant. For all covariates except physical activity, less than 5% of values were missing and were replaced by the mode. For physical activity (14.0% missing values), a “missing class” was introduced into the models. SAS<sup>®</sup> version 9.3 (SAS<sup>®</sup> Institute, Cary, 133 NC) was used for analyses.

## RESULTS

### Description of the study population

From the 96,716 participants to the NutriNet-Santé study who had provided at least three valid 24h dietary records during the first two years of follow-up, 20,069 were excluded because they had a CVD before baseline or had a follow-up length under two years. The remaining 76,647 participants were thus included in the present analyses. Compared to excluded ones, individuals included in our analysis were older (43.8 vs. 40.1 y, P<0.0001), more often women (78.2% vs. 77.8%, P<0.0001), with higher educational level (≥ 2y after high-school degree: 64.8% vs. 62.0%, P<0.0001), less often smokers (never smokers: 50.9% vs. 48.1%, P<0.0001), and with a higher proportion of family history of CVD (21.2% vs. 20.6%, P<0.0001).

Overall, 509 first incident major cardiovascular events were recorded during a median 4.59 years of follow-up (346,706 person years): 76 myocardial infarctions, 186 angioplasty, and 247 strokes. Mean number of dietary records was 4.60 (SD=1.60) per subject. Among subjects who experienced a cardiovascular event, the mean age at cardiovascular event was 62.6 (SD=11.1) years.

The interaction between gender and FSA-NPS DI on cardiovascular disease risk was not statistically significant (P=0.48). Therefore, analyses were conducted and presented overall.

The FSA-NPS DI score ranged from -5.20 to 18.1. Participants with a lower FSA-NPS DI (i.e. with a diet of better nutritional quality) tended to be older, never-smokers, more physically active, with lower alcohol and energy intakes, with higher BMI and with a higher proportion of family history of CVDs (all p values < 0.001, Table 1).

The FSA-NPS DI score was associated with an increase in CVDs risk (HR for an increment of 1 point of the score=1.08 (1.03-1.13), HR<sub>Q4vs.Q1</sub>=1.40 (1.06-1.84), P<sub>trend</sub>=0.01, Table 2). Similar results were obtained when cases were restricted to coronary events (myocardial infarction and angioplasty, 262 cases, HR for an increment of 1 point of the score=1.09 (1.03-1.16), P<sub>trend</sub> =0.01, Table 2) but not when cases were restricted to neurovascular events (strokes, 247 cases, HR for an increment of 1 point of the score=1.06 (0.99-1.13), P<sub>trend</sub> =0.28, Table 2). Results for CVDs were not modified after adjustment for baseline self-declaration of



hypertension or type 2 diabetes or dyslipidaemia; medical treatment of these conditions; drug adherence to these disorders in participants; and nutritional awareness (HR for an increment of 1 point of the score=1.08 (1.04-1.13),  $p=0.0006$  and  $HR_{Q4vs.Q1}=1.43$  (1.08-1.88),  $P_{trend}=0.005$ ). There was no evidence of non-linearity for the association between the FSA-NPS-DI score and the risk of incident CVDs (RCS test, for non-linearity,  $P=0.25$ ). Supplemental material 2 shows a Kaplan-Meier diagram demonstrating the cardiovascular survival of the four quartiles of the FSA-NPS DI.

Whereas no interaction was detected between the FSA-NPS DI and energy intake, sex, physical activity or smoking status ( $P>0.10$ ), a significant interaction was observed between the FSA-NPS DI and overweight status ( $P=0.09$ ) (Figure 1). The FSA-NPS DI score was associated with an increased CVD risk in overweight persons (HR for an increment of 1 point of the score=1.12 (1.04-1.19),  $p=0.002$ ), while this association was not statistically significant in non-overweight persons ( $p=0.13$ ). Similar results were obtained when the FSA-NPS DI was coded as sex-specific quartiles (data not tabulated). Further adjustment for self-declared hypertension or diabetes or dyslipidaemia, drug adherence to these disorders in participants; and nutritional awareness did not change these results (data not tabulated).

## DISCUSSION

In this prospective investigation in a large French cohort study, a higher FSA-NPS DI score, reflecting food choices of lower nutritional quality, was associated with an increased risk of developing a CVD, overall and especially in at-risk individuals (overweight population). These results were consistent with a previous study performed in the SU.VI.MAX cohort on the association between the FSA-NPS DI and CVD risk (33). They add to the scientific evidence supporting the relevance of the FSA-NPS DI and thus of the 5-colour nutrition label that is based on the FSA\_NPS, with current data that better take into account the current offer of food products.

The results of our study are supported by the extended evidence linking the components of the FSA-NPS score, particularly fruits and vegetables (34;35), dietary fibers (36), total sugar (37;38) saturated fatty acids (39) and sodium (2;40) with either cardiovascular risk factors or CVDs (41).

To the best of our knowledge, very few studies have explored the association between a dietary score based on a NPS at the food level, and chronic conditions (42;43). Consistent with our findings, Chiuve et al. observed that higher scores on an Overall Nutritional Quality Index (ONQI), representing higher nutritional quality, were inversely associated with the risk of CVDs among American adults. The ONQI algorithm is based on a NPS assessing the nutritional quality of foods and using 17 micronutrients and 4 macronutrients (total sugar, fiber, SFA, TFA, cholesterol, total N-3 fatty acids, vitamin A, vitamin B9, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, total bioflavonoids, total carotenoids, calcium, iron, magnesium, potassium, sodium and zinc) (8). The ONQI algorithm is quite similar to the FSA-NPS DI score computation regarding the method to classify food products, notably since both NPS scores use a system of weighted means. The major difference between the two systems is that, in contrast to the ONQI, the FSA-NPS has been designed using a limited number of input variables that can be found on the European mandatory nutrition labelling of foodstuffs, and an open algorithm. Although the FSA-NPS DI does not take into account antioxidant vitamins and phytochemicals, this score is able to characterize the quality of the diet at the individual level and was strongly related to micro and macronutrient intakes and to compliance with nutritional recommendations (9). FSA-NPS-DI was also associated with biological nutritional status (9).

A cross-sectional study published by Lichtenstein et al. investigated a voluntary NPS system used as a front-of-pack symbol in the United States, the "American Heart Association Heart Check Food Certification Program". In this study (43), consumers of foods carrying the AHA-HCP-certificate showed a lower prevalence of obesity, elevated waist circumference and metabolic syndrome, as compared to non-consumers. The scoring algorithm used by this NPS system includes saturated fat,

trans fat, cholesterol, total fat, whole-grain, sugar, sodium, omega-3 fatty acid, and dietary fibre. Moreover, a threshold measurement method is used, i.e. two or three classes of nutritional quality are defined for each ingredient (good/intermediate/bad). Next, an overall score is assigned to each food that is a combination of a "negative ingredient score" and a "positive ingredient score". In contrast to the FSA-NPS-DI and the ONQI, the American Heart Association- system does not use a transversal approach in which all foods are considered under a single profile (irrespective of food categories), but an approach that separately calculates scores for the different food categories. Foods are then categorized as of sufficient dietary quality to carry the AHA-HCP-certificate or not. An individual, participant-specific dietary quality index is not calculated.

In summary, our findings are consistent with those of the few previous studies that have investigated the association between dietary scores based on NPS at the food level and CVD risk and cardiometabolic conditions.

In addition, the associations between the FSA-NPS DI and CVD risk were more specifically observed for coronary heart diseases, while only a non-significant trend was observed for stroke. It is possible that nutritional factors have a lesser role in the aetiology of stroke as compared to other cardiovascular diseases, especially haemorrhagic stroke (44).

Besides, the associations between the FSA-NPS DI and CVD risk were more specifically observed among overweight subjects. Since overweight is known as a risk factor for CVDs (45), this result suggests that the influence of the nutritional quality of the diet may be even stronger in subjects at higher risk of disease. However, these secondary analyses were of exploratory nature, thus caution is needed in their extrapolation.

Strengths of this study include its prospective design, the large sample size of the NutriNet-Santé cohort and the quality of the nutritional data collected by repeated 24h-dietary records. Some limitations should be acknowledged. First, subjects included in the NutriNet-Santé cohort were volunteers involved in a long-term cohort on nutrition and health. As is often the case in health-related epidemiological studies, participants were probably particularly health cautious, and thus may have had a lower risk of CVD as compared to the general population (46). This may notably have limited our ability to detect some of the studied associations. Our population study also included more women and subjects with higher socio-economic positions compared to the general French population. Finally, given the observational design of our study, residual confounding cannot be ruled out.

In conclusion, this study suggests that unhealthy food choices, as reflected by a higher FSA-NPS DI, are associated with a significant increase in CVD risk, and especially especially at-risk individuals (overweight persons). The FSA score has been proposed to be translated into five categories corresponding to the five colors of the 5-CNL nutrition label (13;14;17) (Figure 3, Supplemental material). This label is intended to help consumers rapidly and clearly compare and rank foods according to their overall nutritional quality. Public health messages may be elaborated to accompany the 5-color label; for instance, the consumption of "green" products would be encouraged without restriction, while moderation advice would be given for red products. Such analyses support the relevance of implementing a nutrition labelling system on front-of-pack of products based on the FSA-NPS. Our results add to the scientific arguments for the use of a front-of-pack labelling nutritional information system based on the FSA-NPS score as a public health measure for CVD prevention.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort. We extend special thanks to Nathalie Arnault, Stephen Besseau, Laurent Bourhis, Yasmina Chelghoum, Than Duong Van, Younes Esseddik, Paul Flanzky, Charlie Ménard, Mac Rakotondrazafy and Fabien Szabo for their technical contribution to the NutriNet-Santé study, Cédric Agaesse and Claudia Chahine (dietitian) as well as all participants of the NutriNet-santé study.

The authors have no conflict of interest to disclose.

## **FINANCIAL SUPPORT**

Solia Adriouch and Mélanie Deschasaux were funded by PhD grants from the Région Ile-de-France (public funding: CORDDIM and Cancéropôle Ile-de-France). The NutriNet-Santé study was supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Institut de Veille Sanitaire (InVS), Institut National de la Prévention et de l'Éducation pour la Santé (INPES), Région Ile-de-France (CORDDIM), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) and Université Paris 13. The funders had no role in the design, implementation, analysis, or writing of this article.

## **CONFLICT OF INTEREST**

There is no conflict of interest to declare.

## **AUTHORSHIP**

The author's responsibilities were as follow – SA, LF and MT: designed the research; CJ, EKG, SH, MT, LF: conducted the research; SA: performed statistical analyses; SA, MT and LF: wrote the paper; CJ, EKG, PD, SP, CM, KA, MD, SH: contributed to the data interpretation and revised the draft for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

## Reference List

- (1) World Health Organisation .*Cardiovascular diseases*.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- (2) Mozaffarian D, Appel LJ, Van HL. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011 Jun 21;123(24):2870-91.
- (3) Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002 Feb;13(1):3-9.
- (4) Waijers PM, Feskens EJ, Ocke MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr* 2007 Feb;97(2):219-31.
- (5) Wirt A, Collins CE. Diet quality--what is it and does it matter? *Public Health Nutr* 2009 Dec;12(12):2473-92.
- (6) Commonwealth of Australia. Health Star Rating System. A joint Australian, state and territory governments initiatives in partnership with industry, public health and consumer groups. Accessed at. 2016.
- (7) Fischer LM, Sutherland LA, Kaley LA, Fox TA, Hasler CM, Nobel J, et al. Development and implementation of the guiding stars nutrition guidance program. *Am J Health Promot* 2011 Nov;26(2):e55-e63.
- (8) Katz DL, Njike VY, Rhee LQ, Reingold A, Ayoob KT. Performance characteristics of NuVal and the Overall Nutritional Quality Index (ONQI). *Am J Clin Nutr* 2010 Apr;91(4):1102S-8S.
- (9) WHO/FAO. Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva: WHO Technical Report. 2003. 2015.
- (10) Organisation for Economic Cooperation and Development. Promoting sustainable consumption-good practices in OECD countries. Paris :OECD. 2016.
- (11) Ducrot P, Mejean C, Julia C, Kesse-Guyot E, Touvier M, Fezeu LK, et al. Objective Understanding of Front-of-Package Nutrition Labels among Nutritionally At-Risk Individuals. *Nutrients* 2015;7(8):7106-25.
- (12) Ducrot P, Mejean C, Julia C, Kesse-Guyot E, Touvier M, Fezeu L, et al. Effectiveness of Front-Of-Pack Nutrition Labels in French Adults: Results from the NutriNet-Sante Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140898.
- (13) Julia C, Kesse-Guyot E, Touvier M, Mejean C, Fezeu L, Hercberg S. Application of the British Food Standards Agency nutrient profiling system in a French food composition database. *Br J Nutr* 2014 Nov 28;112(10):1699-705.
- (14) Julia C, Kesse-Guyot E, Ducrot P, Peneau S, Touvier M, Mejean C, et al. Performance of a five category front-of-pack labelling system - the 5-colour nutrition label - to differentiate nutritional quality of breakfast cereals in France. *BMC Public Health* 2015;15:179.
- (15) Helfer P, Shultz TR. The effects of nutrition labeling on consumer food choice: a psychological experiment and computational model. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Dec;1331:174-85.

- (16) Julia C, Touvier M, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, Hercberg S, et al. Development and validation of an individual dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system in a French context. *J Nutr* 2014 Dec;144(12):2009-17.
- (17) Julia C, Mejean C, Touvier M, Peneau S, Lassale C, Ducrot P, et al. Validation of the FSA nutrient profiling system dietary index in French adults-findings from SUVIMAX study. *Eur J Nutr* 2015 Aug 21.
- (18) Julia C, Ducrot P, Lassale C, Fezeu L, Mejean C, Peneau S, et al. Prospective associations between a dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system and 13-year weight gain in the SU.VI.MAX cohort. *Prev Med* 2015 Sep 5.
- (19) Julia C, Fezeu LK, Ducrot P, Mejean C, Peneau S, Touvier M, et al. Nutrient Profile of Foods Consumed with the Use of the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System Is Associated with Metabolic Syndrome in the SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS Cohort. *J Nutr* 2015 Aug 19.
- (20) Donnenfeld M, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, et al. Prospective association between cancer risk and an individual dietary index based on the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System. *Br J Nutr* 2015 Sep 23;1-9.
- (21) Adriouch S, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, et al. Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Mar 21.
- (22) Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The NutriNet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10:242.
- (23) Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health* 2011 Aug;56(4):407-17.
- (24) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1381-95.
- (25) Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015 Mar 28;113(6):953-62.
- (26) Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet* 2016 Mar;116(3):427-38.
- (27) Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011 Apr;105(7):1055-64.
- (28) Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P. Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire SU.VI.MAX. [Validation of the picture booklet for food portion sizes in the SU.VI.MAX study]. *Cah Nutr Diet*. 1996.
- (29) Arnault N CLCKea. Table de composition des aliments, étude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica, 2013 . 2016.

- (30) Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Sep;24(9):1119-30.
- (31) Julia C, Ducrot P, Peneau S, Deschamps V, Mejean C, Fezeu L, et al. Discriminating nutritional quality of foods using the 5-Color nutrition label in the French food market: consistency with nutritional recommendations. *Nutrition Journal* 2015.
- (32) Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010 Apr 30;29(9):1037-57.
- (33) Adriouch S, Julia C, Kesse-Guyot E, Mejean C, Ducrot P, Peneau S, et al. Prospective association between a dietary quality index based on a nutrient profiling system and cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Mar 21.
- (34) Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006 Oct;136(10):2588-93.
- (35) Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
- (36) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
- (37) Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009 Apr;89(4):1037-42.
- (38) Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2414-23.
- (39) Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD002137.
- (40) Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2013 Aug 15;369(7):676-7.
- (41) Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016 Jan 12;133(2):187-225.
- (42) Chiuvè SE, Sampson L, Willett WC. The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med* 2011 May;40(5):505-13.
- (43) Lichtenstein AH, Carson JS, Johnson RK, Kris-Etherton PM, Pappas A, Rupp L, et al. Food-intake patterns assessed by using front-of-pack labeling program criteria associated with better diet quality and lower cardiometabolic risk. *Am J Clin Nutr* 2014 Mar;99(3):454-62.
- (44) Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol* 2014 Nov;261(11):2061-78.
- (45) Lachman S, Peters RJ, Lentjes MA, Mulligan AA, Luben RN, Wareham NJ, et al. Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Sep 2.
- (46) Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004 Nov 22;164(21):2335-42.





**Table 1. Baseline characteristics<sup>5</sup> of the study population overall and according to sex-specific quartiles of the FSA-NPS DI, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016**

	Quartiles (Q) of the FSA-NPS DI					P <sup>1</sup>
	All	Q1	Q2	Q3	Q4	
	(n=76647)	(n=19161)	(n=19162)	(n=19163)	(n=19161)	
	N (%) or mean ± SD	N (%) or mean ± SD	N (%) or mean ± SD	N (%) or mean ± SD	N (%) or mean ± SD	
FSA-NPS DI	6.40±2.38	3.35±1.29	5.70±0.46	7.21±0.44	9.36±1.15	<0.0001
Sex						
Women	59949(78.2)	14987(78.2)	14987(78.2)	14988(78.2)	14987(78.2)	
Men	16698(21.8)	4174(21.8)	4175(21.8)	4175(21.8)	4174(21.8)	
FSA-NPS DI	6.40±2.38	3.34±1.29	5.69±0.46	7.20±0.44	9.36±1.15	<0.0001
Age, years	43.8±14.4	49.5±13.8	46.4±13.8	42.4±13.8	36.9±12.7	<0.0001
Educational level						<0.0001
< high-school degree	14255(18.6)	4445(23.7)	3807(19.9)	3243(16.9)	2660(13.9)	
≥ high-school degree /<2y after high-school degree	12735(16.6)	3108(16.2)	3070(16.0)	3149(16.4)	3410(17.8)	
≥2y after high-school degree	49655(64.8)	11508(60.1)	12285(64.1)	12771(66.6)	13091(68.3)	

Smoking status						<0.0001
Non-smokers	38991(50.9)	9620(50.2)	9655(50.4)	9908(51.7)	9908(51.4)	
Former smokers	25699(33.5)	7411(38.7)	6889(36.0)	6212(32.4)	5187(27.1)	
Occasional smokers	3692(4.82)	681(3.55)	864(4.51)	953(4.97)	1194(6.23)	
Smokers	8265(10.8)	1449(7.56)	1754(9.15)	2090(10.9)	2972(15.5)	
Physical activity <sup>2</sup>						<0.0001
Low	15735(20.5)	3093(16.1)	3641(19.0)	4156(21.7)	4845(25.3)	
Moderate	28398(37.1)	6740(35.2)	7192(37.5)	7310(38.2)	7156(37.4)	
High	21759(28.4)	6717(35.1)	5713(29.8)	5007(26.1)	4322(22.6)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8±4.48	24.1±4.62	23.8±4.33	23.7±4.36	23.5±4.64	<0.0001
Weight status						<0.0001
Non-overweight (BMI<25)	53592(69.9)	12662(66.1)	13357(69.7)	13673(71.4)	13900(72.5)	
Overweight (≥25)	23055(30.1)	6499(33.9)	5805(30.3)	5490(28.6)	5261(27.5)	
Energy intake without alcohol, kcal/d	1835±451	1652±408	1800±412	1889±427	1996±482	<0.0001
Alcohol intake, g/d	8.02±12.0	6.29±10.4	8.06±11.3	8.74±12.5	9.14±13.5	<0.0001
Number of 24h record	4.60±1.60	4.50±1.59	4.71±1.60	4.73±1.60	4.45±1.58	<0.0001
Family history of cardiovascular disease (yes)	16232(21.2)	5016(26.2)	4474(23.4)	3754(19.6)	2988(15.6)	<0.0001

---

<sup>1</sup>P value for the comparison between quartiles of FSA-NPS DI: Food Standard Agency Nutrient Profiling System Dietary Index, by tests from age-adjusted ordinal polytomous logistic regressions<sup>2</sup>Data available for 65,892 individuals

<sup>3</sup>BMI: Body Mass Index =Weight (kg)/height (m)<sup>2</sup>

<sup>4</sup>Sex-specific cut-offs for quartiles of FSA-NPS DI were 4.84/6.45/8.00 for women and 4.91/6.48/7.98 for men

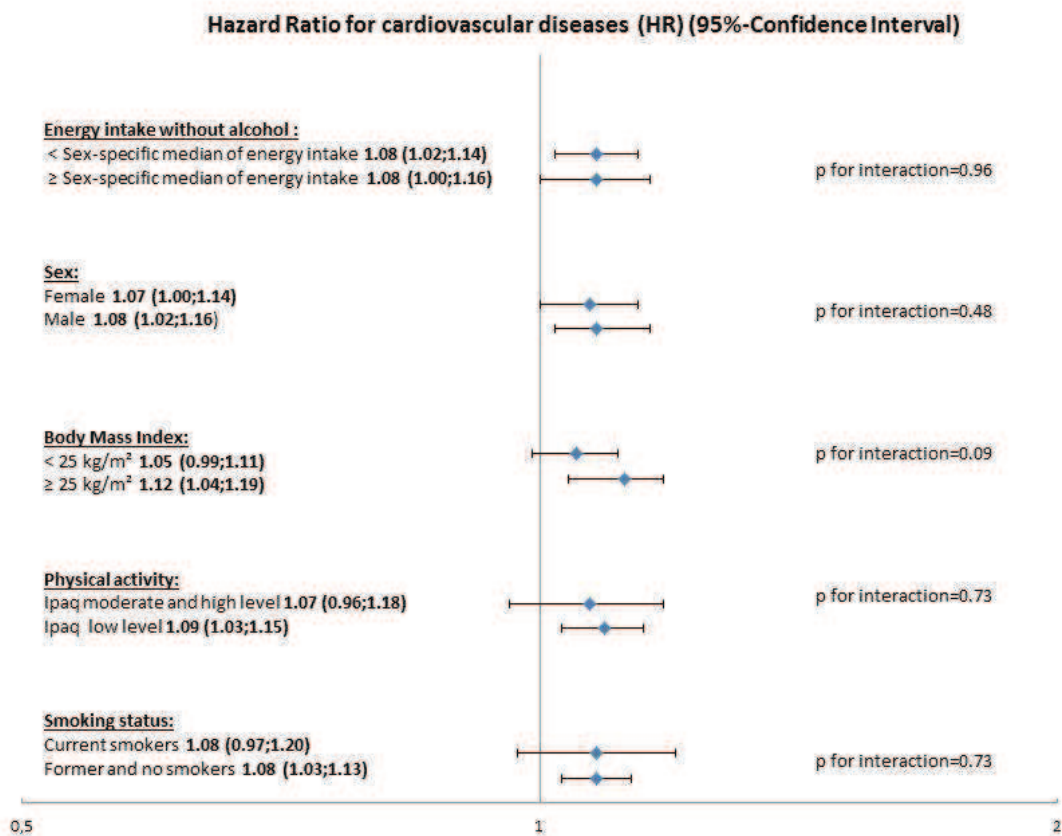
<sup>5</sup> Values are mean ± Standard deviation for quantitative variables and frequencies (%) for qualitative variables.

