

UNIVERSITE PARIS 13

« EQUIPE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE »

U1153