**Table 2. Multivariable<sup>1</sup> associations (hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI)) between continuous or sex-specific quartiles<sup>2</sup> of FSA-NPS DI and cardiovascular disease risk, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016**

FSA-NPS DI	N for cases/ non-cases	HR	95%CI	P-trend P-value*
<b>Cardiovascular diseases</b>				
Continuous score	509/76,138	1.08	1.03, 1.13	0.001*
Quartiles <sup>2</sup>				0.01
Q1	163/18,998	1.00	(ref)	
Q2	130/19,032	0.94	0.74, 1.19	
Q3	125/19,038	1.19	0.93, 1.52	
Q4	91/19,070	1.40	1.06, 1.84	
<b>Coronary heart diseases</b>				
Continuous score	262/76,385	1.09	1.03, 1.16	0.005*
Quartiles <sup>2</sup>				0.01
Q1	84/19,077	1.00	(ref)	
Q2	63/19,099	0.89	0.64, 1.24	
Q3	62/19,101	1.15	0.82, 1.62	
Q4	53/19,108	1.62	1.12, 2.35	
<b>Stroke</b>				
Continuous score	247/76,400	1.06	0.99, 1.13	0.09*
Quartiles <sup>2</sup>				0.28
Q1	79/19,082	1.00	(ref)	
Q2	67/19,095	0.99	0.71, 1.38	
Q3	63/19,100	1.22	0.86, 1.72	
Q4	38/19,123	1.17	0.77, 1.77	

<sup>1</sup> Models were adjusted for age (time-scale), BMI (kg/m<sup>2</sup>, continuous), physical activity (high, moderate, low), smoking status (never smokers, former smokers, occasional smokers, smokers), numbers of dietary records (continuous), alcohol intake (g/d, quintiles), energy intake (without alcohol, g/d, continuous), family history of cardiovascular diseases (yes/no), educational level (<high-school degree / ≥ high-school degree and <2y after high school degree / <2y after high school degree) and season of completion of 24-h dietary records (spring, summer, fall, winter).

<sup>2</sup> Sex-specific cut-offs for quartiles of FSA-NPS DI were 4.84/6.45/8.00 for women and 4.91/6.48/7.98 for men





**Figure 1. Multivariable<sup>1</sup> associations (HRs and 95% CIs) between the FSA-NPS DI and CVD risk, stratified by smoking status, physical activity level, overweight status, energy intake without alcohol, and sex; NutriNet- Santé cohort, France, 2009–2016.**

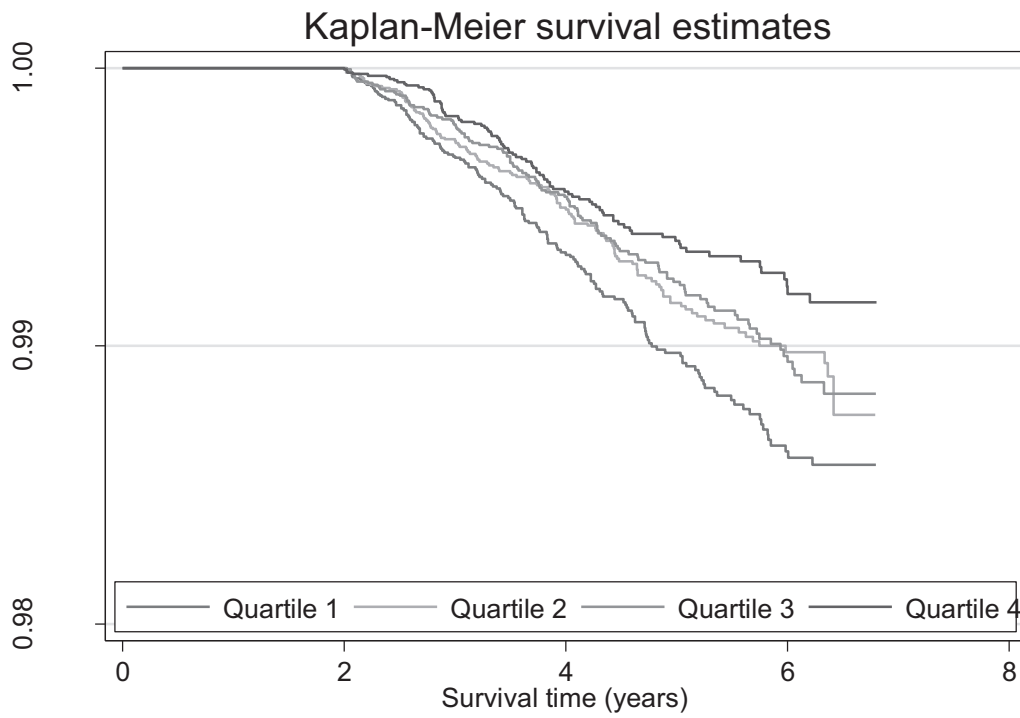
<sup>1</sup>HR for a 1 point increment in the FSA-NPS DI score, from multivariable Cox proportional hazards model adjusted for age, sex, number of dietary records, smoking status, educational level, physical activity, body mass index, family history of cardiovascular disease, energy intake without alcohol, alcohol intake (median of energy intake =1707 kcal/day for women and 2114 kcal/day for men) and season of completion of 24-h dietary records (spring, summer, fall, winter) .

FSA-NPS DI: Food Standard Agency nutrient profiling system dietary index; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease.

**Annexe 11.**

**Diagramme de Kaplan-Meier des 4 quartiles de score FSA-NPS DI**

**Supplemental material 1:** Kaplan-Meier diagram demonstrating the cardiovascular survival of the 4 quartiles



## **Annexe 12.**

### **Article 3, texte intégral : « Aliments riches en polyphénols et risque de MCV »**

## **INTAKE OF POLYPHENOL-RICH FOODS AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE SUVIMAX COHORT**

### **AUTHORS**

Solia Adriouch

Léopold K. Fezeu, MD, PhD<sup>1</sup>

Mathilde Touvier, PhD<sup>1</sup>

Emmanuelle Kesse, PhD<sup>1</sup>

Sébastien Czernichow, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Caroline Méjean, PhD<sup>1</sup>

Serge Hercberg, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Pilar Galan, MD, PhD<sup>1</sup>

### **AFFILIATIONS**

<sup>1</sup> Nutritional Epidemiology Research Unit-UMR U557 INSERM, U1125 INRA, CNAM, Paris 13 University, Bobigny, France.

<sup>2</sup> Public Health Department, Avicenne Hospital (AP-HP), Bobigny, France.

### **WORD COUNTS**

Abstract: 268 words.

Text: 2670 words.

Three tables.

### **ABSTRACT**

**Context** Polyphenols are putative nutritional factors having a protective effect against cardiovascular diseases (CVDs).

**Objective** To investigate the associations between total intake of polyphenol-rich foods and the incidence of CVD.

**Design, setting, participants** Data are from the SU.VI.MAX cohort, which was initially a randomized controlled prevention trial testing the effects of antioxidants on CVD, cancers and overall mortality. Dietary information was collected from 4218 French subjects aged 35 to 60 years between 1994 and 1996, using at least six 24-h dietary records. Total intake of polyphenol-rich foods was obtained by adding the daily intakes of vegetables, tubers, fruits, coffee, tea, chocolate and wine.

**Main outcomes** Coronary heart diseases, stroke and other CVDs registered between 1995 and 2007.

**Results** During the median 12.5 years of follow-up, 245 participants (76% of men) developed a CVD. In the multivariate model, the risk of having a CVD decreased with higher intake of total polyphenol-rich foods (HR: 0.81, 95% CI: 0.71–0.91, p for trend<0.001) and fruits (0.85,

0.75-0.95,  $p$  for trend < 0.007). Compared to the lowest consumers, the HR for having a CVD among the highest consumers was 0.59 (0.40–0.85,  $p$  < 0.002) for total polyphenol-rich foods intake, 0.70 (0.50–0.99,  $p$  < 0.05) for vegetables, 0.66 (0.46–0.94,  $p$  < 0.002) for fruits and 0.61 (0.40-0.95,  $p$  < 0.03) for tea consumption.

**Conclusion** Total intake of polyphenol-rich foods was associated with a decreased risk of CVD occurrence. The lower incidence of CVDs in the highest consumption groups was mainly related to vegetables, fruits and tea intake. Further cohort studies are needed to determine the associations between more precise dietary polyphenols intake estimation and subsequent risks of CVDs.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, polyphenol-rich foods, prospective study, fruits, vegetables, tubers, chocolate, coffee, tea, wine.

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVDs) remain one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide.<sup>1,2</sup> Accumulating evidence suggest that a diet rich in plant-derived foods decreases the risk of CVDs.<sup>3,4</sup> Several nutritional components of this food group, such as dietary fibers, folates, antioxidant nutrients (alpha-tocopherol, beta-carotene, vitamins C and E, selenium) and polyphenols have been suggested to be involved in the physiologic process leading to CVDs.<sup>3,4</sup> However, results of randomized trials testing the effects of a supplementation with these nutrients have not shown any benefit in preventing CVD risk.<sup>5</sup> Such trials have not yet been conducted with polyphenols.

Polyphenols are a large group of more than 8000 compounds of secondary plant metabolite with a wide range of metabolic functions.<sup>6,7</sup> The richest sources of polyphenols are fruits, vegetables, tubers, and plant derived beverages such as wine, tea, coffee and cocoa.<sup>6,7</sup> Estimation of total polyphenols intake from plan foods is still difficult, particularly because of the absence of country or region specific composition tables. Although such tables exist for the United States and the Finland, they are difficult to apply to other countries.<sup>8</sup>

Several epidemiological studies have evaluated the relationship between polyphenols intake and the risk of CVD with inconclusive results, even if favouring the hypothesis that a high intake of polyphenols decreases the risk of developing CVD.<sup>9-13</sup> Some of these studies used food specific sources of polyphenols intake such as fruits and vegetables,<sup>3</sup> coffee,<sup>11,14</sup> tea,<sup>13</sup> chocolate<sup>11</sup> and wine,<sup>15</sup> while other studies focussed on specific classes of polyphenols compounds intake.<sup>16,17</sup> However, polyphenol compounds are heterogeneous by their sources and chemical structure, with the common characteristic being at least one aromatic ring with one or more hydroxyl groups.<sup>6</sup> This common structure may explain their antioxidant, anti-inflammatory and anti-thrombotic properties in animal and in vitro models.<sup>6,7</sup> It is therefore interesting to study polyphenol compounds as a food group, by evaluating their overall effect through intake of polyphenol-rich foods.

The aim of this study was to examine the association of total intake of polyphenol-rich foods and the incidence of CVDs in the SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines Minérales et AntioXydants) prospective cohort.

## METHODS

### *Study design and population*

We used data from the SU.VI.MAX cohort, which was initially a randomized controlled prevention trial testing the effects of antioxidants on CVD, cancers and overall mortality as described in details elsewhere.<sup>18</sup> A total of 13017 subjects were included in 1994-1995 for a planned follow-up of eight years. They were volunteers recruited via a mass media campaign in 1994 and were not selected for specific risk factors.

### *Baseline measurements*

At enrolment, subjects were asked to fill in a self-administered questionnaire to provide socio-demographic, lifestyle and medical information, and a clinical examination including anthropometric and blood pressure measurements was performed. Smoking status was categorized as current, former, or never smoker. Overall level of habitual physical activity was assessed and three categories constituted: irregular, < 1 hour of walking per day,  $\geq$  1 hour of walking per day. Alcohol intake was estimated and participants were categorized as non-consumers, < 20 g/day and  $\geq$  20 g/day. Weight and height were measured and body mass index was calculated. A fasting venous blood sample was obtained to measure serum lipids and fasting glucose levels in each participant.

### *Dietary assessment*

Dietary data were collected using the Minitel Telematic Network, widely used as an adjunct to the telephone in France at the beginning of the SU.VI.MAX study. Participants were invited to provide a 24-h dietary record every two months. At enrolment, they received a scheduled calendar of 24-h dietary data recording. A tiny central processing unit containing specialized software enabled subjects to fill out the computerized dietary record. The 24-h records were randomly distributed for two weekend days and four weekdays per year, so that each day of the week and all seasons were covered to account for individual variability in intake. An instruction guide for codification of foods and beverages, including photographs to facilitate the estimation of portion sizes was mailed to each subject. This manual includes validated photographs of more than 250 foods (corresponding to 1000 generic foods) represented in three different portion sizes. Along with the two intermediate and two extreme quantities, there were seven choices of amounts.

The nutritional values of the diet were estimated using a published French food composition table.<sup>19</sup> Seven food groups are polyphenols-rich: vegetables, tubers, fruits, coffee, tea, chocolate and wine. For each subject and each of these food groups, we calculated the mean daily intake in grams per day. Vegetables included green salads, leafy vegetables, fruiting vegetables (i.e., vegetables that contain the "fruit" part of the plant, the seeds), green beans and peas, bulb and stem vegetables, flowering vegetables, mushrooms, sprouts, vegetables juices. Tubers included potatoes, yam, Irish potatoes, cassava and other tubers. Fruits included apple, pear and other pomes fruits, citrus fruits, grapes, berries, stone fruits, melon, banana, other tropical fruits, and fruits juices. Chocolate included milk chocolate, dark chocolate, white chocolate and other diaries containing chocolate. Wine included red wine, white wine and rose. Total intake of polyphenol-rich foods was obtained by calculating the mean daily intake of all these seven groups together.

#### ***Ascertainment of cardiovascular diseases***

Primary outcomes were major cardiovascular events (International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification [ICD-10-CM] codes 120-125, 163, 165, 166, 170, 171, 174). Expert physician committees blinded for supplementation assignment reviewed all data. Cardiovascular events were confirmed by radiological reports or when meeting a combination of clinical, biological, and electrocardiographic criteria, as appropriate. A questionnaire was sent to all participants in 2007 to update their health information. Only cardiovascular events occurring two years or further after inclusion were taken into account for the present analyses.

#### ***Statistical analyses***

Analyses focused on subjects who completed at least six 24-h dietary records during the first two years of follow-up (1994-1996), and with non-missing data for all variables of interest. Overall 4218 subjects were included, 1844 men and 2374 women. For each polyphenols-rich food group, each subject was classified according to four categories. For vegetables, tubers, fruits and coffee, categories were based on sex specific quartiles. Because of their high number, non-consumers of tea, chocolate and wine constituted the first group, and second to fourth groups were made of sex specific tertiles of consumers. The associations between dietary variables at baseline and incident cardiovascular events were assessed by hazard ratios (HR) and corresponding 95 % confidence intervals (95 % CIs), using Cox proportional hazards models. HRs were estimated for each group of polyphenol-rich foods (total, vegetables, tubers, fruits, coffee, tea, chocolate and wine) by using the lowest consumers as the reference group. Trend tests were computed on the basis of group-based scores 1 to 4 used as continuous variables, giving the value of the median consumption to each group. Analyses were performed overall and stratified on gender.

Multivariate models are presented, adjusted for age, total energy intake, body mass index, physical activity, cigarette smoking, systolic blood pressure, fasting plasma glucose, fasting triglycerides, fasting total cholesterol, treatment of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and treatment allocation group

(corresponding to the SU.VI.MAX. intervention study). A model adjusted for one another sources of polyphenol-rich food groups was performed to assess the independent effect of each group. For all analyses, the significance level was set at 0.05. All analyses were performed using S.A.S<sup>®</sup> software (version 9.1, 2008, SAS institute Inc, Cary, NC).

## RESULTS

### *Characteristics of the study population*

Total intake of polyphenol-rich foods ranged from a median value of 736 g/day and 619 g/day in the lowest group to 1572 g/day and 1393 g/day in the highest group, for men and women respectively. Fruits, vegetables and coffee constituted each 22% of total polyphenols-rich food intake. These percentages did not vary according to sex. Wine contributed more among men (22% versus 8%), and tea contributed more among women (19% versus 11%) to the total intake of polyphenol-rich foods.

Baseline characteristics of participants by total polyphenol-rich food intake and gender are shown in table 1. Women who consumed more polyphenol-rich foods were younger. In both genders, the percentage of never smokers and irregular walkers decreased as the total polyphenol-rich food intake increased. Men whose total polyphenol-rich food intake was higher had higher body mass index and plasma glucose, while fasting plasma triglycerides was lower in women. Systolic blood pressure and fasting total cholesterol did not differ with total polyphenol-rich foods intake.

### *Association between intake of polyphenol-rich foods and CVDs*

During the median 12.5 years of follow-up, 245 cardiovascular events occurred among which 76% were found in men. These events included 68% of coronary heart diseases (CHD), 18% of strokes and 14% of other CVDs. In the full model, a significant inverse association was found between total intake of polyphenol-rich foods and CVD risk (HR: 0.81, 95% CI: 0.71–0.91, p for trend<0.001). Moreover, subjects in the highest group of consumption had a 41% lower incidence of CVDs (0.59, 0.40–0.85, p<0.01) in comparison to subjects in the lowest group (Table 2).

When analyses were performed by categories of polyphenol-rich foods intake, for the full model, fruit intake (0.85, 0.75–0.95, p for trend<0.007) was significantly inversely associated to the incidence of CVDs (data not tabulated). Compared to the lowest consumers, the highest consumers of vegetables (0.70, 0.50–0.99, p<0.05), fruits (0.66, 0.46–0.94, p<0.02) and tea (0.61, 0.40–0.95, p<0.03) had lower cardiovascular events. There was no association between coffee, chocolate or wine intake and the occurrence of CVDs (Table 2).

To take into account the patterns of consumption of polyphenol-rich foods, models adjusted for one another sources of polyphenols are presented (Table 3). The occurrence of CVDs remained inversely associated only with fruits intake (0.87, 0.77–0.99, p for trend<0.03) while the highest tea drinkers developed less often cardiovascular events (0.88, 0.39–0.99, p<0.05) in comparison to non-drinkers. The pattern of association was consistent, i.e. inverse association with fruit intake only, when analyses were stratified on gender (data not shown).

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first cohort study examining the associations between total intake of polyphenol-rich foods and the occurrence of incident CVDs. Our findings suggest that total intake of polyphenol-rich food is associated with a lower CVD risk. Compared to the lowest consumers of polyphenol-rich foods, the highest consumers had a 41% reduction in the risk of CVDs. This risk



reduction was primarily due to the consumption of fruits and tea. We found no association between wine, coffee or chocolate intake and CVD incidence.

Several prospective cohort studies have investigated the health effects of polyphenols quantified either as specific polyphenol-rich foods groups (vegetables, fruits, tea, etc), or as specific classes of polyphenol compounds (flavonoids, catechins, etc). Whatever the quantification method used, some studies showed an inverse association between CVDs and polyphenol intake, while others pointed out an increased risk or even a null effect. Dauchet et al<sup>10</sup> published a meta-analysis of cohort studies showing that the risk of CHD decreased by 4% for each additional portion per day of fruit and vegetables, and by 7% for fruit consumption. In another meta-analysis, Peters showed that tea, particularly black tea consumption was inversely associated to CHD and myocardial infarction.<sup>13</sup> Tea consumption across the United States and continental Europe has been estimated to reduce CVD risk by an average of 11% per increase of three cups per day.<sup>13</sup> However, in the United Kingdom, tea was positively correlated with CVD occurrence as well as with total mortality and cancer deaths.<sup>13,20</sup> Fewer studies have examined tea consumption and ischemic stroke or intracranial haemorrhage and a protective effect has been suggested.<sup>9,21,22</sup> A significant protective effect of tea drinking only among highest consumers in our study may be due to the fact that mainly women were tea consumers and CVDs occurred primarily in men, therefore reducing the strength of the association. Also, the dietary records did not allow characterizing the type of tea consumed (black or green).

Although not significant, our results suggested, as other published epidemiological studies on wine consumption, a consistent dose-response cardiovascular preventive effect. Evidence obtained from a meta-analysis indicated an average significant reduction of 32% of overall vascular risk associated with drinking wine.<sup>23</sup> These results should be interpreted keeping in mind that beer, as well as wine consumption, increase the risk of breast and other cancers.<sup>24,25</sup> Contrary to our neutral findings, studies on chocolate<sup>11</sup> or cocoa<sup>12</sup> have also shown protective effects on CVDs. A meta-analysis of 11 prospective studies published between 1966 and 1991 revealed no association between coffee consumption and the risk of CHD.<sup>26</sup> Studies conducted after the meta-analysis have resulted in inconsistent findings. Some have reported the high intake to be associated with an increased risk,<sup>27-29</sup> and some have not found an association,<sup>30,31</sup> while in some studies moderate consumption of coffee have been found to be beneficial.<sup>20,32</sup> In some studies, the association has been J or U-shaped.<sup>33,34</sup>

The originality of our study resides in the fact that we assessed the effects of all main dietary sources of polyphenols intake on the occurrence of CVDs, contrary to other studies that were limited to specific groups of polyphenols-rich foods like tea, or fruits. However, in terms of quantities, polyphenol-rich food groups studied contributed very differently to the total intake of polyphenols. So it is plausible that main groups sources as vegetables, tubers, and fruits in terms of quantity drove our results concerning total polyphenol-rich foods intake. The contribution of each polyphenol-rich foods group to the total polyphenol-rich foods intake may be very different to the contribution of these groups to real amount of polyphenols intake. Also, patterns of polyphenol-rich foods consumption and main sources of dietary polyphenols vary greatly from a country to another. Tea intake is the major source of flavonoids in the USA<sup>35</sup> and is highly consumed in the UK in comparison to other European countries. Total polyphenols intake from fruits in France is about tree times higher than in vegetables.<sup>36</sup> Moreover, potatoes account for 45% of polyphenols intake from tubers. Others factors such as climate, eating behaviour, processing techniques influence the amount of polyphenols found in foods. This highlights the need to develop a table of dietary polyphenols composition, in order to determine more precisely the effects of dietary polyphenols intake on CVDs occurrence.

Several strengths and limits of our study should be highlighted. The selection of at least six 24-h dietary records over a 2-year period enabled reliable diet estimation and limited misclassification by decreasing intra-individual variation. The limited number of cases did not allow the stratification on type of CVDs. As demonstrated by the low number of CVD events in our population, subjects from the

SU.VI.MAX cohort were healthier, younger and had healthier diet than the general French population. Therefore, our results probably underestimated the reported associations.

There is still a lot to learn on biological effects and epidemiological implications of foods polyphenols intake on human health. Human clinical studies have shown with some consistency that polyphenols may have a role in promoting healthy blood vessels function and in helping to reduce platelet activity.<sup>37,38</sup> Although these studies are encouraging, no endpoint studies have been conducted, and, in that respect, the clinical evidence is not sufficient to support a role for dietary polyphenols in reducing CVD risk. More experimental studies are therefore needed to increase our knowledge on the potential benefits of polyphenol-rich foods on cardiovascular health. The epidemiological studies suggesting that higher intakes of polyphenol-rich foods are associated with a lower risk of CVD should be considered with caution. These studies are food-based analyses of population data, and there is limited ability to do the accurate component-based analysis required to conclude that the observed dietary benefits are truly associated with the polyphenols found in the diet. Polyphenols composition tables are crucially needed, as they will be very helpful in better understanding the effects of foods polyphenols intake on the occurrence of CVDs.

**ACKNOWLEDGMENT:** We are grateful to Nathalie Arnault for her help in data analyses. Leopold Fezeu had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**CONFLICTS OF INTEREST:** None.

## REFERENCES

1. A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
2. C. D. Mathers, D. Loncar. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. F. J. He, C. A. Nowson, G. A. MacGregor. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-6.
4. S. Talavera, C. Felgines, O. Texier, et al. Anthocyanin metabolism in rats and their distribution to digestive area, kidney, and brain. *J Agric Food Chem* 2005;53:3902-8.
5. S. A. Stanner, J. Hughes, C. N. Kelly, et al. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr* 2004;7:407-22.
6. A. Scalbert, I. T. Johnson, M. Saltmarsh. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 2005;81:215S-17S.
7. C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
8. J. P. Spencer, M. M. Abd El Mohsen, A. M. Minihane, et al. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr* 2008;99:12-22.
9. I. C. Arts, P. C. Hollman, E. J. Feskens, et al. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:227-32.
10. L. Dauchet, P. Amouyel, S. Hercberg, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-93.
11. E. L. Ding, S. M. Hutfless, X. Ding, et al. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:2.
12. C. L. Keen, R. R. Holt, P. I. Oteiza, et al. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005;81:298S-303S.
13. U. Peters, C. Poole, L. Arab. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;154:495-503.
14. P. Kleemola, P. Jousilahti, P. Pietinen, et al. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 2000;160:3393-400.
15. S. Renaud, M. de Lorgeril. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-6.
16. P. J. Mink, C. G. Scrafford, L. M. Barraj, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:895-909.
17. J. Mursu, T. Nurmi, T. P. Tuomainen, et al. The intake of flavonoids and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr* 2007;98:814-8.
18. S. Hercberg, P. Galan, P. Preziosi, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
19. S. Hercberg. Table de composition SU.VI.MAX des aliments. Paris: Les éditions INSERM/Economica, 2005.

20. M. Woodward, H. Tunstall-Pedoe. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:481-7.
21. I. A. Hakim, M. A. Alsaif, M. Alduwaihy, et al. Tea consumption and the prevalence of coronary heart disease in Saudi adults: results from a Saudi national study. *Prev Med* 2003;36:64-70.
22. H. D. Sesso, R. S. Paffenbarger, Jr., Y. Oguma, et al. Lack of association between tea and cardiovascular disease in college alumni. *Int J Epidemiol* 2003;32:527-33.
23. A. Di Castelnuovo, S. Rotondo, L. Iacoviello, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
24. E. T. Chang, A. J. Canchola, V. S. Lee, et al. Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2007;18:91-103.
25. V. Bissonauth, B. Shatenstein, E. Fafard, et al. Risk of breast cancer among French-Canadian women, noncarriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee, and alcohol. *Breast J* 2009;15 Suppl 1:S63-71.
26. M. G. Myers, A. Basinski. Coffee and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992;152:1767-72.
27. N. Hammar, T. Andersson, L. Alfredsson, et al. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the VHEEP study. *J Intern Med* 2003;253:653-9.
28. A. Tavani, M. Bertuzzi, E. Negri, et al. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1131-7.
29. O. B. Tofler, S. Foy, K. Ng, et al. Coffee and coronary heart disease. *Heart Lung Circ* 2001;10:116-20.
30. E. Lopez-Garcia, R. M. van Dam, W. C. Willett, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006;113:2045-53.
31. K. J. Mukamal, M. Maclure, J. E. Muller, et al. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:999-1004.
32. L. F. Andersen, D. R. Jacobs, Jr., M. H. Carlsen, et al. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1039-46.
33. P. Happonen, S. Voutilainen, J. T. Salonen. Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr* 2004;134:2381-6.
34. D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysohoou, et al. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr* 2003;133:3228-32.
35. W. O. Song, O. K. Chun. Tea is the major source of flavan-3-ol and flavonol in the U.S. diet. *J Nutr* 2008;138:1543S-47S.
36. P. Brat, S. George, A. Bellamy, et al. Daily polyphenol intake in France from fruit and vegetables. *J Nutr* 2006;136:2368-73.
37. B. M. Arendt, S. Ellinger, K. Kekic, et al. Single and repeated moderate consumption of native or dealcoholized red wine show different effects on antioxidant parameters in blood and DNA strand breaks in peripheral leukocytes in healthy volunteers: a randomized controlled trial (ISRCTN68505294). *Nutr J* 2005;4:33.
38. H. Schroeter, C. Heiss, J. Balzer, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1024-9.



**Table 1:** Sex specific nutritional, clinical and biological characteristics [mean (sd) or percentage] of the study population according to quartiles of total polyphenols-rich foods intake

Quartiles of total polyphenol-rich foods intake (g/day)	Men				Women			
	196–879	870–1112	1112–1376	1377–2954	135–739	740–958	949–1178	1179–3286
Age in years	52.4 (4.5)	52.5 (4.6)	52.8 (4.7)	52.7 (4.7)	50.0 (6.8)	47.1 (6.6)	47.6 (6.6)	47.8 (6.8) <sup>a</sup>
Energy intake in kcal	2091 (462)	2388 (471)	2627 (480)	2874 (558) <sup>c</sup>	1608 (399)	1832 (393)	1961 (416)	2061 (432) <sup>c</sup>
Vegetables in g/day	186 (80)	226 (85)	248 (96)	291 (118) <sup>c</sup>	171 (69)	203 (69)	231 (84)	265 (96) <sup>c</sup>
Tubers in g/day	76 (46)	85 (51)	99 (62)	110 (73) <sup>c</sup>	51 (33)	66 (43)	70 (48)	72 (51) <sup>c</sup>
Fruits in g/day	160 (91)	220 (120)	264 (134)	311 (185) <sup>c</sup>	152 (77)	200 (88)	237 (107)	277 (122) <sup>c</sup>
Coffee in ml/day	134 (112)	217 (143)	257 (161)	359 (247) <sup>c</sup>	126 (105)	211 (146)	264 (192)	332 (318) <sup>c</sup>
Tea in ml/day	33 (81)	51 (102)	81 (146)	163 (280) <sup>c</sup>	44 (80)	90 (135)	151 (186)	382 (372) <sup>c</sup>
Chocolate in g/day	8.4 (14.2)	9.4 (12.2)	9.4 (15.0)	9.2 (14.1)	7.2 (10.5)	6.9 (9.4)	7.5 (11.7)	8.1 (10.1)
Wine in ml/day	107 (100.2)	182 (145)	278 (185)	405 (260) <sup>c</sup>	38 (54)	66 (75)	96 (108)	131 (145) <sup>c</sup>
Tobacco smoking in %								
Never smokers	39.6	37.6	33.2	28.2 <sup>c</sup>	65.4	63.9	54.8	48.2 <sup>c</sup>
Former smokers	49.4	49.2	56.8	56.9	25.4	23.7	28.3	37.3
Current smokers	11.0	13.1	10.0	14.9	9.2	12.4	16.9	14.5
Alcohol consumption in g/day	15.0 (13.1)	23.1 (17.3)	33.7 (20.9)	47.1 (29.5) <sup>c</sup>	5.8 (7.2)	9.1 (8.9)	12.5 (13.4)	16.1 (15.9) <sup>c</sup>
Physical activity in %								
Irregular walking	26.1	24.9	19.9	22.2 <sup>b</sup>	29.0	25.7	27.7	23.1 <sup>b</sup>
Walking < 1 h/day	27.8	25.7	25.3	19.3	34.4	36.3	35.6	36.1
Walking ≥ 1 h/day	46.1	49.4	54.8	58.4	36.6	38.0	36.7	40.8
Body mass index in kg/m <sup>2</sup>	25.2 (3.0)	25.3 (3.1)	25.6 (3.2)	25.5 (2.9) <sup>a</sup>	23.2 (4.2)	23.2 (4.0)	23.2 (3.7)	22.9 (3.2)
Systolic blood pressure in mmHg	129 (14)	130 (14)	130 (14)	131 (13)	120 (14)	120 (13)	120 (14)	118 (12)
Fasting blood glucose in mmol/l	5.9 (0.9)	5.9 (0.7)	5.9 (0.8)	6.1 (0.8) <sup>c</sup>	5.6 (1.0)	5.5 (0.7)	5.6 (0.7)	5.4 (0.5)
Fasting triglycerides in mmol/l	1.37 (0.76)	1.36 (0.78)	1.34 (0.88)	1.33 (0.86)	0.91 (0.46)	0.89 (0.46)	0.86 (0.45)	0.80 (0.39) <sup>c</sup>
Fasting cholesterol in mmol/l	6.14 (0.98)	6.24 (0.95)	6.15 (0.92)	6.20 (0.96)	5.93 (1.02)	5.87 (1.01)	5.87 (0.99)	5.91 (1.01)
Baseline hypertension treatment in %	9.1	11.6	12.9	13.5	8.2	6.9	7.2	5.9
Baseline diabetes treatment in %	2.1	0.0	0.6	1.9 <sup>c</sup>	1.3	0.3	0.5	0.0 <sup>a</sup>
Baseline dyslipidemic treatment in %	11.2	9.5	11.4	10.8	5.8	3.0	3.7	4.2

P values (a &lt; 0.05; b &lt; 0.01 c &lt; 0.001) are for linear trends except for tobacco smoking.

**Table 2:** Multivariate hazard ratios associated to cardiovascular diseases events according to the different types of polyphenols-rich foods intake in women and men of the SU.VI.MAX cohort

	Q1		Q2		Q3		Q4		P for trend
	Cases	HR	Cases	HR (95% CI)	Cases	HR (95% CI)	Cases	HR (95% CI)	
<b>Total intake of polyphenols-rich foods</b>									
Model 1a		Ref		0.73 (0.53 – 1.03)		0.52 (0.36 – 0.74)		0.67 (0.48 – 0.94)	0.005
Full model	79/1063	Ref	61/1051	0.68 (0.49 – 0.96)	45/1051	0.44 (0.30 – 0.65)	60/1053	0.59 (0.40 – 0.85)	0.003
<b>Vegetables</b>									
Model 1a		Ref		0.52 (0.37 – 0.75)		0.55 (0.39 – 0.78)		0.65 (0.47 – 0.90)	0.01
Full model	83/1055	Ref	47/1061	0.54 (0.38 – 0.78)	52/1058	0.58 (0.41 – 0.83)	63/1044	0.70 (0.50 – 0.99)	0.056
<b>Tubers</b>									
Model 1a		Ref		0.83 (0.59 – 1.19)		0.85 (0.60 – 1.21)		0.81 (0.57 – 1.14)	0.36
Full model	65/1027	Ref	59/1067	0.86 (0.60 – 1.22)	60/1067	0.84 (0.58 – 1.20)	61/1062	0.80 (0.55 – 1.15)	0.24
<b>Fruits</b>									
Model 1a		Ref		0.68 (0.50 – 0.91)		0.48 (0.33 – 0.68)		0.56 (0.39 – 0.78)	0.001
Full model	82/1054	Ref	60/1068	0.73 (0.52 – 1.02)	48/1063	0.55 (0.38 – 0.79)	55/1033	0.66 (0.46 – 0.94)	0.007
<b>Coffee</b>									
Model 1a		Ref		1.10 (0.77 – 1.57)		1.06 (0.73 – 1.52)		1.28 (0.90 – 1.81)	0.23
Full model	58/1062	Ref	63/1036	1.03 (0.72 – 1.48)	58/1058	0.98 (0.68 – 1.42)	66/1062	1.04 (0.72 – 1.49)	0.87
<b>Tea</b>									
Model 1a		Ref		1.01 (0.72 – 1.41)		0.89 (0.63 – 1.26)		0.51 (0.32 – 0.78)	0.001
Full model	135/2001	Ref	45/736	1.18 (0.84 – 1.67)	41/737	1.00 (0.70 – 1.42)	24/744	0.61 (0.40 – 0.95)	0.09
<b>Chocolate</b>									
Model 1a		Ref		1.02 (0.72 – 1.44)		0.97 (0.68 – 1.38)		0.85 (0.59 – 1.24)	0.38
Full model	60/911	Ref	70/1097	1.07 (0.76 – 1.51)	63/1106	1.05 (0.74 – 1.50)	52/1104	0.97 (0.66 – 1.42)	0.91
<b>Wine</b>									
Model 1b		Ref		0.77 (0.51 – 1.18)		0.70 (0.45 – 1.10)		0.75 (0.47 – 1.20)	0.37
Full model	36/618	Ref	65/1223	0.79 (0.51 – 1.21)	67/1189	0.69 (0.44 – 1.09)		0.68 (0.43 – 1.10)	0.12

Q1 to Q4 represent sex specific quartiles of high rich polyphenol foods intake. For tea, chocolate and wine intake, due to the high number of non-consumers, Q1 is non-consumers, and Q2 to Q4 are tertiles of consumers. Model 1a: adjusted for age, gender and treatment allocation group. Model 1b: adjusted for age, gender, treatment allocation group and alcohol intake.

Full model: adjusted for age, gender, treatment allocation group, tobacco smoking, alcohol consumption, physical activity, systolic blood pressure, fasting triglycerides, fasting total cholesterol, fasting glycaemia, total energy intake, hypertension treatment, lipid treatment, diabetes treatment. HR: Hazard ratios, CI: confidence intervals.



**Table 3:** Multivariate hazard ratios associated to cardiovascular diseases events according to the different types of polyphenols-rich foods intake (all categories in the same model) in women and men of the SU.VI.MAX cohort

	Q1		Q2		Q3		Q4		P for trend
	Cases	HR	Cases	HR (95% CI)	Cases	HR (95% CI)	Cases	HR (95% CI)	
<b>Vegetables</b>	83/1055	Ref	47/1061	0.57 (0.39 – 1.24)	52/1058	0.63 (0.43 – 0.91)	63/1044	0.78 (0.53 – 1.23)	0.17
<b>Tubers</b>	65/1027	Ref	59/1067	0.81 (0.56 – 1.16)	60/1067	0.81 (0.56 – 1.16)	61/1062	0.70 (0.47 – 1.02)	0.09
<b>Fruits</b>	82/1054	Ref	60/1068	0.78 (0.54 – 1.11)	48/1063	0.57 (0.39 – 0.85)	55/1033	0.73 (0.49 – 1.07)	0.03
<b>Coffee</b>	58/1062	Ref	63/1036	1.06 (0.72 – 1.53)	58/1058	0.88 (0.59 – 1.31)	66/1062	1.02 (0.69 – 1.51)	0.93
<b>Tea</b>	135/2001	Ref	45/736	1.30 (0.91 – 1.85)	41/737	1.01 (0.70 – 1.47)	24/744	0.62 (0.39 – 0.99)	0.16
<b>Chocolate</b>	60/911	Ref	70/1097	1.14 (0.79 – 1.63)	63/1106	1.06 (0.73 – 1.54)	52/1104	0.88 (0.59 – 1.32)	0.48
<b>Wine</b>	36/618	Ref	65/1223	0.81 (0.51 – 1.28)	67/1189	0.69 (0.42 – 1.13)	77/1188	0.67 (0.40 – 1.11)	0.13

Q1 to Q4 represent sex specific quartiles of high rich polyphenol foods intake. For tea, chocolate and wine intake, due to the high number of non-consumers, Q1 is non-consumers, and Q2 to Q4 are tertiles of consumers. All the classes of polyphenols-rich foods were included in the same model. Adjustments were further made for age, gender, treatment allocation group, tobacco smoking, alcohol consumption, physical activity, systolic blood pressure, fasting triglycerides, fasting total cholesterol, fasting glycaemia, total energy intake, hypertension treatment, lipid treatment, diabetes treatment. HR: Hazard ratios, CI: confidence intervals.

## **Annexe 13.**

### **Article 4, texte intégral : « Polyphénols et variations anthropométriques dans la cohorte SU.VI.MAX. »**

#### **Total and specific dietary polyphenol intakes and 6-year anthropometric changes in a middle-aged general population cohort**

Solia Adriouch,<sup>1\*</sup> Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD<sup>1</sup> Thierry Feuillet, PhD,<sup>1</sup> Mathilde Touvier, PhD<sup>1</sup> Valerie Olié, PhD<sup>1</sup> Valentina Andreeva, PhD<sup>1</sup> Serge Hercberg, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Pilar Galan, MD, PhD<sup>1</sup> and Léopold FEZEU, MD, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité - UREN (Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle), U557 Inserm; U1125 Inra; Cnam; CRNH IdF, F-93017 Bobigny, France

<sup>2</sup>Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

**Keywords:** Body mass index, waist circumference, flavonoids, lignans, phenolic acids, stilbenes

**Running title:** Polyphenol intakes and anthropometry change.

**Conflict of interest disclosure:** None

#### **Financial disclosures**

This study was funded by the National Institute of Health and Medical Research (INSERM U557), the French National Institute for Agricultural Research (INRA U1125) and Paris 13 University. We also obtained financial assistance, through a post-doctoral allocation, from the CORDDIM for the data analyses. The funding sources are public or non-profit organizations and had no role in designing or conducting the study, analysing or interpreting the data, or approving the submitted manuscript. Dr. L. Fezeu had full access to all data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

#### **Abbreviations**

BMI: body mass index

LME: Linear mixed effect

SU.VI.MAX: SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants

WC: waist circumference

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov NCT00272428.

1 **ABSTRACT**

2 **Background:** Dietary polyphenols are suggested anti-*obesogenic agents*. Prospective evidence in  
3 general populations of an association between polyphenol intakes and anthropometry is lacking.

4 **Objective:** To assess the associations between dietary polyphenol intakes and changes in body mass  
5 index (BMI) and waist circumference (WC) over a 6-year period.

6 **Methods:** Individual intakes of 264 different polyphenols (mg/day) were estimated using the Phenol-  
7 Explorer® database and the mean of ≥ six 24-h dietary records collected in 1994-1996. BMI and WC  
8 were measured in 1995-1996, 1998-1999 and 2001-2002. Linear mixed effect models allowed  
9 assessment of longitudinal associations between quartiles of total polyphenol intake as well as intake  
10 of 15 polyphenol classes and changes of these respective polyphenol classes in anthropometry over  
11 the 6-year follow-up. Adjustment variables included sex, age, socio-economic status, lifestyle, daily  
12 dietary intake and health status.

13 **Results:** Participants in the highest quartile of intake of flavones (P=0.013), lignans (P=0.020) and total  
14 polyphenols (P=0.050) experienced a less notable increase in BMI over time compared to their  
15 counterparts in the bottom quartile of intake of the respective polyphenol classes. Participants in the  
16 highest quartile of intake of proanthocyanidins (P=0.04), flavanones (P=0.002), flavones (P=0.001),  
17 hydroxycinnamic acids (P=0.027) and lignans (P=0.009) experienced a less notable increase in WC over  
18 time compared to their counterparts in the bottom quartile of intake of the respective polyphenols.

19 **Conclusions:** Dietary polyphenol intakes may help reduce weight gain over time in the general  
20 population. This could have important public health implications because moderate increases in BMI  
21 and WC over time have been shown to increase disease risk.

## 23 INTRODUCTION

24 Obesity has become the most frequent nutritional problem in industrialized countries and its  
25 prevalence is increasing.<sup>1, 2</sup> Obesity is a major public health concern because it is implicated in the  
26 development of several chronic diseases including type 2 diabetes, cardiovascular diseases and certain  
27 types of cancer.<sup>1</sup> Genetic susceptibility is one cause of obesity, but lifestyle factors such as physical  
28 inactivity and dietary habits may be more important factors in this alarming increase.<sup>3-6</sup> Although  
29 weight gain is due to a positive energy balance, either caused by a decrease in energy expenditure or  
30 an increase in energy intake, other dietary factors, independent of total energy, may specifically affect  
31 weight gain and impact adiposity over time.

32 Polyphenols are a group of bioactive phytochemicals present in foods of plant origin such as fruits,  
33 vegetables, tea, wine, seeds, herbs, spices, and whole grains. More than 6000 naturally occurring  
34 polyphenols have been identified and classified into four major polyphenol categories (flavonoids,  
35 phenolic acids, stilbenes and lignans),<sup>7, 8</sup> each categories having classes.

36 Emerging in-vitro evidence suggests that polyphenols, which exert diverse beneficial biochemical and  
37 antioxidant effects,<sup>9, 10</sup> may be dietary factors that can also modulate body weight.<sup>11-15</sup> Animal studies  
38 have shown that polyphenols may help increase energy expenditure, glucose uptake in skeletal  
39 muscle, decrease glucose uptake in adipose tissue, and prevent obesity in a dose-response fashion.<sup>16</sup>  
40 <sup>17</sup> Short-term (two days to three months) human studies using green tea as a source of flavonoids have  
41 shown a reduction in body weight and body fat compared with baseline measurements in overweight  
42 individuals.<sup>12, 18-20, 21</sup> Translating these findings to the general population is difficult. Few studies focus  
43 on primary prevention; most interventions to date are of short duration and the studied samples  
44 included primarily overweight and obese subjects.<sup>12, 18-20</sup> Moreover, in many of these studies, only a  
45 limited (less than ten) number of individual polyphenols have been considered, which is far from  
46 representing the large number and diversity of these compounds found in the diet. Recently, the  
47 Phenol-Explorer® database focusing on the polyphenol content in foods was established, making  
48 available to the scientific community data on a total of 502 polyphenols from 452 different foods.<sup>2</sup> This  
49 database includes not only total flavonoid composition, but also detailed composition data for classes  
50 of flavonoids, i.e. anthocyanins, flavonols, flavanones, flavones, catechins (flavan-3-ols), theaflavins  
51 (derived tannins, catechin dimers) and proanthocyanidins (condensed tannins), as well as phenolic  
52 acids, lignans and stilbenes. We previously determined the habitual dietary polyphenol intake of the  
53 French population using the Phenol-Explorer® database.<sup>8</sup> Our objective was to study the association  
54 between a wide range of polyphenol classes using the Phenol-Explorer® database and anthropometric  
55 change over time in the general population.

## 56 SUBJECTS AND METHODS

### 57 *Study population*

58 The SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) study was a population-  
59 based, double-blind, placebo-controlled, randomized trial initially designed to assess the effect of a  
60 daily antioxidant supplementation on the incidence of cardiovascular disease and cancer.<sup>22</sup> A total of  
61 12741 subjects (7876 women aged 35-60 years and 5141 men aged 45-60 years) were enrolled in 1994-  
62 1995. The intervention lasted 7.5 years. Subjects provided written informed consent and the study was  
63 approved by the Ethics Committee for Studies with Human Subjects at the Paris-Cochin Hospital  
64 (CCPPRB n°706) and the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n°334641).

### 65 *Dietary data and polyphenol intake*

66 As part of the SU.VI.MAX study, participants were invited to complete a 24-h dietary record every two  
67 months for a total of six records per year. These dietary records were randomly assigned over two  
68 weekend days and four weekdays per year, so that each day of the week and all seasons were covered  
69 to account for individual variability in intake. Data were collected through computerized  
70 questionnaires using the Minitel, a small terminal used in France as an adjunct to the telephone.

71 Participants were assisted by an instruction manual which included validated photographs of more  
72 than 250 different foods represented in three main portion sizes. Subjects could also choose from two  
73 intermediate or two extreme portions, for a total of seven different portion sizes.<sup>23</sup> French recipes  
74 validated by food and nutrition professionals were used to assess the amounts consumed from  
75 composite dishes. The Phenol-Explorer® database<sup>7</sup> and a published composition table<sup>24</sup> were used to  
76 compute intake of individual polyphenols and other nutrients as previously described<sup>8</sup>. Briefly, all the  
77 950 food items present in the SU.VI.MAX dietary records were screened for reported intake of any of  
78 the 502 individual polyphenols of the Phenol-Explorer® database. Mean daily intakes (mg/day) of  
79 individual polyphenols in each of the 15 subtypes were extracted. SI Table 1 shows the number of  
80 individual polyphenols consumed as aglycones, glycosides and esters per polyphenol subtype.

### 81 ***Anthropometric measurements***

82 At the first clinical examination of the study participants (1995-1996), weight was measured using an  
83 electronic scale (Seca, Hamburg, Germany), with subjects wearing indoor clothing and no shoes. Height  
84 was measured under the same conditions with a wall-mounted stadiometer. Waist circumference  
85 (WC) was measured as the circumference midway between the lower ribs and iliac crests, in standing  
86 position using an inelastic tape. Weight, height, and WC were re-assessed in 1998-1999 and in 2001-  
87 2002 using the same methods.

### 88 ***Covariates***

89 At baseline, information on sex, date of birth, smoking status, physical activity, education and  
90 medication (anti-diabetics and anti-hypertensives) use was collected. During follow-up, in case of  
91 suspected cardiovascular disease, relevant medical data (clinical, biochemical, histological, radiological  
92 reports) were requested from participants, physicians and/or hospitals. All reported cardiovascular  
93 events were reviewed and validated by an independent expert committee.

### 94 ***Statistical analyses***

95 Among participants with available anthropometric parameters and aged between 45 and 60 years at  
96 enrollment, those with at least three 24-h dietary records from May to October and at least three  
97 records from November to April provided during the first two years of follow-up were selected to  
98 account for seasonality and weekly intra-individual variability. Reported food and nutrient intakes are  
99 based on average intakes over a 24-h period. Quartiles of total and classes of polyphenols were  
100 calculated. Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>).  
101 Diabetes mellitus at baseline was defined as glycemia  $\geq 7$ mmol/L or anti-diabetic drug use reporting.

102 Descriptive baseline characteristics are reported as mean  $\pm$  SD or percentage across total polyphenols  
103 quartiles. Reported p-values referred to tests for linear contrast, trend  $\chi^2$  tests or  $\chi^2$  tests as  
104 appropriate. Linear mixed effect (LME) modeling allowed assessment of the relationship between total  
105 and classes of polyphenol intake at baseline and the change in anthropometry (BMI, WC) over time.  
106 All analyses were conducted separately for total polyphenols and each class of polyphenol. The mixed  
107 model consists of two parts: fixed effects and random effects. Fixed effects describe the population  
108 regression slopes for the set of considered covariates, which include the exposure variables and  
109 confounders. The random effects describe individual variability in the outcome and in changes over  
110 time. By considering individual random slopes, this model allowed the estimation of the influence of  
111 total and specific polyphenol intake on the change in anthropometric parameters over time. This  
112 model also accounts for the within-subject correlation between repeated measurements and for  
113 missing values at various time points.<sup>25</sup>

114 For the LME model, a categorical time variable was created using the values 0, 3, and 6, reflecting the  
115 time points (in years) of the anthropometric measurements starting from baseline. Thus, two dummy

116 variables representing the three time points and three dummy variables for polyphenol intake  
117 quartiles were entered into the model. Interactions of time variables with polyphenols variables were  
118 included. A random regression slope for time at the individual level was obtained by using time as a  
119 continuous variable. Longitudinal information was derived from the regression coefficients of the  
120 dummy variables for time and the regression coefficients of the polyphenol-time interaction terms.  
121 The regression coefficients of the time variables reflect the change in anthropometry over time (3 and  
122 6 years, respectively) in the lowest intake. The coefficient of an interaction term reflects the difference  
123 between the change in anthropometry after 3 and 6 years for a given quartile of polyphenol and the  
124 change in anthropometry in the lowest quartile of polyphenol intake as the reference category.

125 In addition to an unadjusted model, we computed an LME model adjusted for age and other  
126 confounding variables such as sex, smoking status (current smoker, former smoker, and never smoker),  
127 educational level (primary, secondary, university), total energy intake (kcal/day), treatment allocation  
128 group (antioxidant supplementation yes/no), physical activity (irregular, < equivalent 1h walking/day,  
129 and  $\geq$  equivalent 1h walking/day), number of 24h dietary records, lipid and protein intakes (g/day),  
130 type 2 diabetes at baseline (yes/no) and cardiovascular diseases incidence during the follow-up  
131 (yes/no). Also, because dietary hydroxycinnamic acids are derived mainly from coffee and because  
132 caffeine is known to modulate weight variation,<sup>26, 27</sup> the analyses for hydroxycinnamic acids were  
133 subsequently performed only among coffee abstainers. Finally, although LME models are considered  
134 robust even in the case of missing values, we repeated the initial analyses excluding individuals with  
135 missing anthropometric measurements at 1 or 2 time points (remaining participants n = 2837 and 2561  
136 for BMI and WC respectively). All models were tested for evidence of a linear trend using the time-by-  
137 quartile interaction. Two-tailed p-values < 0.05 were considered statistically significant in all analyses.  
138 Data were analyzed with Stata® (version 10.1; Statacorp, College Station, TX).

139

## 140 **RESULTS**

### 141 ***Subject characteristics***

142 Among the 12741 adults randomized in the SU.VI.MAX study, 9145 were aged 45-60 at baseline.  
143 Among these participants, 4127 had complete dietary intake data (at least six complete 24-h records  
144 covering all seasons) of whom 3903 individuals with no missing covariable data were included in the  
145 present analyses.

146 Unadjusted baseline characteristics of the participants across quartiles of total dietary polyphenol  
147 intake (mg/day) are shown in Table 1. Compared to the lowest intake consumers, highest quartile  
148 consumers were more often men and smokers. Increasing polyphenol intake was significantly  
149 associated with higher levels of education, physical activity, energy intake, as well as alcohol, protein,  
150 lipids and fruit and vegetable intakes.

### 151 ***Polyphenol intake***

152 Among the 950 foods items present in the SU.VI.MAX dietary records, 232 food items were shown to  
153 contain polyphenols according to the Phenol-Explorer® database. A total of 278 different polyphenols  
154 were contained in these foods, corresponding to 155 different polyphenol aglycones. The larger groups  
155 were hydroxycinnamic acids (55 compounds), flavonols (54 compounds), and anthocyanins (45  
156 compounds).

157 Total polyphenol intake was  $1202 \pm 513$  mg/day. Some flavonoids (proanthocyanidins and catechins)  
158 and phenolic acids (hydroxycinnamic acids) were the two main subtypes of polyphenols consumed in  
159 this population. The amount of chalcones and isoflavonoids consumed were less than 0.02 mg/day,  
160 and their associations with anthropometric changes were not studied.



161 The main food and beverages sources of total polyphenol intakes were coffee (35.4%), fruits (19.2%),  
162 wine (10.7%), and tea (9.1%). The main food contributors of the different subtypes of polyphenols are  
163 as follow (SI Table 1): hydroxycinnamic acids (83% from coffee), proanthocyanidins (31% from apples  
164 and 18% from cocoa products), catechins (71% from tea), anthocyanins (41% from red wine and 23%  
165 from cherries), flavonols (23% from tea, 23% from onions), hydroxybenzoic acids (49% from tea, 15%  
166 from red wine), flavones (64% from refined wheat-flour products, 20% from whole grains wheat-flour  
167 products), flavanones (50% from oranges, 44% from orange juices).

### 168 ***Global changes of anthropometric parameters over time***

169 At baseline, the mean BMI was  $24.5 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup> ( $23.6 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> for women and  $25.3 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup> for  
170 men). Meanwhile, the mean WC was  $84.1 \pm 11.9$  cm ( $76.5 \pm 10.8$  cm for women and  $90.6 \pm 12.5$  cm in  
171 men). During the six years, the overall BMI showed a significant linear increase, by  $0.27 \pm 0.02$  kg/m<sup>2</sup>  
172 from 1995/1996 to 1998/1999 ( $p < 0.0001$ ) and by  $0.72 \pm 0.02$  kg/m<sup>2</sup> from 1998/1999 to 2001/2002.  
173 This trend was seen in women ( $0.29 \pm 0.03$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$  and  $0.48 \pm 0.03$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ) and men  
174 ( $0.25 \pm 0.02$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$  and  $0.42 \pm 0.02$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ). During the same time, WC also  
175 increased ( $0.12 \pm 0.09$  cm,  $p = 0.20$  for the first period and  $1.68 \pm 0.10$  cm,  $p < 0.0001$  for the second  
176 period), but the change was significant only from 1998/1999 to 2001/2002. Similar to BMI, these  
177 trends were seen in both genders.

### 178 ***Polyphenol intake and anthropometric changes over time***

179 The course of BMI and WC change over time by quartiles of total and specific dietary polyphenol intake  
180 are shown in Tables 2 and 3, respectively. Results represent the change in BMI or WC in each quartile  
181 at a given follow-up time point compared with baseline. Participants in the highest quartile of intake  
182 of flavones ( $P = 0.013$ ), lignans ( $P = 0.020$ ) and total polyphenols ( $P = 0.050$ ) experienced a less notable  
183 increase in BMI over time compared to their counterparts in the bottom quartile of intake of the  
184 respective polyphenols. From year 0 to year 3, BMI showed an increase by  $0.11$  kg/m<sup>2</sup> (flavones),  $0.11$   
185 kg/m<sup>2</sup> (lignans), and  $0.07$  kg/m<sup>2</sup> (total polyphenols) in the first quartile compared to the fourth quartile  
186 of intake. These differences more than doubled after 6 years of follow-up ( $0.24$  kg/m<sup>2</sup>,  $0.22$  kg/m<sup>2</sup> and  
187  $0.18$  kg/m<sup>2</sup>, respectively).

188 Participants in the highest quartile of intake of proanthocyanidins ( $P = 0.04$ ), flavanones ( $P = 0.002$ ),  
189 flavones ( $P = 0.001$ ), hydroxycinnamic acids ( $P = 0.027$ ) and lignans ( $P = 0.009$ ) experienced a less notable  
190 increase in WC over time compared to their counterparts in the bottom quartile of intake of the  
191 respective polyphenols. After 6 years, the increase in WC was  $0.52$  cm (proanthocyanidins),  $1.02$  cm  
192 (flavanones),  $1.37$  cm (flavones),  $0.78$  cm (hydroxycinnamic acids) and  $0.99$  cm (lignans) higher in the  
193 first quartile compared to the fourth quartile of polyphenol intake. Also, the magnitude of the WC  
194 change decreased linearly from the first to the fourth quartile of total polyphenol intake, but the  
195 change was not statistically significant.

196 Our findings did not change when subjects with missing BMI or WC measurements at one or two time  
197 points were excluded (Figures 1 and 2). Also, when the analyses were restricted to coffee abstainers  
198 ( $n = 351$ ), hydroxycinnamic acids were marginally negatively associated with BMI ( $P = 0.08$ ) and  
199 significantly negatively associated with WC ( $P = 0.02$ ).

## 200 **DISCUSSION**

201 In this large prospective study, we observed that a higher total polyphenol intake, as well as higher  
202 intake of flavonoids (flavones, flavanones and proanthocyanidins), lignans and phenolic acids  
203 (hydroxycinnamic acids) were significantly associated with a lower increase in adiposity over 6 years  
204 as determined by anthropometry, after controlling for a large number of covariates including physical  
205 activity, tobacco smoking, socio-economic status and various dietary factors. Most of these polyphenol  
206 classes have plausible biological mechanisms of action based on their structural characteristics<sup>13, 28-34</sup>



207 that could explain our findings. There are several potential mechanisms whereby polyphenols may  
208 influence body weight and composition. The predominant hypothesis is that polyphenols influence  
209 sympathetic nervous system activity, increase energy expenditure and promote the oxidation of fat.  
210 Other potential mechanisms include modifications in appetite; up-regulation of enzymes involved in  
211 hepatic fat oxidation, and decreased nutrient absorption.<sup>31, 34-38</sup>

212 Although data from short-term intervention studies (animal and human)<sup>12, 18-20</sup> predict inverse  
213 associations between flavonoid intake and anthropometric change, to our knowledge, this is the first  
214 prospective study to report an association between habitual intake of different polyphenol classes  
215 obtained using an updated, comprehensive and complete food database<sup>7</sup> and change in BMI and WC  
216 over time. Only one previous prospective study has assessed this association between three flavonoid  
217 subgroups and BMI over a 14-y period in 4280 men and women aged 55–69 years at baseline.<sup>39</sup> The  
218 authors observed that women with the highest intake of total flavonols/flavones and total catechins  
219 had a significantly lower BMI increase over time than did women with the lowest intake. These  
220 associations were not found in men. However, the flavonoid intake in that study was determined using  
221 a food frequency questionnaire, only a limited number of flavonoids from each subgroup were  
222 included, and BMI was obtained by self report. A number of other studies have investigated the effect  
223 of flavonoid intake on body weight and BMI, and the few observational data contributing to this  
224 evidence are cross-sectional in nature.<sup>40-43</sup> This is the first population-based prospective study showing  
225 an association between hydroxycinnamic acids and a less marked increase in BMI or WC over time.  
226 Our results persisted among coffee abstainers, bringing new insights regarding the association  
227 between coffee intake (the main source of hydroxycinnamic acid), and weight change. The observation  
228 that there was a protective association between intake of lignans and WC in our study is intriguing.  
229 Despite limited evidence in the literature suggesting a direct association between lignans and obesity,  
230 evidence indicates that lignans can improve metabolic profile.<sup>28, 29, 31, 34</sup> Although a chance finding  
231 cannot be ruled out, further research regarding the relationship between lignans and body weight are  
232 needed.

233 We did not find a protective association between catechin or theaflavin intake and BMI or WC.  
234 Although some human intervention studies using tea or tea extracts as treatment for overweight or  
235 obesity have reported such an association,<sup>20, 26</sup> the doses of catechin or its extracts used in these  
236 studies were more than five times higher (from 583 to 714 mg/day) than habitual intake (98 mg/day,  
237 as seen in our study). A meta-analysis 15 studies including 1243 patients concluded that ingestion of  
238 catechin with caffeine might help in reducing BMI, body weight, and WC. However, the magnitude of  
239 the effect observed over a median of 12 weeks was small and likely not clinically relevant<sup>27</sup>. Moreover,  
240 we found that proanthocyanidins, which are catechin oligomers and polymers, were associated with a  
241 lower increase in BMI and WC over time.

242 It is well accepted that major modulator of adiposity are energy restriction and physical activity.  
243 Although we adjusted our models for these variables, we also recognize that, polyphenols are derived  
244 from healthy foods, therefore individuals with the highest polyphenol intake likely have an overall  
245 healthier diet than do those with the lowest intake, and this phenomenon may result in less adiposity  
246 over time. However, controlling for intake of vegetables, fruit, fiber, protein, and lipids, did not change  
247 our findings. Even if residual confounding cannot be entirely ruled out, our results suggest that there  
248 is an independent association between dietary polyphenol intake and adiposity change over time.

249 A strength of the present study is its prospective population-based design. In addition, the evaluation  
250 of polyphenol intakes using the Phenol-Explorer® database provided a detailed and accurate  
251 estimation of a wide range of total and specific polyphenol classes. Moreover, our selection of subjects  
252 taking into account dietary intake over two years, as well as individual and seasonal variability in intake  
253 of polyphenols has likely reduced any potential classification bias. Anthropometric data were obtained  
254 using objective methods. Finally, we accounted for a number of lifestyle and dietary factors identified

255 as important when studying the health effects of flavonoids in an epidemiologic context. However,  
256 dietary intake of polyphenols does not reflect their bioavailability. Pharmacokinetic studies have  
257 shown that not all food polyphenols are absorbed,<sup>44, 45</sup> particularly proanthocyanidins. However, the  
258 putative mechanisms of action by which proanthocyanidins may modulate weight gain are not related  
259 to polyphenol bioavailability. Proanthocyanidins could decrease intestinal lipid absorption,<sup>38</sup> possibly  
260 by inhibiting pancreatic lipase<sup>35</sup> and could impair intestinal glucose absorption,<sup>36</sup> at least in animals.  
261 The metabolism of proanthocyanidins in the intestinal lumen by microbiota can also have a significant  
262 impact on energy intake and weight maintenance.<sup>37</sup> In our study, subjects participating in nutritional  
263 intervention trials, particularly those able to fill at least six dietary records per year are probably  
264 healthier and more aware of the health benefits of having a healthy lifestyle than are others.  
265 Therefore, our results must be generalized with caution. Conducting the statistical analyses with  
266 subjects having fewer than six dietary records per year would have introduced bias in the evaluation  
267 of polyphenol intake in these subjects, as some food items containing polyphenols are rarely  
268 consumed, and the precision of measurement of the polyphenol intake is related to the number.

269 Human intervention studies have generally tested the effects of tea, or specific catechins isolated from  
270 tea, as treatment for weight loss.<sup>27</sup> Our results emphasize the need for intervention studies testing the  
271 efficacy and safety of hydroxycinnamic acids and lignans for the same purpose. Moreover, in response  
272 to the growing public interest in dietary supplements, especially with respect to weight loss and weight  
273 maintenance, epidemiologic studies should consider the effect of individual polyphenol extracts on  
274 BMI and WC in addition to dietary food sources. Further intervention studies should assess the safety  
275 of consuming on a regular basis high concentrations of individual polyphenols as supplements.

276 In conclusion, our finding of a significant inverse association between dietary polyphenol intake and  
277 adiposity increase suggests that, over time, polyphenol intake may be useful for weight maintenance,  
278 even in persons who are not obese. These observations may have important public health implications  
279 because even moderate elevations in BMI and WC over a long period of time have been shown to  
280 increase disease risk.<sup>46-48</sup> They have to be confirmed in long term randomized controlled trials.

281 **Acknowledgments:** This study was funded by the National Institute of Health and Medical Research  
282 (INSERM U557), the French National Institute for Agricultural Research (INRA U1125) and Paris 13  
283 University. We also obtained financial assistance, through a post-doctoral allocation, from the  
284 CORDDIM for the data analyses. The funding sources are public or non-profit organizations and had no  
285 role in designing or conducting the study, analysing or interpreting the data, or approving the  
286 submitted manuscript. Dr. L. Fezeu had full access to all data in the study and takes responsibility for  
287 the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. None of the authors have conflicts of  
288 interest.

#### 289 **Financial disclosures**

290 This study was funded by the National Institute of Health and Medical Research (INSERM U557), the  
291 French National Institute for Agricultural Research (INRA U1125) and Paris 13 University. We also  
292 obtained financial assistance, through a post-doctoral allocation, from the CORDDIM for the data  
293 analyses. The funding sources are public or non-profit organizations and had no role in designing or  
294 conducting the study, analysing or interpreting the data, or approving the submitted manuscript. Dr.  
295 L. Fezeu had full access to all data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and  
296 the accuracy of the data analysis.

## REFERENCES

1. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Group CW. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **53**(15): 1265-72.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; **295**(13): 1549-55.
3. Fogelholm M, Kujala U, Kaprio J, Sarna S. Predictors of weight change in middle-aged and old men. *Obesity research* 2000; **8**(5): 367-73.
4. Kahn HS, Tatham LM, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ, Heath CW, Jr. Stable behaviors associated with adults' 10-year change in body mass index and likelihood of gain at the waist. *Am J Public Health* 1997; **87**(5): 747-54.
5. Sobal J, Rauschenbach B, Frongillo EA. Marital status changes and body weight changes: a US longitudinal analysis. *Soc Sci Med* 2003; **56**(7): 1543-55.
6. Vioque J, Torres A, Quiles J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**(12): 1683-8.
7. Neveu V, Perez-Jimenez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L *et al.* Phenol-Explorer®: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)* 2010; **2010**: bap024.
8. Perez-Jimenez J, Fezeu L, Touvier M, Arnault N, Manach C, Hercberg S *et al.* Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. *The American journal of clinical nutrition* 2011; **93**(6): 1220-8.
9. Henning SM, Niu Y, Lee NH, Thames GD, Minutti RR, Wang H *et al.* Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *The American journal of clinical nutrition* 2004; **80**(6): 1558-64.
10. Aron PM, Kennedy JA. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res* 2008; **52**(1): 79-104.
11. de Boer VC, van Schothorst EM, Dihal AA, van der Woude H, Arts IC, Rietjens IM *et al.* Chronic quercetin exposure affects fatty acid catabolism in rat lung. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**(23): 2847-58.
12. Diepvens K, Kovacs EM, Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. *Physiology & behavior* 2006; **87**(1): 185-91.
13. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M *et al.* Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American journal of clinical nutrition* 1999; **70**(6): 1040-5.
14. Kwon SH, Ahn IS, Kim SO, Kong CS, Chung HY, Do MS *et al.* Anti-obesity and hypolipidemic effects of black soybean anthocyanins. *J Med Food* 2007; **10**(3): 552-6.
15. Tsuda T. Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *J Agric Food Chem* 2008; **56**(3): 642-6.
16. Choo JJ. Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem* 2003; **14**(11): 671-6.

17. Wolfram S, Raederstorff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab* 2005; **49**(1): 54-63.
18. Boschmann M, Thielecke F. The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. *Journal of the American College of Nutrition* 2007; **26**(4): 389S-395S.
19. Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* 2002; **9**(1): 3-8.
20. Ikeda I, Hamamoto R, Uzu K, Imaizumi K, Nagao K, Yanagita T *et al.* Dietary gallate esters of tea catechins reduce deposition of visceral fat, hepatic triacylglycerol, and activities of hepatic enzymes related to fatty acid synthesis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; **69**(5): 1049-53.
21. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev* 2016; **17**(7): 573-86.
22. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D *et al.* The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; **164**(21): 2335-42.
23. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003; **3**(2): 178-85.
24. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D *et al.* The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2001; **1 Suppl 2**: 3-95.
25. Finucane MM, Samet JH, Horton NJ. Translational methods in biostatistics: linear mixed effect regression models of alcohol consumption and HIV disease progression over time. *Epidemiol Perspect Innov* 2007; **4**: 8.
26. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; **292**(1): R77-85.
27. Phung OJ, Baker WL, Matthews LJ, Lanosa M, Thorne A, Coleman CI. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 2010; **91**(1): 73-81.
28. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *The American journal of clinical nutrition* 2002; **76**(6): 1191-201.
29. Fukumitsu S, Aida K, Ueno N, Ozawa S, Takahashi Y, Kobori M. Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *The British journal of nutrition* 2008; **100**(3): 669-76.
30. Grove KA, Lambert JD. Laboratory, epidemiological, and human intervention studies show that tea (*Camellia sinensis*) may be useful in the prevention of obesity. *The Journal of nutrition* 2010; **140**(3): 446-53.
31. Pajuelo D, Quesada H, Diaz S, Fernandez-Iglesias A, Arola-Arnal A, Blade C *et al.* Chronic dietary supplementation of proanthocyanidins corrects the mitochondrial dysfunction of brown adipose

- tissue caused by diet-induced obesity in Wistar rats. *The British journal of nutrition* 2012; **107**(2): 170-8.
32. Shixian Q, VanCrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y. Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J Med Food* 2006; **9**(4): 451-8.
  33. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**(7): 2223-35.
  34. Orgaard A, Jensen L. The effects of soy isoflavones on obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; **233**(9): 1066-80.
  35. Birari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discov Today* 2007; **12**(19-20): 879-89.
  36. Kreydiyyeh SI, Abdel-Hasan Baydoun E, Churukian ZM. Tea extract inhibits intestinal absorption of glucose and sodium in rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1994; **108**(3): 359-65.
  37. Rastmanesh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem Biol Interact* 2011; **189**(1-2): 1-8.
  38. Uchiyama S, Taniguchi Y, Saka A, Yoshida A, Yajima H. Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract in vitro and in vivo. *Nutrition* 2011; **27**(3): 287-92.
  39. Hughes LA, Arts IC, Ambergen T, Brants HA, Dagnelie PC, Goldbohm RA *et al*. Higher dietary flavone, flavonol, and catechin intakes are associated with less of an increase in BMI over time in women: a longitudinal analysis from the Netherlands Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition* 2008; **88**(5): 1341-52.
  40. Wu CH, Yang YC, Yao WJ, Lu FH, Wu JS, Chang CJ. Epidemiological evidence of increased bone mineral density in habitual tea drinkers. *Arch Intern Med* 2002; **162**(9): 1001-6.
  41. Wu CH, Lu FH, Chang CS, Chang TC, Wang RH, Chang CJ. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obesity research* 2003; **11**(9): 1088-95.
  42. Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y *et al*. Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. *J Epidemiol* 1996; **6**(3): 128-33.
  43. Tokunaga S, White IR, Frost C, Tanaka K, Kono S, Tokudome S *et al*. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol* 2002; **12**(3): 157-65.
  44. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *The American journal of clinical nutrition* 2005; **81**(1 Suppl): 243S-255S.
  45. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American journal of clinical nutrition* 2005; **81**(1 Suppl): 230S-242S.
  46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; **371**(9612): 569-78.
  47. Czernichow S, Mennen L, Bertrais S, Preziosi P, Hercberg S, Oppert JM. Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**(8): 1138-43.

48. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; **355**(8): 763-78.

## Figure Legends

**Figure 1:** Changes in body mass index (BMI) from the previous measure over 6 years in each quartile of proanthocyanidin, flavone, lignan and total polyphenol intake in participants with three measures of BMI in the SU.VI.MAX cohort study.

Graphs are derived from linear mixed models after adjustment for age (years), sex, baseline total energy intake (kcal/day), physical activity (irregular, < 1h walk/day, and  $\geq$  1h walk/day), smoking status (never smokers, former smokers, and current smokers), alcohol intake (g/day), educational level (primary, secondary, and university), treatment allocation group (supplementation with anti-oxidants yes/no), fiber intake (g/day), number of 24h dietary records, fruit and vegetable intake (g/day), protein intake (g/day), lipid intake (g/day), diabetes status (yes/no) and occurrence of cardiovascular diseases during the follow-up (yes/no).

**Figure 2:** Changes in waist circumference (WC) from the previous measure over 6 years in each quartile of proanthocyanidin, flavone, lignan and total polyphenol intake in participants with three measures of WC in the SU.VI.MAX cohort study.

Graphs are derived from linear mixed models after adjustment for age (years), sex, baseline total energy intake (kcal/day), physical activity (irregular, < 1h walk/day, and  $\geq$  1h walk/day), smoking status (never smokers, ex-smokers, and current smokers), alcohol intake (g/day), educational level (primary, secondary, and university), treatment allocation group (supplementation with anti-oxidants yes/no), fiber intake (g/day), number of 24h dietary records, fruit and vegetable intake (g/day), protein intake (g/day), lipid intake (g/day), diabetes status (yes/no) and occurrence of cardiovascular diseases during the follow-up (yes/no).



Table 1: Baseline characteristics of the study population according to quartiles of total dietary polyphenols intake.

Characteristics of the study population	Total population	Quartiles of total dietary polyphenols intake, mg/day				P*
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>N</b>	3903	960	975	977	991	
<b>Men</b>	53.2	40.6	48.8	58.6	64.3	0.0001
<b>Age, years</b>	51.8 (4.6)	51.7 (4.6)	51.6 (4.6)	51.9 (4.7)	51.9 (4.7)	
<b>Treatment allocation group, %</b>	50.6	49.1	50.6	50.7	52.3	0.57
<b>Physical activity, %</b>						0.002
Irregular	24.1	26.7	25.7	21.3	22.7	
< 1h/day of walk	29.0	30.8	29.4	29.6	26.2	
≥ 1h/day of walk	46.9	42.5	44.8	49.1	51.1	
<b>Tobacco smoking, %</b>						0.0001
Never smokers	48.7	62.0	51.2	44.4	37.5	
Former smokers	40.2	29.8	38.3	44.4	48.1	
Current smokers	11.1	8.2	10.5	11.2	14.4	
<b>Educational level, %</b>						0.02
Primary	23.7	26.5	23.5	23.0	21.9	
Secondary	39.6	41.4	40.3	37.7	39.0	
University	36.7	32.1	36.2	39.3	39.1	
<b>Diabetes at inclusion, %</b>	4.8	4.8	4.8	4.4	5.0	0.96
<b>CVDs during the study, %</b>	3.8	3.7	3.6	4.1	3.7	0.94
<b>Number of 24 hours dietary records</b>	11.1 (2.1)	10.9	11.1	11.2	11.2	0.04
<b>Total energy intake, kcal/day</b>	2187 (609)	1838 (509)	2116 (537)	2293 (561)	2488 (627)	0.0001
<b>Alcohol intake, g/day</b>	17.2 (17.6)	11.3 (14.3)	15.5 (15.9)	19.5 (17.7)	22.1 (19.7)	0.0001
<b>Fiber intake, g/day</b>	19.7 (5.7)	16.6 (5.7)	18.9 (5.7)	20.5 (6.0)	22.8 (7.5)	0.0001
<b>Protein intake, g/day</b>	89.5 (23.6)	78.7 (21.5)	87.5 (21.7)	92.7 (22.3)	98.6 (24.1)	0.0001
<b>Lipid intake, g/day</b>	91.6 (26.9)	78.6 (23.7)	89.6 (24.9)	95.5 (25.4)	102.4 (27.7)	0.0001
<b>Fruits and vegetables intake, g/day</b>	413 (162)	346 (133)	394 (135)	433 (161)	478 (182)	0.0001
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	24.5 (3.6)	24.5 (3.9)	24.4 (3.6)	24.3 (3.3)	24.7 (3.4)	0.29
<b>Waist circumference, cm</b>	84.1 (11.9)	82.8 (12.0)	83.5 (12.2)	84.3 (11.5)	85.6 (11.9)	0.0001

<b>Hip circumference, cm</b>	98.3 (7.0)	98.3 (7.7)	98.4 (7.3)	97.9 (6.5)	98.7 (6.7)	0.50
<b>Polyphenol intake, mg/day</b>						
<b>Flavonoids</b>						
Anthocyanins	57.5 (47.7)	33.1 (28.1)	49.5 (36.2)	63.9 (44.7)	82.6 (60.2)	0.0001
Chalcones	0.001 (0.004)	0.0007 (0.003)	0.0008 (0.003)	0.0012 (0.004)	0.0012 (0.003)	0.001
Dihydrochalcones	3.74 (3.61)	2.48 (2.31)	3.29 (2.91)	4.14 (3.87)	5.01 (4.44)	0.0001
Dihydroflavonols	7.30 (8.75)	3.35 (4.31)	5.85 (6.52)	8.50 (8.49)	11.35 (11.67)	0.0001
Catechins	98.5 (115)	61.9 (65.8)	89.5 (90.7)	114 (119)	128 (152)	0.0001
Theaflavins	11.4 (20.6)	7.4 (12.1)	10.7 (16.6)	13.5 (21.7)	14.0 (27.7)	0.0001
Flavanones	29.20 (29.70)	19.59 (22.33)	25.32 (27.32)	28.90 (31.78)	30.79 (34.53)	0.0001
Flavones	32.87 (17.20)	27.54 (14.35)	31.89 (16.27)	34.02 (15.83)	37.85 (20.11)	0.0001
Flavonols	50.83 (28.60)	36.36 (18.43)	47.07 (23.13)	55.31 (26.93)	64.11 (35.22)	0.0001
Isoflavonoids	0.013 (0.275)	0.006 (0.015)	0.031 (0.549)	0.008 (0.023)	0.008 (0.019)	0.67
Proanthocyanidins	233 (165)	139 (78)	200 (106)	250 (130)	341 (227)	0.0001
<b>Phenolic acids</b>						
Hydroxybenzoic acids	41.2 (38.9)	25.9 (23.0)	37.5 (30.1)	47.6 (40.0)	53.2 (50.5)	0.0001
Hydroxycinnamic acids	602 (429)	254 (148)	455 (201)	633 (267)	1053 (498)	0.0001
<b>Stilbenes</b>						
	4.78 (5.55)	2.24 (2.75)	3.86 (4.14)	5.56 (5.39)	7.37 (7.37)	0.0001
<b>Lignans</b>						
	0.45 (0.22)	0.32 (0.14)	0.41 (0.17)	0.49 (0.21)	0.56 (0.27)	0.0001
<b>Total polyphenol intake</b>	1202 (513)	634 (149)	988 (81)	1294 (100)	1873 (429)	0.0001

\* P for trend for continuous variables and categorical variables with two classes, and p for difference for categorical variables with more than two classes. CVDs: cardiovascular diseases.

Table 2: Change in body mass index from baseline (1994) over time associated with specific dietary polyphenol class intakes by quartile of polyphenol intake

Polyphenols classes	Quartiles of total or specific classes of dietary polyphenols intake				P for interaction
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Flavonoids</b>					
Anthocyanins					0.73
1998	0.30 ± 0.05	0.27 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.24 ± 0.04	
2001	0.78 ± 0.06	0.72 ± 0.05	0.66 ± 0.05	0.68 ± 0.04	
Dihydrochalcones					0.37
1998	0.36 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.22 ± 0.04	0.25 ± 0.04	
2001	0.80 ± 0.05	0.68 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.68 ± 0.05	
Dihydroflavonols					0.79
1998	0.30 ± 0.05	0.30 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.24 ± 0.04	
2001	0.76 ± 0.06	0.74 ± 0.05	0.66 ± 0.05	0.67 ± 0.05	
Catechins					0.73
1998	0.30 ± 0.05	0.24 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.28 ± 0.04	
2001	0.76 ± 0.05	0.72 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.66 ± 0.05	
Theaflavins					0.72
1998	0.28 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.29 ± 0.05	0.29 ± 0.05	
2001	0.74 ± 0.04	0.66 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.67 ± 0.06	
Proanthocyanidins					0.098
1998	0.31 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.25 ± 0.04	
2001	0.78 ± 0.06	0.69 ± 0.05	0.70 ± 0.05	0.67 ± 0.04	
Flavanones					0.19
1998	0.31 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.28 ± 0.04	
2001	0.82 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.66 ± 0.05	0.65 ± 0.05	
Flavones					<b>0.013</b>
1998	0.34 ± 0.05	0.32 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.04	
2001	0.85 ± 0.06	0.73 ± 0.05	0.67 ± 0.05	0.61 ± 0.04	
Flavonols					0.28
1998	0.30 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.30 ± 0.04	0.23 ± 0.04	
2001	0.79 ± 0.05	0.73 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.63 ± 0.05	
<b>Phenolic acids</b>					
Hydroxybenzoic acids					0.65
1998	0.27 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.28 ± 0.04	0.27 ± 0.04	
2001	0.75 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.73 ± 0.05	0.64 ± 0.0	
Hydroxycinnamic acids					0.40
1998	0.28 ± 0.04	0.29 ± 0.04	0.31 ± 0.04	0.22 ± 0.04	
2001	0.78 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.67 ± 0.05	
<b>Stilbenes</b>					0.73
1998	0.32 ± 0.05	0.28 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.24 ± 0.04	
2001	0.78 ± 0.06	0.72 ± 0.05	0.67 ± 0.05	0.67 ± 0.18	
<b>Lignans</b>					<b>0.020</b>
1998	0.33 ± 0.05	0.31 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.04	
2001	0.84 ± 0.20	0.68 ± 0.05	0.71 ± 0.04	0.62 ± 0.04	
<b>Total polyphenol intake</b>					<b>0.050</b>
1998	0.31 ± 0.05	0.34 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.24 ± 0.04	
2001	0.81 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.70 ± 0.05	0.63 ± 0.05	

All values are mean change from the baseline measure  $\pm$  SE. Results were derived from a linear mixed model adjusted for age (years), sex, baseline total energy intake (kcal/day), physical activity (irregular, < 1h walk/day, and  $\geq$  1h walk/day), smoking status (never smokers, former smokers, and current smokers), alcohol intake (g/day), educational level (primary, secondary, and university), treatment allocation group (supplementation with anti-oxidants yes/no), fiber intake (g/day), number of 24h dietary records, fruit and vegetable intake (g/day), protein intake (g/day), lipid intake (g/day), diabetes status (yes/no) and occurrence of cardiovascular diseases during the follow-up (yes/no).

Table 3: Change in waist circumference from baseline (1994) over time associated with specific dietary polyphenol class intakes by quartile of polyphenol intake.

Polyphenol classes	Quartiles of total or specific classes of dietary polyphenols intake				P for interaction
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
<b>Flavonoids</b>					
Anthocyanins					0.76
1998	0.08 ± 0.20	0.07 ± 0.18	0.27 ± 0.19	0.005 ± 0.17	
2001	1.73 ± 0.24	1.73 ± 0.21	1.74 ± 0.22	1.36 ± 0.19	
Dihydrochalcones					0.21
1998	0.22 ± 0.18	0.12 ± 0.20	-0.16 ± 0.20	0.27 ± 0.17	
2001	2.03 ± 0.21	1.37 ± 0.22	1.47 ± 0.23	1.69 ± 0.19	
Dihydroflavonols					0.32
1998	0.03 ± 0.20	0.31 ± 0.18	0.05 ± 0.19	0.03 ± 0.17	
2001	1.78 ± 0.24	1.99 ± 0.20	1.35 ± 0.22	1.43 ± 0.19	
Catechins					0.92
1998	0.07 ± 0.19	-0.01 ± 0.18	0.20 ± 0.19	0.16 ± 0.18	
2001	1.68 ± 0.22	1.52 ± 0.21	1.57 ± 0.21	1.78 ± 0.21	
Theaflavins					0.75
1998	0.13 ± 0.14	0.16 ± 0.21	0.11 ± 0.24	0.33 ± 0.21	
2001	1.52 ± 0.16	1.57 ± 0.24	1.65 ± 0.27	2.04 ± 0.24	
Proanthocyanidin					<b>0.04</b>
1998	0.25 ± 0.20	0.29 ± 0.19	-0.26 ± 0.18	0.17 ± 0.18	
2001	1.88 ± 0.23	1.58 ± 0.21	1.74 ± 0.20	1.36 ± 0.21	
Flavanones					<b>0.002</b>
1998	0.30 ± 0.18	0.06 ± 0.17	-0.07 ± 0.19	0.17 ± 0.19	
2001	2.03 ± 0.22	1.71 ± 0.20	1.84 ± 0.22	1.01 ± 0.21	
Flavone					<b>0.001</b>
1998	0.57 ± 0.18	0.14 ± 0.19	-0.10 ± 0.19	-0.15 ± 0.18	
2001	2.42 ± 0.21	1.82 ± 0.22	1.30 ± 0.22	1.05 ± 0.20	
Flavonols					0.21
1998	0.20 ± 0.19	-0.02 ± 0.19	-0.15 ± 0.19	-0.10 ± 0.18	
2001	1.97 ± 0.22	1.17 ± 0.21	1.64 ± 0.21	1.78 ± 0.21	
<b>Phenolic acids</b>					
Hydroxybenzoic acids					0.90
1998	0.04 ± 0.20	0.17 ± 0.19	0.02 ± 0.18	0.19 ± 0.18	
2001	1.64 ± 0.23	1.60 ± 0.21	1.45 ± 0.20	1.84 ± 0.21	
Hydroxycinnamic acids					<b>0.027</b>
1998	0.31 ± 0.18	-0.15 ± 0.19	0.35 ± 0.18	-0.09 ± 0.20	
2001	2.14 ± 0.21	1.58 ± 0.22	1.49 ± 0.20	1.36 ± 0.22	
<b>Stilbenes</b>					0.41
1998	0.03 ± 0.21	0.28 ± 0.18	0.10 ± 0.19	0.02 ± 0.17	
2001	1.85 ± 0.24	1.88 ± 0.20	1.42 ± 0.22	1.42 ± 0.19	
<b>Lignan</b>					<b>0.009</b>
1998	0.36 ± 0.20	0.25 ± 0.20	-0.03 ± 0.19	-0.13 ± 0.16	
2001	2.27 ± 0.23	1.39 ± 0.23	1.64 ± 0.22	1.28 ± 0.18	
<b>Total polyphenol intake</b>					0.17
1998	0.23 ± 0.20	0.09 ± 0.18	0.19 ± 0.18	-0.06 ± 0.19	
2001	2.14 ± 0.23	1.47 ± 0.21	1.66 ± 0.21	1.33 ± 0.21	

All values are mean change from the baseline measure  $\pm$  SE. Results were derived from a linear mixed model adjusted for age (years), sex, baseline total energy intake (kcal/day), physical activity (irregular, < 1h walk/day, and  $\geq$  1h walk/day), smoking status (never smokers, former smokers, and current smokers), alcohol intake (g/day), educational level (primary, secondary, and university), treatment allocation group (supplementation with anti-oxidants yes/no), fiber intake (g/day), number of 24h dietary records, fruit and vegetable intake (g/day), protein intake (g/day), lipid intake (g/day), diabetes status (yes/no) and occurrence of cardiovascular diseases during the follow-up (yes/no).

**eTableau 1. Nombre de polyphénols consommés chez les participants de la cohorte SU.VI.MAX.**

<b>Sous classe de polyphénols</b>	<b>All polyphenols consumed as aglycones, glycosides and esters (n)</b>	<b>Principaux aliments contribuant à l'apport en polyphénols (Contribution à l'apport en polyphénols)</b>
<b>Flavonoïdes</b>		
Anthocyanines	45	Vin rouge (41), cerises (23), fraises (20), raisin noir (6)
Dihydrochalcones	3	Fruits et jus de fruits (82), boissons non alcoolisées (18)
Dihydroflavonols	2	Vin rouge (96), vin blanc (2), vin rosé (1)
Catéchines	9	Thé (71), vin rouge (10), pommes (6), chocolats et cacao
Théaflavines	4	Thé (100)
Proanthocyanidines	16	Pommes (31), chocolats et cacao (18), vin rouge (12),
Flavanones	15	Oranges (50), jus d'orange (44), vin rouge (3), jus de pamplemousse
Flavones	19	Refined wheat flour products (64), whole-grain wheat flour products (5)
Flavonols	54	Thé (23), oignons (23), épinards (13), vin rouge (12)
<b>Acides phénoliques</b>		
Acides hydroxybenzoïques	28	Tea (49), vin rouge (15), chicorée verte (9), noix (8)
Acides hydroxycinnamiques	55	Café (83), pommes de terre (4), pomme (2), chicorée verte
<b>Stilbènes</b>	7	Boissons alcoolisées (88), fruits (11)
<b>Lignans</b>	7	Huile d'olive (100)
<b>TOTAL</b>	<b>264</b>	----

\*\* Four main food sources for each polyphenol; a lower number indicates the absence of other food sources.

\* Seules les classes ou sous-classes de polyphénols ayant une prise quotidienne moyenne supérieure à 0,015 mg / personne / jour.

\*\* Quatre principaux contributeurs pour chaque classe ou sous-classe de polyphénols; Un nombre plus faible indique l'absence d'autres contributeurs à la classe ou sous-classe de polyphénols

## **Annexe 14.**

### **Article 5, texte intégral : « Etude cas-témoins d'adéquations aux recommandations nutritionnelles et au mode de vie »**

COMPLIANCE WITH NUTRITIONAL AND LIFESTYLE RECOMMENDATIONS IN 13 000 PATIENTS WITH A CARDIOMETABOLIC DISEASE FROM THE NUTRINET-SANTÉ STUDY

**Running title:** Dietary quality and cardiometabolic diseases

Solia Adriouch<sup>1</sup>; Hélène Lelong<sup>1</sup>, M.D.; Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>, Ph.D.; Julia Baudry; Aurélie Lampuré; Pilar Galan, M.D., Ph.D; Serge Hercberg<sup>1,2</sup>, M.D., Ph.D.; Mathilde Touvier<sup>1\*</sup>, Ph.D.; Léopold K Fezeu<sup>1\*</sup>, M.D., Ph.D.

\*Both authors equally contributed

#### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France

<sup>2</sup>Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

#### **Corresponding author:**

Solia Adriouch, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN),  
74 rue Marcel Cachin, F-93017, Bobigny, France

[s.adriouch@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:s.adriouch@eren.smbh.univ-paris13.fr)

TEL: +33 148387378 / FAX: +33 148388931

**Word count:** 3496 words

**Number of tables:** 5

**Supplementary tables :** 1

#### **Abstract**

**Background:** A healthy diet has been shown to prevent cardiovascular diseases complications. The objective of this study was to assess dietary intakes and compliance with nutritional and lifestyle recommendations in French adults diagnosed with hypertension, diabetes, dyslipidaemia or cardiovascular disease compared with healthy individuals.

**Methods:** Data were collected from 26,570 subjects aged 35 to 70 years (13,285 patients and 13,285 controls matched by sex and age) of the French cohort NutriNet-Santé. Dietary intakes were assessed using three 24-hour records. Mean food and nutrient intakes of patients were



compared to those of healthy subjects using multivariable mixed logistic and linear regressions.

**Results:** Adults reporting cardiometabolic diseases, compared to healthy controls, had lower intakes of sweetened products, higher intakes of fish and seafood and a better compliance with dairy products.

However, overall, they reported unhealthier lifestyles and dietary habits. Notably, they were less often physically active and had similar habits regarding alcohol and tobacco consumption. They had also lower intakes of fruits, higher intakes of meat, processed meat and added fats. It is noteworthy that diabetic subjects tended to be the patients with the highest compliance with some dietary recommendations (vegetables, pulses and whole grain products).

**Conclusion:** Our study highlights that some nutritional aspects still need to be improved among individuals with a cardiometabolic disease: encourage higher intakes of fruits and vegetables, whole grain products, and lower intakes of meat and sodium, as well as healthy lifestyle (physical activity, no-smoking and limited intake of alcohol) in order to improve a healthier management after diagnosed.

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD), with their common cardiometabolic risk factors such as hypertension, diabetes and dyslipidaemia, are the major causes of worldwide mortality (1). In Europe, CVDs are the most common cause of death, and in France they account for one third of deaths in men and one quarter of deaths in women. The improvement in the management of CVDs during the recent decades has resulted in the increase in the number of patients living with these diseases, leading to a long-term management of chronic diseases in a population with higher life expectancy.

Over the past decades, secondary prevention measures have greatly improved and data from an extensive number of randomized trials and meta-analyses have demonstrated that such measures foster healthy behaviours, promote active lifestyles and reduce cardiovascular risk and event rates (2-4). Various existing strategies for secondary prevention encompass medical risk factor management, aiming to control blood pressure, lipids and glucose, as well as the appropriate prescription and adherence to cardio-protective drugs. They also include comprehensive lifestyle modifications based on behavioural change models (i.e. smoking cessation, healthy food choices, stress management and exercise training), with greater involvement of the patient in making decisions about their illness.

After diagnosis of a cardiometabolic disease (CMD), clinical practice guidelines from the European Society of Cardiology and the American Heart Association recommend a higher intake of fruits and vegetables (high in fibers), fish/poultry/nuts, whole grains, and low-fat milk products (2;4). In addition, these guidelines recommend specific restrictions, such as sodium, sugar and sweets, saturated fats, total fat, and refined carbohydrates of processed foods. In France, The 'Programme national nutrition santé' (PNNS), the national public health program on nutrition and health, implemented in 2001 by the Ministry of Health have also issued specific recommendations to manage hypertension, diabetes, dyslipidaemia and cardiovascular events, in addition to the simple and well-known general recommendations provided for the general population but the dietary recommendation are the same for the general population and depended in individuals' personal medical monitoring.

However, according to the results of the recent PURE study (6;7), optimal medical treatment,

including referral to a cardiac rehabilitation after a cardiovascular event, is still worldwide under-prescribed. Besides, recent studies showed that patients adhere less to lifestyle modifications than to their drug regimens one month after acute coronary syndrome and that only a quarter of patients adhere to their drug regimens after myocardial infarction. In France, the situation is similar: the PREVENIR study conducted in 1394 patients in the post-myocardial infarction period or presenting unstable angina showed that, at 6 months, 50% were still current smokers, 66% had blood levels of low density lipoproteins cholesterol higher than the French Agency for the Safety of Health-Care Products (AFSSAPS) recommendations and that 27.4% had non-controlled arterial hypertension (8).

The present study relies on a large population-based survey including about 13 000 patients with history of CMD from the NutriNet-Santé cohort. Its aims were to assess dietary intakes (food groups and nutrient intakes, including polyphenols) and compliance with French nutritional and lifestyle recommendations of cardiometabolic patients compared to healthy individuals.

## **METHODS**

### **Study population**

Participants were a sample of volunteers from the NutriNet-Santé study, a prospective observational cohort study in order to evaluate the relationships between nutrition and health. The NutriNet-Santé study's aims and methods have been described in details elsewhere(9). Informed consent is obtained electronically from all participants. All procedures were approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and the French National Information and Citizen Freedom Committee "CNIL" (no. 908450 and 909216).

### **Data collection**

#### ***Sociodemographic, lifestyle and anthropometric data.***

Self-administered questionnaires were annually proposed to participants during follow-ups to collect and update data on sociodemographic, lifestyle and behavioral characteristics, including sex, age, geographical region of residence, marital status, number of children, educational level, smoking status, anthropometry and leisure-time physical activity. The later was estimated using the validated international physical activity questionnaire (10). All baseline questionnaires were pilot-tested and then compared against traditional assessment methods(11;12).

#### ***Dietary data***

At baseline, participants were invited to complete three non-consecutive validated web-based 24-h dietary records, randomly distributed between week and weekend days to take into account intra-individual variability. Completion was made via a secured user-friendly interface and was designed for self-administration on the Internet. Participants report all foods and beverages (type and quantity) consumed at each eating occasion. Nutritional values for energy, macronutrients and main micronutrients came from the nutrient a published database (13). Portion sizes were assessed via a validated picture booklet (14) or according to standard measurements.

For each participant, daily nutrient intakes were calculated using the ad hoc NutriNet-Santé food composition table (15). Polyphenol intakes were assessed by matching this database with the polyphenol content of each reported food from the Phenol-Explorer® database(16). 24-

hour dietary records used in this cohort have been tested against a traditional interview by a dietitian(17) and validated and showed good validity when compared with biomarkers of intake(18;19). The 15-point PNNS-GS (table S1) is a validated a priori score reflecting the adherence to the official French nutritional recommendations which has been extensively described elsewhere (20). Each component cut-off was that of the threshold defined by the PNNS dietary recommendations that correspond to the public health objectives of the PNNS in the general population(3). In our study, we have considered the mean PNNS-GS score and the compliance to the French dietary recommendations (proportion in the highest sex-specific quartile of the PNNS-GS score). Each proportion of complying with the recommendation in the table 2 was estimated by a threshold corresponding to have at least a score equal to one for the criteria in table S1.

### **Cases ascertainment**

At baseline, a self-administered questionnaire is used to collect information on personal history of CVD (prevalent cases). Thereafter, health event are regularly declared by the participants during follow up and validated by the medical team based on pathological reports (incident cases). The present study focused on cases of hypertension, diabetes mellitus (type 1 and 2), dyslipidaemia (hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia), and cardiovascular events (strokes, transient ischemic attacks, myocardial infarctions, acute coronary syndromes and angioplasties at the inclusion in the NutriNet-Santé study. A large single category of cardiometabolic disorders, was defined as « having at least one of the diseases cited above ».

### **Statistical analyses**

The selection process for our study sample is presented in Figure 1.

Of the total sample of N=117 923 enrollees in the NutriNet-Santé e-cohort who had completed at least three 24h-dietary records during the first two years of the follow-up, we selected the 75 584 participants aged between 35 and 70 years. Pregnant women (n=430), participants who reported a prevalent cancer (n=5589), energy-underreporters (n=7429) using the method proposed by Black (21) and incident cases of cardiometabolic diseases during the first two years of the follow-up (n=3711) were excluded, leaving 58174 participants eligible for the present work. For each participant who has declared a cardio metabolic disorder at baseline, and for each category of disorder, one control was randomly selected among the 44,332 subjects without any prevalent or incident CMD and was matched on sex and age (2y classes). The matching procedure was conducted separately for each of the 5 categories of CMD described above (random selection with replacement from a categorie of CMD to another). Our final study sample consisted of a maximum of 13,285 patients with CMD matched with 13,285 controls for the largest category (any CMD). Study participants' characteristics were compared between cases and controls with paired t tests or MacNemar Chi2 tests, as appropriate.

Means (dietary intakes) and proportions (adherence to French dietary guidelines) were adjusted for age, sex, energy intake, number of dietary records and season of dietary assessment (spring/summer or autumn/winter). For this purpose, the generalized linear mixed-effect model was used to take into account the effect of the randomization, with logit link function for binary outcomes and normal link function for continuous outcomes. The GLIMMIX procedure in SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc) was used to obtain adjusted

means and proportions for lifestyle and nutritional behaviors, enabling to use non-normal data.

Because the large sample size increases the likelihood of significant statistical tests for very small differences with low biological/clinical relevance, results were interpreted as significant only when P-value was <0.01 for avoiding the error of multiple testing. We discussed the results only when the relative difference in dietary intakes or adherence to recommendations between cases and controls was >5%. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.3, SAS Institute).

## RESULTS

In all, 7801 cases of hypertension, 1759 cases of diabetes mellitus (298 type 1 and 1468 type 2), 7063 cases of dyslipidaemia, 1098 cases of cardiovascular events (506 coronary diseases and 692 strokes), given a total of 13,285 individuals with at least one of these CMD were included in the present study, as well as one matched control for each case (n=26,570).

Characteristics of included participants are presented in Table 1. Mean age of participants ranged from 55.5 to 56.9 years old according to the CMD category. Women represented approximately two thirds of the different study samples, except for the diabetes and cardiovascular events samples, where the proportion of women was lower.

Individuals with a CMD had a lower educational level (>2 years after high school degree: 51.7.6% vs. 56.9.4%,  $P<0.0001$ ) than controls, especially for subjects with hypertension and diabetes. They had also a higher BMI ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ : 31.8% vs. 55.5%,  $P<0.0001$ ), especially for diabetes subjects ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ : 32.3% vs. 76.5%,  $P<0.0001$ ).

Table 2 compares the percentages of patients and their healthy controls adhering to the French nutritional recommendations. For each category of CMD, adherence to physical activity recommendation was lower in patients (by -8.0 to -13.5%) than in controls. No differences were found between patients and controls concerning the recommendations pertaining to smoking and alcohol consumption. Consuming at least five servings daily of fruits and legumes did not differ between patients and controls, except among hypertensive patients who had a lower adherence to this recommendation (-5.3%). The recommendation pertaining to « salt » and « whole grains products » showed the lowest compliance among both groups with a better adherence for controls than patients. Even if no significant difference higher than 5% was found between patients and controls regarding the mean PNNS-GS-Score, hypertensive individuals were less likely to belong to the highest quartile of the score (-12.2% to be in the highest quartile of the PNNS-GS score).

Compared to other patients, individuals with diabetes had the highest adherence to the different recommendations, except for added fats, physical activity and salt. They had better adherence to recommendations regarding sweetened beverages (8.6%) and added simple sugars (14.1%) than non-diabetic patients. Individuals with dyslipidemia had a better adherence to the recommendation concerning consumption of fish and seafood (+8.8%).

The multivariable comparisons of the different food groups intakes among patients and their healthy controls are presented by category of CMD in table 3. Across all groups of patients compared to their matched controls, patients consumed more processed meats (from +7.9% in patients with CVD to +23.7% in diabetes patients) and red meat (from +11.3% in patients

with CVD to +25.2% in diabetes patients), poultry (from +5.0 in patients with CVD to +21.4% in diabetes patients) and less fruits (from -6.3% in patients with dyslipidaemia to -15.2% in diabetes patients), sweet products (from -7.4% in patients with dyslipidaemia to -53.8% in diabetes patients) and tea (from -12.6% in patients with dyslipidaemia to -45.5% in diabetes patients). There were no statistically differences between cases and controls concerning intakes of alcohol, cheese, starchy foods, and fatty and sweet products. Although hypertensive patients consumed less sugar, they drank more sweetened drinks than non-hypertensive subjects (+12.8%). Diabetic patients consumed less sweet products (-53.8%), fatty and sweet pastries (-15.6%), fruits (-15.2%) and more vegetables (+7.5%) and dairy products (apart from cheeses +14.8%) than their controls. Patients with dyslipidaemia consumed less eggs (-19.0%) and more fish and seafood than their controls (+7.5%). Hypertensive patients and patients reporting CVD or a CMD had lower intake of whole grain products or pulses than controls. Higher intake of coffee was observed in all CMDs patients, except for patients with a CVD (from +5.8% to patients reporting CMDs to 18.0% to diabetics patients). Vegetable oils and margarines were more consumed by all patients reporting CMDs, except for hypertensive patients (from +6.6 in CMD patients to +12.0% in diabetes patients).

The multivariable comparisons of nutrient intakes in their patients and their matched controls are presented by category of CMD in table 4. The largest differences between patients and controls were observed for intakes of total and simple carbohydrates. Notably, diabetic patients consumed less carbohydrates (-8.1%) including added simple sugars (-54.0%) and complex carbohydrates (-21.0%) and more polyunsaturated fats (+5.6%), cholesterol (+6.5%), proteins (+9.0%), and sodium (+10.0%) than controls. Patients with dyslipidemia had lower intakes of added lipids sourced from animals (-16.0%).

Table 5 shows for each CMD, the multivariable adjusted mean intakes of each polyphenol class, in patients and their controls counterparts. All patients exhibiting a CMD had lower intakes of catechins (main contributor: tea), teaflavins (main contributor: tea) and anthocyanins (main contributor: fruits and berries), except for patients with dyslipidaemia. Diabetic patients had lower intakes of flavanols (citrus fruits, red wine) and hydroxybenzoic acid (coffee) than controls. Patients with diabetes or dyslipidaemia had higher intakes of hydroxycinnamic acids. Hypertensive patients had lower intakes of flavonols (tea, green vegetables, fruits, onions) than controls.

## **DISCUSSION**

In this large population-based study, we aimed to characterize and to compare among CMD patients and their health matched controls, dietary intakes and compliances with recommendations regarding dietary (including polyphenols), alcohol intake and physical activity.

We observed that patients more thoroughly followed some healthy behaviors (lower intake of sweetened products, higher intakes of fish and seafood and better compliance of dairy products recommendation) than controls, while no beneficial behaviors was observed regarding physical activity, consumption of alcohol, tobacco, fruits, meat and processed meat, added fats, and more specifically, sodium intake in diabetic patients.

Regarding adherence to official French recommendations guidelines, we did not find a better compliance among patients, despite they have probably benefited of lifestyle counseling, after the diagnosis. The fact that diet quality in subjects with CMDs was comparable to those



with no disease is consistent with the literature as they should have been more aware of a nutrition and healthy lifestyle issues due to the management of their disease. However, it has been previously reported that subjects with CMDs do not meet dietary recommendations. This is particularly true for patients having experienced cardiovascular events (stroke or myocardial infarction) (22-24) and hypertensive patients (25;26). However, these results need further investigation as design and methods varied. Some studies have shown a better compliance of diabetes patients to official recommendations compared to population controls (27) or among patients who had experienced cardiovascular events. Wallstrom et al. conducted a study among subjects with a history of acute myocardial infarction, using a similar design in which subjects were age-matched with controls (28). In their study, patients were more in line with current recommendations than controls: particularly regarding the consumption of fat which was lower. In France, Castetbon et al. have shown that healthier diets of individuals with diabetes after diagnosis did not translate into greater compliance with recommendation based on a nationally representative 45 to 74 aged French population. It would seem that subjects had probably a high gap to fulfill and therefore attaining recommendations was more consequent than for controls (29) before the diagnosis of diabetes. In our study, we found a similar result regarding profiles of compliance with recommendations in case and control groups. Some differences were however highlighted. Although, the prevalence of « current smokers » was almost two times lower in our study sample, compliance with « smoking and alcohol habits » were not different between patients and control and physical activity recommendation was systematically lower in patients. Physical activity, smoking cessation and moderation of alcohol should be improved, since they are major lifestyle factors causing the development of cardiovascular diseases(30). On the contrary, certain specific and additional recommendations in the management of each disease seemed well assimilated. Diabetes patients had thus a better compliance with the recommendation pertaining to sugars products but not in added fats while dyslipidemia patients had a better compliance with the recommendation regarding consumption of fish and seafood. Consumption of whole grain products was the recommendation that was the least followed by our population, which should be more targeted in future studies regarding dietary support on recommendations(31), particularly in diabetic patients who need to control their glucose blood level. In addition, despite differences of adherence in specific recommendation according to each CMDs, the global adherence score to the PNNS was not different between cases and controls.

This may be partly explained by the fact that, overall in CMDs patients, some intakes are in line with a healthy diet and others aspects still need to be improved. However, hypertensive patients were less likely to belong to the highest quartile of the PNNS-GS score, as suggested by previous studies(25;32).

Regarding micronutrient and macronutrient intakes, results were more contrasted comparing diabetes patients and controls. Diabetes patients consumed less carbohydrates and simple sugars, more polyunsaturated fats and proteins while they had higher intakes of cholesterol and salt. This may be explained by their higher consumption of processed meat, red meat and poultry and lower consumption of fruits. Castetbon et al. showed that diabetes patients had higher intakes of proteins and lower intakes of sugars and total carbohydrates while they consumed less calories and globally exhibited a healthier diet(33). Many studies have shown that individuals with diabetes consumed more proteins(34-36), meats(33;37), sodium(38;39) and also more fat, saturated, monounsaturated and polyunsaturated fat and cholesterol and lower sugars, than individuals without diabetes(22;23;36;38;40), which is consistent with our

findings. In contrast, in our study, the higher consumption of fat was mainly from polyunsaturated fat. This could be considered as a good practice and can be replacement of saturated fat(41). Regarding fruits and legumes, unlike the previous studies(22;24;42;43), consumption of fruit was lower among subjects exhibiting all categories of diseases. We found however a similar overall compliance of dietary recommendations between cases and controls, except for hypertensive patients.

High consumption of some polyphenols has been associated with a reduced risk of hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular diseases (44;45). The lower intake of anthocyanins, catechins, theaflavins, flavonols, and hydroxybenzoic acids in individuals with CMDs could be explained by their lower intake of fruit and tea, since non-alcoholic beverages, red wine and fruit were the most important contributors to polyphenol intakes(46) and subjects exhibiting all categories of CMDs in our study had a lower consumption of tea and fruit. The higher intake of hydroxycinnamic acids in dyslipidaemia and diabetes patients was mainly due to their higher intake of coffee. In spite of their beneficial effects on cardiovascular health, it is too early to establish dietary recommendations on polyphenol intake.

Regarding the dietary and lifestyle patient education of individuals with CMD, it has been already historically initiated on diabetics. Our results also highlight that efforts should be particularly made in CVD and hypertensive patients, as suggested in previous studies (47-49). Indeed, dietary and lifestyle education are potential strategy regarding prevention of CVD (50).

The strengths of this study include the high number of patients with CMD using an age-sex matched design and detailed and precise dietary and lifestyle data. Indeed, quantitative dietary data were accurately assessed by repeated 24-hour dietary records, accounting for intra-individual day to day and seasonal variability. Some limitations should be acknowledged. First, subjects included in the NutriNet-Santé cohort were volunteers involved in a long-term study on nutrition and health. Therefore, as it is often the case in health-related cohorts, they were probably more health cautious, and therefore may have had healthier diet and practices compared to other patients in general population. Secondly, CMDs in this study were self-reported, although they were validated. Third, the cross-sectional design of our study did not allow taking into account the duration following diagnosis of the CMD. Last, no information was available regarding whether individuals with a CMD have received a nutritional counseling or particular recommendations by medical staff or other stakeholders following their diagnosis.

In conclusion, these results indicate that in middle-age adults, with CMDs, a healthy diet, adapted to the disease, continues to represent a public health challenge in terms of prevention of CMDs complications. Although some specific recommendations seem well integrated, continuing to encourage healthy habits regarding physical activity, tobacco smoking and alcohol consumption, intakes of fruits and legumes, whole grain products, and reduction of meat and processed meat rich in saturated fat and sodium intake, could improve its management after a CMD has been diagnosed. Although patients, which are at higher risk of developing a primary or secondary CVD (for example because they are more obese), could more benefit from following the recommendations, smoking status and alcohol consumption did no differ between controls and patients. New strategies are needed to help patients adopt and maintain healthful dietary practices that will reduce their global risk of major cardiovascular event.



## **Acknowledgements**

The authors thank all the people who helped carry out the NutriNet-Santé study and all the dedicated and conscientious volunteers. The authors especially thank Roland Andrianasolo, Cédric Agaesse, Nathalie Arnault, Stephen Besseau, Laurent Bourhis, Claudia Chahine Fatoumata Diallo, Younes Esseddik, Paul Flanzky, Veronique Gourlet, Anouar Nechba, Charlie Ménard, Jagatjit Mohinder, Fabien Szabo, Than Duong Van and Charlotte Voetglin and for their technical contribution to the NutriNet-Santé study.

**Declaration of conflicting interests** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Funding** The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Solia Adriouch and Aurélie Lampuré were funded by a by PhD grants from the Region Ile-de-France (CORRDIM and DIM Astrea). Julia Baudry was funded by a PhD grant from the by the French National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche) in the context of the 2013 Programme de Recherche Systèmes Alimentaires Durables (ANR-13-ALID-0001).

## Reference List

- (1) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016 Jan 26;133(4):e38-e60.
- (2) Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston MN, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2960-84.
- (3) Hercberg S, Chat-Yung S, Chaulia M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health* 2008;53(2):68-77.
- (4) Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012 Jul;33(13):1635-701.
- (5) official website of PNNS. 2016.
- (6) Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013 Sep 4;310(9):959-68.
- (7) Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA* 2013 Apr 17;309(15):1613-21.
- (8) Cottin Y, Cambou JP, Casillas JM, Ferrieres J, Cantet C, Danchin N. Specific profile and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. *J Cardiopulm Rehabil* 2004 Jan;24(1):38-44.
- (9) Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The NutriNet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10:242.
- (10) Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1381-95.
- (11) Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the NutriNet-Sante study. *J Med Internet Res* 2013;15(8):e152.
- (12) Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health* 2011 Aug;56(4):407-17.
- (13) NutriNet-Santé coordination (2013) Table de composition des aliments - Etude NutriNet-Santé. Paris: Economica. 2016.
- (14) Le Moullec N, DMPMPVPeal. Validation of the photo manual used for the collection of dietary data in the SU. VI.MAX. study. *Cahier de Nutrition et Diététique*. 1996.
- (15) Arnault N, CLCKea. Table de composition des aliments, étude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica, 2013 . 2016.

- (16) Neveu V, Perez-Jimenez J, Vos F, Crespy V, du CL, Mennen L, et al. Phenol-Explorer®: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)* 2010;2010:bap024.
- (17) Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011 Apr;105(7):1055-64.
- (18) Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015 Mar 28;113(6):953-62.
- (19) Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet* 2016 Mar;116(3):427-38.
- (20) Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009 Jun;109(6):1031-41.
- (21) Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 Sep;24(9):1119-30.
- (22) Neuhouser ML, Miller DL, Kristal AR, Barnett MJ, Cheskin LJ. Diet and exercise habits of patients with diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disease or hypertension. *J Am Coll Nutr* 2002 Oct;21(5):394-401.
- (23) Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, Costagliola L, De FP, Miccoli R, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008 May;62(5):660-4.
- (24) Ma Y, Li W, Olendzki BC, Pagoto SL, Merriam PA, Chiriboga DE, et al. Dietary quality 1 year after diagnosis of coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 2008 Feb;108(2):240-6.
- (25) Lelong H, Galan P, Kesse-Guyot E, Fezeu L, Hercberg S, Blacher J. Relationship between nutrition and blood pressure: a cross-sectional analysis from the NutriNet-Sante Study, a French web-based cohort study. *Am J Hypertens* 2015 Mar;28(3):362-71.
- (26) Meneton P, Kesse-Guyot E, Fezeu L, Galan P, Hercberg S, Menard J. Distinctive unhealthy eating pattern in free-living middle-aged hypertensives when compared with dyslipidemic or overweight patients. *J Hypertens* 2013 Aug;31(8):1554-63.
- (27) Archer SL, Greenlund KJ, Casper ML, Rith-Najarian S, Croft JB. Associations of community-based health education programs with food habits and cardiovascular disease risk factors among Native Americans with diabetes: the inter-tribal heart project, 1992 to 1994. *J Am Diet Assoc* 2002 Aug;102(8):1132-5.
- (28) Wallstrom P, Mattisson I, Tyden P, Berglund G, Janzon L. Dietary habits after myocardial infarction - results from a cross-sectional study. *J Intern Med* 2005 Apr;257(4):329-37.
- (29) Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 2009 Sep;102(5):733-43.
- (30) Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, Lemaitre R, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail* 2015 Jul;3(7):520-8.
- (31) Seal CJ, Nugent AP, Tee ES, Thielecke F. Whole-grain dietary recommendations: the need for a unified global approach. *Br J Nutr* 2016 Jun;115(11):2031-8.

- (32) Lelong H, Blacher J, Menai M, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, et al. Association Between Blood Pressure and Adherence to French Dietary Guidelines. *Am J Hypertens* 2016 Aug;29(8):948-58.
- (33) Castetbon K, Bonaldi C, Deschamps V, Vernay M, Malon A, Salanave B, et al. Diet in 45- to 74-year-old individuals with diagnosed diabetes: comparison to counterparts without diabetes in a nationally representative survey (Etude Nationale Nutrition Sante 2006-2007). *J Acad Nutr Diet* 2014 Jun;114(6):918-25.
- (34) Barclay AW, Brand-Miller JC, Mitchell P. Macronutrient intake, glycaemic index and glycaemic load of older Australian subjects with and without diabetes: baseline data from the Blue Mountains Eye study. *Br J Nutr* 2006 Jul;96(1):117-23.
- (35) Gauthier-Chelle K, Mennen L, Arnault N, Rigalleau V, Hercberg S, Gin H. Comparison of the diet of self-declared diabetics with non-diabetic patients in the SU.VI.MAX study: did the diabetics modify their nutritional behavior? *Diabetes Metab* 2004 Dec;30(6):535-42.
- (36) Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D. High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* 2014;4:e104.
- (37) Nothlings U, Boeing H, Maskarinec G, Sluik D, Teucher B, Kaaks R, et al. Food intake of individuals with and without diabetes across different countries and ethnic groups. *Eur J Clin Nutr* 2011 May;65(5):635-41.
- (38) Morton S, Saydah S, Cleary SD. Consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet among adults with diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2012 Nov;112(11):1798-805.
- (39) Munoz-Pareja M, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Graciani A, Lopez-Garcia E, Banegas JR, et al. The diet of diabetic patients in Spain in 2008-2010: accordance with the main dietary recommendations--a cross-sectional study. *PLoS One* 2012;7(6):e39454.
- (40) McGeoch SC, Holtrop G, Fyfe C, Lobley GE, Pearson DW, Abraham P, et al. Food intake and dietary glycaemic index in free-living adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2011 Jun;3(6):683-93.
- (41) Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010 Mar;7(3):e1000252.
- (42) Mahe G, Ronziere T, Laviolle B, Golfier V, Cochery T, De Bray JM, et al. An unfavorable dietary pattern is associated with symptomatic ischemic stroke and carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2010 Jul;52(1):62-8.
- (43) Ma Y, Olendzki BC, Pagoto SL, Merriam PA, Ockene IS. What are patients actually eating: the dietary practices of cardiovascular disease patients. *Curr Opin Cardiol* 2010 Sep;25(5):518-21.
- (44) Guo X, Tresserra-Rimbau A, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Medina-Rejon A, Castaner O, et al. Effects of Polyphenol, Measured by a Biomarker of Total Polyphenols in Urine, on Cardiovascular Risk Factors After a Long-Term Follow-Up in the PREDIMED Study. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2572606.
- (45) Zamora-Ros R. Polyphenol epidemiology: looking back and moving forward. *Am J Clin Nutr* 2016 Sep;104(3):549-50.
- (46) Perez-Jimenez J, Fezeu L, Touvier M, Arnault N, Manach C, Hercberg S, et al. Dietary intake of 337 polyphenols in French adults. *Am J Clin Nutr* 2011 Jun;93(6):1220-8.

- (47) de LM, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr* 2011 Dec;14(12A):2333-7.
- (48) Dearborn JL, Urrutia VC, Kernan WN. The case for diet: a safe and efficacious strategy for secondary stroke prevention. *Front Neurol* 2015;6:1.
- (49) Johnson HM, Olson AG, LaMantia JN, Kind AJ, Pandhi N, Mendonca EA, et al. Documented lifestyle education among young adults with incident hypertension. *J Gen Intern Med* 2015 May;30(5):556-64.
- (50) Piepoli MF, Corra U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, et al. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol* 2015 Feb 1;180:114-9.

Table 1: Comparisons of baseline characteristics among cases and controls for each cardiometabolic disorder, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016.

	Hypertension			Diabetes			Dyslipidaemia			Cardiovascular diseases			Cardiometabolic disorders		
	Controls	Cases	P <sup>1</sup>	controls	cases	P <sup>1</sup>	controls	cases	P <sup>1</sup>	controls	cases	P <sup>1</sup>	controls	cases	P <sup>1</sup>
	N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD			N (%) or mean ± SD		
<b>N</b>	7801	7801		1759	1759		7063	7063		1098	1098		13285	13285	
<b>Sex</b>															
Men	2699(34.6)	2699(34.6)	1.00	751(42.7)	737(42.2)	1.00	2512(35.3)	2512(35.3)	1.00	560(51.0)	560(51.0)	1.00	4549(32.9)	4549(32.9)	1.00
Women	5102(65.4)	5102(65.4)		1008(57.3)	1008(57.8)		4600(64.7)	4600(64.7)		538(49.0)	538(49.0)		9293(67.1)	9293(67.1)	
<b>Age, years</b>	56.9±7.73	56.9±7.73	0.99	55.7±8.61	55.7±8.61	1.00	55.7±8.55	55.7±8.55	1.00	56.9±7.75	56.9±8.17	1.00	55.5±8.39	55.5±8.41	0.85
<b>Educational level, %</b>															
< 2y after high-school degree	3463(45.9)	4338(53.8)	p<0.0001	771(43.8)	987(56.1)	p<0.0001	3055(43.2)	3175(44.9)	0.22	505(46.0)	543(49.4)	0.1	5721(43.1)	6421(48.3)	<0.0001
≥ 2y after high-school degree	4076(54.1)	3725(46.2)		998(56.2)	772(43.9)		3326(56.8)	3888(55.1)		593(54.0)	555(50.6)		7564(56.9)	6864(51.7)	
<b>Marital status, %</b>															
Single	529(6.8)	603(7.7)	0.054	133(7.6)	182(10.4)	0.004	528(7.5)	619(8.8)	0.006	81(7.4)	77(7.0)	0.22	966(7.3)	1151(8.7)	<0.0001
Divorced or widowed	1359(17.4)	1309(16.8)		278(15.8)	304(17.2)		1206(17.1)	1124(15.9)		165(14.4)	195(17.8)		2258(17.0)	2155(16.2)	
Married	5913(75.8)	5889(75.5)		1348(76.6)	1273(72.4)		5329(75.5)	5320(75.3)		852(77.6)	826(75.2)		10061(75.7)	9979(75.1)	
<b>BMI categories, %</b>															
<25 kg/m <sup>2</sup>	5299(67.9)	2917(37.4)	<0.0001	1191(67.1)	414(23.1)	<0.0001	4798(67.9)	3327(47.1)	<0.0001	744(67.8)	460(41.9)	<0.0001	9050(68.1)	5918(44.6)	<0.0001
≥25 to <30 kg/m <sup>2</sup>	1963(25.2)	2743(35.2)		459(26.1)	564(32.1)		1760(24.9)	2457(34.8)		283(25.8)	419(38.2)		3315(24.9)	4474(33.7)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	539(6.9)	2141(27.4)		109(6.2)	781(44.4)		505(7.1)	1279(18.1)		71(6.5)	219(19.9)		920(6.9)	2893(21.8)	

<sup>1</sup>P values are from the comparison between cases and controls using either MacNemar Chi square tests or paired Students t tests as appropriate. All statistical tests were 2-sided. Values are mean ± Standard deviation for quantitative variables and frequencies (%) for qualitative variables. BMI: Body Mass index (Weight (kg)/height (m)<sup>2</sup>).

Table 2: Percentage of participants<sup>2</sup> (%) complying<sup>3</sup> with the French recommendations in patients and their healthy controls, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016.

Components of the French PNNS recommendations	Hypertension						Diabetes						Dyslipidemia						CVD						Cardiometabolic disorders					
	controls		cases		RD	P <sup>1</sup>	controls		cases		RD	P <sup>1</sup>	controls		cases		RD	P <sup>1</sup>	controls		cases		RD	P <sup>1</sup>						
	%	95% CI	%	95% CI			%	95% CI	%	95% CI			%	95% CI	%	95% CI			%	95% CI	%	95% CI			%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Smoking status	11.5	10.7;12.3	10.8	10.0;11.5	-6.5	0.0757	11.7	10.1;13.4	12.3	10.6;14	4.9	0.6518	11.4	10.5;12.2	12.0	11.2;12.9	5.0	0.2417	11.2	9.1;13.2	13.9	11.8;16	19.4	0.0204	12.1	11.5;12.8	12.1	11.5;12.7	0.0	0.9255
Alcoholic beverages	89.2	88.4;90.0	87.1	86.3;87.9	-2.4	<0.0001	88.8	87.1;90.4	87.0	85.3;88.6	-2.1	0.1612	89.5	88.7;90.3	87.7	86.9;88.5	-2.1	0.0080	90.4	88.4;92.3	88.5	86.6;90.5	-2.1	0.1414	89.5	88.9;90.1	88.1	87.5;88.7	-1.6	<0.0001
Physical activity	72.8	71.7;73.9	66.3	65.2;67.4	-9.8	<0.0001	73.3	71.0;75.7	64.6	62.2;66.9	-13.5	<0.0001	72.5	71.3;73.7	67.1	65.9;68.3	-8.0	<0.0001	73.3	70.4;76.2	65.8	62.9;68.7	-11.4	0.0005	71.9	71.0;72.7	66.3	65.4;67.2	-8.4	<0.0001
Fruits and vegetables	59.6	58.4;60.8	56.6	55.5;57.8	-5.3	0.0019	60.9	58.5;63.3	60.7	58.3;63.2	-0.3	0.5821	58.8	57.6;60.0	57.5	56.3;58.7	-2.3	0.0831	62.2	59.2;65.2	57.7	54.6;60.7	-7.8	0.0534	58.0	57.1;58.9	56.1	55.2;57	-3.4	0.0008
Bread, Cereals, Legumes, potatoes	42.8	41.7;43.9	44.9	43.8;46.1	4.7	0.0173	44.8	42.4;47.2	49.7	47.3;52.1	9.9	0.0048	43.1	41.9;44.3	46.0	44.8;47.2	6.3	0.0025	46.5	43.6;49.5	47.4	44.5;50.4	1.9	0.8691	42.9	42.0;43.7	44.7	43.8;45.5	4.0	0.0013
Dairy products	32.2	31.0;33.4	35.2	34.0;36.4	8.5	<0.0001	32.7	30.3;35.1	36.7	34.3;39.1	10.9	0.0162	31.6	30.4;32.8	32.6	31.4;33.8	3.1	0.2698	32.9	29.9;35.9	34.9	31.9;37.9	5.7	0.2958	31.2	30.3;32.1	32.8	31.9;33.7	4.9	0.0121
Whole grains products	7.8	7.1;8.4	5.9	5.2;6.5	-32.2	<0.0001	6.8	5.5;8.2	7.5	6.1;8.9	9.3	0.5030	7.6	6.9;8.2	6.5	5.8;7.2	-16.9	0.0714	6.6	4.9;8.2	7.1	5.4;8.7	7.0	0.5466	7.7	7.2;8.2	6.4	5.9;6.9	-20.3	<0.0001
Meat, seafood and eggs	59.0	57.8;60.2	60.4	59.2;61.6	2.3	0.0569	57.9	55.4;60.4	57.2	54.6;59.7	-1.2	0.6154	59.1	57.9;60.4	60.9	59.7;62.2	3.0	0.0401	57.9	54.8;61	60.3	57.2;63.5	4.0	0.3766	58.3	57.4;59.2	60.4	59.4;61.3	3.5	0.0004
Seafood	53.5	52.2;54.7	55.1	53.9;56.4	2.9	0.0123	53.8	51.3;56.3	53.5	50.9;56.0	-0.6	0.9447	52.9	51.6;54.2	58.0	56.7;59.3	8.8	<0.0001	54.2	51.1;57.3	55.7	52.6;58.8	2.7	0.4518	52.5	51.5;53.4	55.6	54.6;56.5	5.6	<0.0001
Added fat (butter, Oils, margarine)	81.3	80.3;82.3	81.5	80.5;82.5	0.2	0.6899	81.8	79.7;83.9	77.6	75.4;79.7	-5.4	0.0171	80.9	79.9;81.9	82.8	81.8;83.9	2.3	0.0791	81.4	78.9;83.9	81.6	79.1;84.1	0.2	0.8181	82.0	81.2;82.8	82.2	81.4;82.9	0.2	0.5562
Added simple sugars	82.4	81.5;83.4	86.5	85.5;87.4	4.7	<0.0001	80.4	78.7;82.0	93.6	91.9;95.3	14.1	<0.0001	81.7	80.7;82.7	84.3	83.4;85.3	3.1	0.0002	81.8	79.4;84.2	83.6	81.2;86	2.2	0.4031	81.8	81;82.5	84.9	84.1;85.6	3.7	<0.0001
Non-alcoholic or sweetened beverages	58.0	56.8;59.2	60.1	58.9;61.3	3.5	0.0399	58.8	56.4;61.2	64.3	61.8;66.7	8.6	0.0012	58.8	57.5;60.0	62.3	61.0;63.5	5.6	<0.0001	58.3	55.2;61.4	60.7	57.7;63.8	4.0	0.3431	58.8	57.9;59.7	61.0	60.1;61.9	3.6	0.0003
Salt	43.5	42.5;44.5	39.3	38.3;40.3	-10.7	<0.0001	42.0	40.0;44.1	29.7	27.6;31.7	-41.4	<0.0001	43.1	42.1;44.2	39.0	38.0;40.1	-10.5	0.0002	42.6	40;45.2	37.6	35;40.3	-13.3	0.0134	43.8	43;44.6	39.9	39.1;40.7	-9.8	<0.0001
PNNS-GS Score(4 <sup>th</sup> Quartile)	21.1	20.5;21.6	18.8	18.3;19.3	-12.2	0.0007	19.4	18.4;20.5	17.8	16.8;18.8	-9.0	0.2297	20.2	19.7;20.8	20.1	19.6;20.7	-0.5	0.8818	19.5	18.1;20.8	17.0	15.7;18.2	-14.7	0.1363	20.0	19.6;20.4	19.3	18.9;19.7	-3.5	0.1312
PNNS-GS Score <sup>2,3</sup>	9.4	9.38;9.42	9.3	9.28;9.33	-1.1	0.0023	9.3	9.25;9.35	9.2	9.15;9.25	-1.1	0.1667	9.4	9.38;9.42	9.4	9.38;9.42	0.0	0.4968	9.4	9.34;9.46	9.3	9.24;9.36	-1.1	0.2174	9.4	9.38;9.42	9.3	9.28;9.32	-1.1	0.0118

<sup>1</sup>P values are from the comparison between cases and controls using multivariable mixed logistic regression. Bold p-values are < 0.01 with a relative difference above 5%. Models were adjusted for age, sex, energy intake, number of dietary records and season of dietary assessment (spring/summer or autumn/winter). RD: Relative difference in proportion between cases and controls. A positive relative difference shows higher intake of nutrient in cases and a negative relative difference shows lower intakes in controls.

SEM: Standard error of the mean, CVD: Cardiovascular diseases, CI: Confidence Intervals.

<sup>2</sup>: values are means for the estimates and 95% CI.

<sup>3</sup>: See table S1 for details on construction of the PNNS-GS score or the threshold which defined each recommendation.



Table 3: Multivariable<sup>1</sup> comparisons of food groups intakes among patients and their healthy controls, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016.

Foods groups intakes	Hypertension					Diabetes					Dyslipidemia					CVD					Cardiometabolic disorders									
	controls		cases		RD	P <sup>2</sup>	controls		cases		RD	P <sup>2</sup>	controls		cases		RD	P <sup>2</sup>	controls		cases		RD	P <sup>2</sup>						
	mean	SEM	mean	SEM			mean	SEM	mean	SEM			mean	SEM	mean	SEM			mean	SEM	mean	SEM			mean	SEM	mean	SEM		
<i>Alcoholic beverages</i>	129.3	1.91	133.2	1.91	3.0	0.1142	131.9	4.25	124.4	4.32	-6.0	0.1904	127.3	1.99	132.1	1.98	3.6	0.0669	129.9	4.78	129.0	4.81	-0.7	0.8911	125.7	1.44	128.4	1.44	2.1	0.1573
<i>Wine</i>	90.1	1.43	95.2	1.42	5.4	<b>0.007</b>	91.5	2.98	86.3	3.03	-6.0	0.1993	87.8	1.46	93.2	1.45	5.8	<b>0.005</b>	89.3	3.48	91.2	3.5	2.1	0.6937	86.9	1.07	90.1	1.07	3.6	0.0203
<i>Fruits</i>	291.4	2.02	273.6	2.02	-6.5	<b>&lt;0.0001</b>	302.3	4.26	262.5	4.33	-15.2	<b>&lt;0.0001</b>	290.0	2.1	272.7	2.09	-6.3	<b>&lt;0.0001</b>	301.8	5.49	274.0	5.52	-10.1	<b>0.0002</b>	287.6	1.55	272.7	1.54	-5.5	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Vegetables</i>	240.8	1.43	238.2	1.43	-1.1	0.1666	239.8	3.22	259.2	3.28	7.5	<b>&lt;0.0001</b>	238.9	1.48	237.4	1.46	-0.6	0.4458	240.6	3.81	240.2	3.83	-0.2	0.9387	238.5	1.11	236.8	1.1	-0.7	0.2391
<i>Starchy foods (pasta, rice, semolina, bread, flour, others cereals)</i>	191.5	1.05	201.3	1.05	4.9	<b>&lt;0.0001</b>	198.0	2.24	206.0	2.28	3.9	0.0083	193.0	1.11	202.0	1.1	4.5	<b>&lt;0.0001</b>	199.2	2.87	208.2	2.89	4.4	0.0211	191.9	0.81	200.2	0.81	4.1	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Whole grain products</i>	41.1	0.60	35.9	0.60	-14.4	<b>&lt;0.0001</b>	41.0	1.30	42.8	1.32	4.1	0.3185	40.7	0.63	38.0	0.63	-7.1	<b>0.0012</b>	40.5	1.64	40.9	1.65	1.0	0.8614	41.4	0.47	37.4	0.47	-10.6	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Pulses</i>	13.2	0.26	11.7	0.26	-12.8	<b>&lt;0.0001</b>	12.8	0.66	13.9	0.67	8.1	0.2041	12.9	0.28	12.3	0.28	-4.9	0.1304	12.9	0.73	12.8	0.74	-0.8	0.8872	13.3	0.21	12.2	0.21	-9.0	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Red meat and offal</i>	46.9	0.48	55.6	0.48	15.6	<b>&lt;0.0001</b>	45.4	1.02	60.7	1.03	25.2	<b>&lt;0.0001</b>	47.1	0.5	53.5	0.49	12.1	<b>&lt;0.0001</b>	46.3	1.23	52.2	1.24	11.3	<b>0.008</b>	46.9	0.37	53.8	0.37	12.7	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Processed meat</i>	29.3	0.34	35.0	0.34	16.2	<b>&lt;0.0001</b>	30.0	0.76	39.3	0.78	23.7	<b>&lt;0.0001</b>	29.8	0.36	33.3	0.36	10.5	<b>&lt;0.0001</b>	28.9	0.87	31.4	0.87	7.9	<b>0.009</b>	29.4	0.26	33.7	0.26	12.8	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Poultry</i>	25.6	0.36	28.8	0.36	11.1	<b>&lt;0.0001</b>	25.5	0.8	32.4	0.82	21.4	<b>&lt;0.0001</b>	25.5	0.38	28.4	0.38	10.3	<b>&lt;0.0001</b>	27.2	0.36	28.7	0.38	5.0	<b>0.008</b>	25.5	0.28	28.5	0.28	10.5	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Fish and seafood</i>	47.3	0.52	49.7	0.52	4.9	0.0004	49.8	1.13	50.2	1.15	0.8	0.8028	47.0	0.54	50.9	0.54	7.5	<b>&lt;0.0001</b>	49.7	1.39	50.7	1.4	2.0	0.5797	46.9	0.4	49.5	0.4	5.3	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Eggs</i>	15.1	0.23	14.7	0.23	-2.7	0.3047	15.7	0.51	15.7	0.51	0.3	0.9463	15.0	0.23	12.6	0.23	-19.0	<b>&lt;0.0001</b>	15.7	0.6	13.6	0.6	-15.4	<b>0.01</b>	14.9	0.18	13.8	0.18	-7.9	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Cheese</i>	37.7	0.31	37.7	0.31	0.1	0.9400	39.3	0.67	40.0	0.68	1.9	0.3925	37.8	0.33	36.7	0.32	-2.9	0.0141	39.8	0.87	37.9	0.87	-5.0	0.1255	37.4	0.24	36.9	0.24	-1.4	0.0987
<i>Dairy products (milk, yoghurt)</i>	152.9	1.83	162.7	1.82	6.0	<b>&lt;0.0001</b>	156.2	3.89	183.4	3.95	14.8	<b>&lt;0.0001</b>	153.9	1.91	160.3	1.9	4.0	0.0114	153.8	4.93	166.5	4.96	7.6	0.0605	153.2	1.42	161.9	1.42	5.3	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Added oils and margarine</i>	20.1	0.14	20.9	0.14	3.8	<b>&lt;0.0001</b>	20.0	0.3	22.7	0.3	12.0	<b>&lt;0.0001</b>	20.3	0.15	22.2	0.15	8.4	<b>&lt;0.0001</b>	19.8	0.38	22.2	0.38	10.8	<b>&lt;0.0001</b>	19.9	0.11	21.3	0.11	6.6	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Butter and others animal added fat</i>	14.6	0.15	14.8	0.15	1.3	0.3267	15.3	0.32	16.0	0.32	4.4	0.085	14.8	0.15	13.3	0.15	-11.4	<b>&lt;0.0001</b>	15.6	0.39	14.6	0.4	-6.8	0.0681	14.5	0.11	14.0	0.11	-3.6	0.0013
<i>Fatty and sweet pastries</i>	59.1	0.55	56.2	0.55	-5.2	<b>&lt;0.0001</b>	60.6	1.15	52.4	1.17	-15.6	<b>&lt;0.0001</b>	60.9	0.58	58.8	0.58	-3.5	<b>0.0069</b>	58.4	1.45	58.4	1.45	-0.1	0.9887	60.3	0.43	58.0	0.43	-3.9	0.0001
<i>Fatty and sweet products (without feculents)</i>	15.3	0.29	15.3	0.29	-0.1	0.9755	16.4	0.65	14.9	0.66	-10.1	0.0832	15.4	0.32	15.9	0.32	3.1	0.2398	15.8	0.71	15.5	0.72	-1.9	0.7391	15.5	0.23	15.7	0.23	1.3	0.3632
<i>Sweet products</i>	55.3	0.62	50.6	0.61	-9.3	<b>&lt;0.0001</b>	57.8	1.24	37.6	1.26	-53.8	<b>&lt;0.0001</b>	56.2	0.65	52.3	0.64	-7.4	<b>&lt;0.0001</b>	58.7	1.66	52.2	1.67	-12.4	<b>0.0045</b>	55.8	0.48	51.2	0.48	-9.0	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Sweetened drinks (non-alcoholic)</i>	22.4	0.83	25.7	0.83	12.8	<b>0.003</b>	22.7	2.14	20.7	2.17	-9.6	0.4904	24.3	0.88	24.9	0.87	2.2	0.6285	24.0	2.42	24.6	2.43	2.4	0.8559	23.9	0.67	25.6	0.67	6.6	0.0429
<i>Tea</i>	186.6	3.30	146.9	3.30	-27.0	<b>&lt;0.0001</b>	187.7	6.54	129.0	6.65	-45.5	<b>&lt;0.0001</b>	184.7	3.59	164.0	3.56	-12.6	<b>&lt;0.0001</b>	184.6	8.49	157.4	8.54	-17.3	<b>0.0095</b>	187.3	2.64	155.5	2.64	-20.5	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Coffee</i>	180.4	2.37	193.0	2.36	6.5	<b>&lt;0.0001</b>	173.4	4.97	211.5	5.05	18.0	<b>&lt;0.0001</b>	182.4	2.55	196.0	2.53	6.9	<b>&lt;0.0001</b>	173.8	6.13	186.5	6.16	6.8	0.1321	182.4	1.88	193.7	1.87	5.8	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>1</sup> Models were adjusted for age, sex, energy intake, number of dietary records and season of dietary assessment (spring/summer or autumn/winter).

<sup>2</sup> P values are from the comparison between cases and controls using multivariable mixed linear regressions (taking into account the matching). Bold p-values are < 0.01 with a relative difference above 5%.

RD: Relative difference in intake between cases and controls. A positive relative difference shows higher intake of nutrient in cases and a negative relative difference shows lower intakes in controls.

SEM: Standard error of the mean, CVD: Cardiovascular diseases.

Table 4: Multivariable<sup>1</sup> comparisons of nutrient intakes in patients and their healthy controls, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016.

Nutrients intakes	Hypertension						Diabetes						Dyslipidemia						CVD						Cardiometabolic disorders										
	controls			cases			controls			cases			controls			cases			controls			cases			controls			cases							
	mean	SE M		mean	SE M	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>
Energy (kcal/day)	1985.2	5.49		1950.3	5.52	-1.8	<0.0001	1991.9	12.23		1939.4	12.48	-2.7	0.0016	1993.2	5.76		1948.3	5.76	-2.3	<0.0001	1985.9	15.46		1871.1	15.55	-6.1	<0.0001	1989.1	4.24		1954.0	4.25	-1.8	<0.0001
Proteins (g/day)	80.3	0.18		84.3	0.18	4.8	<0.0001	81.6	0.39		89.6	0.4	9.0	<0.0001	80.5	0.19		83.8	0.19	4	<0.0001	82.3	0.48		84.5	0.48	2.7	0.0005	80.2	0.14		83.5	0.14	3.9	<0.0001
Lipids (g/day)	78.9	0.15		78.7	0.15	-0.3	0.1986	80.2	0.32		83.4	0.33	3.8	<0.0001	79.7	0.16		78.6	0.16	-1.3	<0.0001	80.5	0.41		79.9	0.41	-0.8	0.2813	78.6	0.12		78.4	0.12	-0.2	0.2390
Saturated fatty acids (g/day)	31.7	0.09		31.8	0.09	0.3	0.4972	32.4	0.18		33.5	0.19	3.4	<0.0001	32.1	0.09		31.1	0.09	-3.1	<0.0001	32.6	0.24		32.0	0.24	-1.8	0.0791	31.6	0.07		31.4	0.07	-0.8	0.0042
Monounsaturated fatty acids (g/day)	29.7	0.08		29.4	0.08	-1.1	0.0025	30.1	0.17		31.1	0.17	3.4	<0.0001	29.9	0.09		29.6	0.09	-1	0.0081	30.1	0.21		29.9	0.22	-0.7	0.4625	29.5	0.06		29.4	0.06	-0.4	0.1725
Polyunsaturated fatty acids (g/day)	11.6	0.05		11.5	0.05	-0.8	0.1477	11.7	0.11		12.4	0.11	5.6	<0.0001	11.6	0.05		11.9	0.05	2	0.0009	11.7	0.13		12.0	0.14	2	0.1966	11.5	0.04		11.6	0.04	1.1	0.0125
Added fats (g/day)	23.6	0.13		23.8	0.13	0.7	0.3399	24.0	0.28		25.7	0.29	6.6	<0.0001	23.8	0.14		23.4	0.14	-2	0.0099	24.2	0.36		24.3	0.36	0.7	0.7516	23.3	0.1		23.4	0.1	0.4	0.5206
Added plant fats (g/day)	15.2	0.12		15.4	0.12	1.2	0.2457	15.3	0.24		16.5	0.25	7.4	0.0002	15.3	0.12		16.0	0.12	4.2	<0.0001	15.2	0.31		16.1	0.31	5.9	0.0254	15.0	0.09		15.5	0.09	3.5	<0.0001
Added animal fats (g/day)	8.4	0.09		8.3	0.09	-0.1	0.9366	8.7	0.19		9.2	0.19	5.2	0.0602	8.6	0.09		7.2	0.09	-16.0	<0.0001	9.0	0.23		8.2	0.24	-9.6	0.0137	8.3	0.07		7.9	0.07	-5.9	<0.0001
Cholesterol (mg/day)	316.7	1.38		330.9	1.38	4.3	<0.0001	325.4	2.97		347.8	3.02	6.5	<0.0001	318.8	1.42		314.1	1.4	-1.5	0.0131	325.9	3.75		323.1	3.77	-0.9	0.5845	315.1	1.06		321.1	1.06	1.9	<0.0001
Total carbohydrates (g/day)	193.1	0.41		188.5	0.41	-2.4	<0.0001	198.6	0.86		183.8	0.88	-8.1	<0.0001	194.7	0.44		192.5	0.44	-1.1	0.0002	198.3	1.11		196.7	1.11	-0.8	0.2904	193.5	0.32		189.9	0.32	-1.9	<0.0001
Complex carbohydrates (g/day)	89.1	0.31		83.7	0.31	-6.5	<0.0001	91.9	0.65		75.8	0.67	-21.0	<0.0001	89.9	0.33		85.8	0.33	-4.8	<0.0001	91.5	0.85		86.5	0.86	-5.7	<0.0001	89.0	0.24		84.5	0.24	-5.3	<0.0001
Sugars (g/day)	103.5	0.32		104.3	0.32	0.8	0.0608	106.2	0.69		107.4	0.7	1.2	0.1739	104.3	0.34		106.3	0.34	1.8	<0.0001	106.3	0.9		109.6	0.91	3.0	0.0071	104.0	0.25		104.9	0.25	0.8	0.0090
Included added simple sugars (g/day)	32.5	0.21		29.3	0.21	-11.0	<0.0001	33.7	0.45		21.9	0.45	-54.0	<0.0001	33.3	0.23		30.8	0.23	-8	<0.0001	33.5	0.59		31.3	0.59	-7.0	0.0067	32.8	0.17		30.1	0.17	-9.2	<0.0001
Fibre (g/day)	21.0	0.08		20.0	0.07	-4.7	<0.0001	21.3	0.16		21.0	0.16	-1.4	0.1635	20.9	0.08		20.5	0.08	-2	0.0001	21.4	0.21		21.0	0.21	-1.8	0.1925	20.8	0.06		20.2	0.06	-3.1	<0.0001
Alcohol (g/day)	11.0	0.16		11.6	0.16	5.6	0.0018	11.1	0.34		10.9	0.35	-2.0	0.6369	10.8	0.16		11.4	0.16	5.9	0.0015	10.8	0.41		11.3	0.41	3.8	0.4548	10.7	0.12		11.1	0.12	4.1	0.0043
Calcium (mg/day)	912.6	3.02		919.7	3.02	0.8	0.0742	934.9	6.52		970.6	6.63	3.7	0.0001	917.0	3.14		919.5	3.11	0.3	0.5464	936.7	8.06		934.4	8.1	-0.2	0.8376	912.8	2.33		916.6	2.33	0.4	0.2112
Potassium (mg/day)	3106.0	7.86		3107.3	7.84	0.0	0.8962	3154.6	17.05		3251.9	17.33	3.0	<0.0001	3105.1	8.16		3134.4	8.1	0.9	0.0064	3156.5	21.11		3148.6	21.23	-0.3	0.7855	3085.2	6.04		3103.2	6.02	0.6	0.0222
B-carotène (mg/day)	3693.0	28.8		3558.1	28.8	-3.8	0.0004	3750.5	63.17		3790.5	64.21	1.1	0.6387	3687.4	30.6		3605.3	30.3	-2.3	0.0416	3690.8	77.72		3540.3	78.16	-4.3	0.1581	3680.8	22.53		3560.4	22.5	-3.4	<0.0001

Vitamin B12 (mg/day)	5.8	0.06	6.2	0.06	5.8	<b>&lt;0.0001</b>	6.1	0.13	6.3	0.13	4.4	0.1121	5.8	0.06	6.1	0.06	4.3	0.0016	6.0	0.17	6.0	0.17	0.2	0.9440	5.8	0.05	6.0	0.05	4.3	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin C (mg/day)	117.2	0.75	113.7	0.75	-3.0	0.0005	118.5	1.5	113.5	1.53	-4.4	0.0136	116.6	0.78	113.9	0.77	-2.4	0.0078	118.2	1.99	113.5	2.01	-4.2	0.0847	115.8	0.58	113.1	0.58	-2.4	0.0004
Vitamin D (µg/day)	2.9	0.03	2.9	0.03	1.4	0.1791	2.9	0.05	3.0	0.05	2.7	0.2562	2.9	0.03	2.9	0.03	2.7	0.0173	3.0	0.07	3.0	0.07	0.7	0.8101	2.8	0.02	2.9	0.02	2.1	0.0071
Salt (g/day)	8.8	0.03	9.2	0.03	4.3	<b>&lt;0.0001</b>	8.9	0.06	9.9	0.06	10.0	<b>&lt;0.0001</b>	8.8	0.03	9.1	0.03	3.5	<b>&lt;0.0001</b>	9.0	0.07	9.4	0.07	4.6	<b>&lt;0.0001</b>	8.8	0.02	9.1	0.02	3.6	<b>&lt;0.0001</b>
Sodium (mg/day)	2764.4	8.41	2888.9	8.4	4.3	<b>&lt;0.0001</b>	2813.6	18.64	3127.1	18.95	10.0	<b>&lt;0.0001</b>	2775.9	8.74	2876.8	8.68	3.5	<b>&lt;0.0001</b>	2824.3	22.91	2960.1	23.04	4.6	<b>&lt;0.0001</b>	2758.8	6.4	2863.2	6.38	3.6	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>1</sup> Models were adjusted for age, sex, energy intake, number of dietary records and season of dietary assessment (spring/summer or autumn/winter).

<sup>2</sup> P values are from the comparison between cases and controls using multivariable mixed linear regressions (taking into account the matching). Bold p-values are < 0.01 with a relative difference above 5%.

RD: Relative difference in intake between cases and controls. A positive relative difference shows higher intake of nutrient in cases and a negative relative difference shows lower intakes in controls.

SEM: Standard error of the mean.

, CVD: Cardiovascular diseases.

Table 5: Multivariable<sup>1</sup> comparisons of intakes of major classes of polyphenols in patients and their healthy controls, NutriNet-Santé Cohort, France, 2009-2016.

	hypertension						diabetes						dyslipidemia						MCV						cardiometabolic disorders									
	controls			cases			controls			cases			controls			cases			controls			cases			controls			cases						
	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD	P <sup>2</sup>	mean	SEM		mean	SEM	RD
<i>Anthocyanins</i>	54.28	0.93	50.18	0.93	-8.2	<b>0.0008</b>	58.36	1.93	43.80	1.96	-33.2	<b>&lt;0.0001</b>	52.69	0.91	49.97	0.9	-5.4	0.0231	59.53	2.48	50.16	2.49	-18.7	<b>0.0059</b>	52.13	0.69	48.33	0.69	-7.9	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Dihydrochalcones</i>	3.44	0.05	3.24	0.05	-6.2	0.0016	3.56	0.11	3.39	0.11	-5.0	0.2335	3.40	0.05	3.34	0.05	-1.8	0.3637	3.50	0.13	3.33	0.13	-5.1	0.3442	3.41	0.04	3.28	0.04	-4.0	0.0045				
<i>Dihydroflavonols</i>	3.47	0.06	3.45	0.06	-0.6	0.8317	3.53	0.12	3.09	0.12	-14.2	<b>0.0061</b>	3.36	0.06	3.49	0.06	3.7	0.0968	3.50	0.14	3.41	0.15	-2.6	0.6808	3.29	0.04	3.31	0.04	0.6	0.6902				
<i>Catechins</i>	132.74	1.78	107.1	1.78	-23.9	<b>&lt;0.0001</b>	133.89	3.56	96.16	3.62	-39.2	<b>&lt;0.0001</b>	131.24	1.94	117.79	1.92	-11.4	<b>&lt;0.0001</b>	130.95	4.65	114.29	4.68	-14.6	<b>0.0091</b>	132.44	1.43	112.25	1.42	-18.0	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Theaflavins</i>	19.15	0.38	15.62	0.38	-22.6	<b>&lt;0.0001</b>	19.25	0.76	13.51	0.77	-42.5	<b>&lt;0.0001</b>	19.71	0.42	17.46	0.42	-13.0	<b>&lt;0.0001</b>	18.69	0.96	15.99	0.97	-16.9	<b>0.0041</b>	19.28	0.30	16.49	0.3	-16.9	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Flavanones</i>	28.51	0.40	28.14	0.39	-1.3	0.4730	29.46	0.78	23.42	0.79	-25.8	<b>&lt;0.0001</b>	28.97	0.41	27.80	0.40	-4.2	0.0293	29.79	1.02	27.16	1.03	-9.7	0.0614	28.56	0.30	27.72	0.3	-3.0	0.0322				
<i>Flavones</i>	26.63	0.18	26.75	0.18	0.4	0.6100	27.31	0.38	27.04	0.39	-1.0	0.6037	26.92	0.19	27.17	0.19	0.9	0.3150	27.45	0.46	27.35	0.46	-0.4	0.8735	26.67	0.14	26.74	0.14	0.3	0.6714				
<i>Flavanols</i>	73.50	0.55	69.59	0.55	-5.6	<b>&lt;0.0001</b>	73.32	1.16	70.28	1.18	-4.3	0.0532	72.55	0.58	72.14	0.57	-0.6	0.5885	73.14	1.44	71.23	1.45	-2.7	0.3360	73.17	0.43	70.12	0.43	-4.3	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Hydroxybenzoic acids</i>	64.80	1.01	54.03	1.01	-19.9	<b>&lt;0.0001</b>	64.26	2.01	51.34	2.05	-25.2	<b>&lt;0.0001</b>	63.20	1.07	58.88	1.06	-7.3	<b>0.0022</b>	65.21	2.48	59.02	2.49	-10.5	0.0690	64.3	0.80	56.87	0.80	-13.1	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Hydroxycinnamic acids</i>	618.75	5.36	649.10	5.35	4.7	<b>&lt;0.0001</b>	611.10	11.25	695.22	11.44	12.1	<b>&lt;0.0001</b>	620.84	5.75	657.39	5.71	5.6	<b>&lt;0.0001</b>	620.53	14.24	658.11	14.32	5.7	0.0545	618.69	4.24	649.36	4.23	4.7	<b>&lt;0.0001</b>				
<i>Total polyphenols</i>	1138.09	5.78	1107.04	5.77	-2.8	<b>&lt;0.0001</b>	1138.91	12.19	1123.9	12.39	-1.3	0.3622	1133.45	6.23	1141.27	6.18	0.7	0.3405	1145.35	15.57	1133.52	15.66	-1.0	0.5796	1133.02	4.60	1116.02	4.58	-1.5	0.0044				

<sup>1</sup> Models were adjusted for age, sex, energy intake, number of dietary records and season of dietary assessment (spring/summer or autumn/winter).

<sup>2</sup> P values are from the comparison between cases and controls using multivariable mixed linear regressions (taking into account the matching). Bold p-values are < 0.01 with a relative difference above 5%.

RD: Relative difference in intake between cases and controls. A positive relative difference shows higher intake of nutrient in cases and a negative relative difference shows lower intakes in controls.

SEM: Standard error of the mean.

CVD: Cardiovascular disease

## Annexe 15.

### Définition des repères PNNS et des seuils utilisés pour le calcul du score PNNS-GS

**Table S1.** PNNS-GS: components and scores according to PNNS recommendations

	Recommendation	Scoring criteria <sup>1</sup>	Score
<b>1.Fruits and vegetables</b>	At least 5/d	[0-3.5[	0
		[3.5-5[	0.5
		[5-7.5[	1
		≥7.5	2
<b>2.Bread, cereals, potatoes and legumes</b>	At each meal according to appetite	[0-1[	0
		[1-3[	0.5
		[3-6[	1
		≥6	0.5
<b>3.Whole grain food</b>	Choose whole grains and whole-grain breads more often	[0-1/3[	0
		[1/3-2/3[	0.5
		≥2/3	1
<b>4.Milk and dairy products</b>	3/d (≥55-years-old: 3 to 4/d)	[0-1[	0
		[1-2.5[	0.5
		[2.5-3.5] (55-years-old: [2.5-4.5])	1
		>3.5 (55-years-old : >4.5)	0
<b>5.Meat, poultry seafood and eggs</b>	1 to 2/d	0	0
		]0-1[	0.5
		[1-2]	1
		>2	0.5
<b>6.Seafood</b>	At least 2/week	< 2/week	0
		≥ 2/week	1
<b>7.Added fat</b>	Limit consumption	Lipids from added fat >16% EI <sup>3</sup> /d	0
		Lipids from added fat ≤16% EI/d	1
<b>8.Vegetable added fat</b>	Favor fat of vegetable origin	No use of vegetable oil or ratio vegetable oil/total added fats ≤0.5	0
		No use of added fats or ratio vegetable oil/total added fats >0.5	1
<b>9.Sweetened foods</b>	Limit consumption	Added sugar from sweetened foods ≥17.5% EI/d	-0.5
		Added sugar from sweetened foods 17.5-12.5% EI/d	0
		Added sugar from sweetened foods <12.5% EI/d	1
<b>Beverages</b>			
<b>10.Non-alcoholic beverages</b>	Drink water as desired Limit sweetened beverages: no more than 1 glass/d	<11 water and >250 ml soda/d	0
		≥11 water and >250 ml soda/d	0.5
		<11 water and ≤250 ml soda/d	0.75
		≥11 water and ≤250 ml soda/d	1
<b>11.Alcohol</b>	Women advised to drink ≤2 glasses of wine/d and ≤3 glasses/d for men	Ethanol >20 g/d for women and >30g/d for men	0
		Ethanol ≤20 g/d for women and ≤30g/d for men	0.8
		Abstainers and irregular consumers (<once a week)	1
<b>12.Salt<sup>2</sup></b>	Limit consumption	>12g/d	-0.5
		]10-12] g/d	0
		]8-10] g/d	0.5
		]6-8] g/d	1
		≤6 g/d	1.5
<b>13.Physical activity</b>	At least the equivalent of 30 min/d of brisk walking	[0-30[ min/d	0
		[30-60[ min/d	1
		≥60 min/d	1.5
Penalty on energy intake:		EI/EE≤1.05	0

Ex: EI/EE=1.10 → Total score reduced by 10%.

EI/EE>1.05 → X=EI/EE-1

Total score -X%

<sup>1</sup> Servings per day unless otherwise indicated

<sup>2</sup> Established according to French recommended dietary allowances

<sup>3</sup> EI: energy intake without alcohol

## Annexe 16.

### Définition des portions de groupes d'aliments pour le score PNNS-GS

Liste des groupes d'aliments à utiliser	Portion	Groupe défini par la portion
Fruits	80 g	F&L solides
Légumes	80 g	
Jus de fruits 100 % pur jus	150 mL	F&L liquides : ne compte que pour une portion de F&L, même si consomme 3 verres
Jus de légumes	150 mL	
Pommes de terre	150 g	Pomme de terre et tubercules
Autres féculents et tubercules	150 g	
Pains, biscottes (+complet)	50 g	Pain
Céréales petit déjeuner peu sucrées (+complet)	30 g	Céréales petit déjeuner et farines
Farines (+complet)	30 g	
Pâtes (+complet)	200 g	
Riz (+complet)	200 g	
Semoule	200 g	Pâtes, riz, légumineuses
Autres céréales (+complet)	200 g	
Légumes secs	200 g	
Poissons	100 g	
Fruits de mer	100 g	
Viandes	100 g	
Volailles	100 g	Viande poisson
Jambons de porc et de volaille	100 g	Œufs
Abats	100 g	
Œufs	2 œufs = 100 g	
Lait	150 mL	Lait
Fromages	30 g	Fromage
Yaourts	125 g	Yaourt et desserts
Fromages blancs	100 g	Fromage blanc
Petits suisses	120 g	Petits suisses
Boissons non alcoolisées sucrées	250 mL	Soda
Boissons non alcoolisées non sucrées (hormis les jus)	250 mL	Eau

## **Résumé : Prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires : comportement alimentaire et apport en polyphénols.**

La nutrition est l'un des facteurs environnementaux modifiables pouvant avoir un rôle majeur dans la prévention des **maladies cardiovasculaires** (MCV). Dans ce cadre, un intérêt croissant a été porté ces dernières décennies aux polyphénols, des composés bioactifs potentiellement protecteurs. L'objectif général du travail de cette thèse était l'étude du lien entre la qualité de l'alimentation et les MCV, à partir des données issues des cohortes françaises **SU.VI.MAX** et **NutriNet-Santé**.

**Le premier objectif** était d'étudier l'association prospective entre un score individuel mesurant la qualité globale de l'alimentation (score FSA-NPS DI) et le risque de MCV. **Le second objectif** était d'étudier les associations entre les apports alimentaires en polyphénols et le risque de MCV ainsi que la variation du statut pondéral, en utilisant la table de composition Phenol-Explorer®. Enfin, **le troisième objectif** était de comparer les consommations et les comportements alimentaires des participants de l'étude NutriNet-Santé présentant une MCV ou un trouble cardiometabolique à des témoins.

Concernant le **premier objectif**, nos résultats indiquaient que des choix alimentaires de moindre qualité nutritionnelle, comme reflété par un score FSA-NPS DI plus élevé, étaient associés à une augmentation de risque de MCV, en particulier chez les individus en surpoids ou obèses dans la cohorte NutriNet-Santé et les fumeurs et ceux ayant un faible niveau d'activité physique dans la cohorte SU.VI.MAX.

Concernant le **deuxième objectif**, nos résultats indiquaient que les anthocyanines, les catéchines, les flavonols, les dihydrochalcones, les dihydroflavonols, les acides hydroxybenzoïques et les stilbènes étaient associés à une moindre survenue des MCV. Nos résultats indiquaient également qu'un apport plus élevé en polyphénols totaux ainsi qu'un apport plus élevé en flavones, flavanones, proanthocyanidines, lignanes et acides hydroxycinnamiques étaient associés à une moindre augmentation de l'adiposité au cours du suivi.

Concernant le **troisième objectif**, nous avons montré, que les adultes, présentant une maladie cardiovasculaire ou cardio-métabolique avaient des comportements moins favorables pour la santé que des témoins du même âge et sexe. Nous avons ainsi mis en évidence les aspects nutritionnels sur lesquels il serait stratégique d'axer en priorité les efforts de prévention et d'accompagnement des patients afin d'améliorer la prise en charge des maladies cardio-métaboliques et cardiovasculaires après leur diagnostic.

**En conclusion**, les résultats de cette thèse ont contribué à une meilleure compréhension du rôle potentiel des facteurs nutritionnels dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires via une approche holistique et plus spécifique pour les polyphénols. Cette thèse offre des pistes de réflexion pour les futures stratégies en prévention primaire, secondaire et tertiaire des maladies cardiovasculaires.

**Discipline** : Biologie – Épidémiologie – Santé Publique

**Mots-clés** : Nutrition, maladies cardiovasculaires, prévention, logo nutritionnel, polyphénols, épidémiologie

**Laboratoire d'accueil** : Équipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, UMR U1153 Inserm/ U1125 Inra/ Cnam/ Université Paris 13, Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France



## **Abstract: Nutritional prevention of cardiovascular diseases: dietary behaviour and polyphenol intakes**

Nutrition is one of the modifiable environmental factors that may have a major role in the prevention of cardiovascular diseases (CVD). In this context, in etiological epidemiology, there has been a growing interest in polyphenols – bioactive components that are potentially protective. Hence, the general objective of the work presented in this thesis was to study the link between the quality of the diet and CVD, based on data from the French cohorts **SU.VI.MAX** and **NutriNet-Santé**.

**The first objective** was to study the prospective association between an individual score measuring the overall quality of the diet (the FSA-NPS DI) and CVD risk, in the context of a French national primary prevention strategy aiming to apply a coloured front-of-package label (the 5C label). **The second objective** was to examine the association of dietary intakes of different polyphenols with CVD risk and with weight change, using the Phenol-Explorer® composition table. **Finally, the third objective** was to compare the food and nutrient consumptions and lifestyle behaviours of NutriNet-Santé participants presenting a CVD or a cardiometabolic disorder with those of ‘control’ participants.

Concerning **the first objective**, our results indicated that the choice of foods of a lower nutritional quality, as reflected by a higher FSA-NPS DI score, was associated with an increase in CVD risk – in particular among overweight or obese participants of the NutriNet-Santé cohort, and among participants of the SU.VI.MAX cohort that were smokers or had a low physical activity level. Concerning **the second objective**, our results indicated that anthocyanins, catechins, flavonols, dihydrochalcones, dihydroflavonols, hydroxybenzoic acids, other phenolic acids and stilbenes were associated with a lower CVD risk. Our results also indicated that a higher intake of total polyphenols as well as a higher intake of flavones, flavanones, proanthocyanins, lignans and hydroxycinnamic acids was associated with a less pronounced increase in body mass index and waist circumference over 6 years. Concerning **the third objective**, we have shown that adults presenting a CVD or a cardiometabolic disorder had less beneficial behaviours than control participants of the same age and sex, in terms of physical activity, smoking status, and the consumption of alcohol, fruits and vegetables, whole grain cereals, of meat and particularly of processed meat. In addition, we have observed a lower intake of most polyphenol categories among patients. Our results thus provide indications on the nutritional elements that should be at the centre of secondary and tertiary prevention strategies, so as to improve the treatment of CVD and cardiometabolic dysfunctions once that they are diagnosed.

To conclude, this thesis contributes to a better understanding of the role of nutritional factors in the development of CVD, using both holistic and specific (through polyphenols) approaches. These results are of interest for future prevention strategies that aim at reducing the risks of CVD through nutrition.

**Key words:** Nutrition, cardiovascular disease, prevention, nutritional labeling, polyphenols, epidemiology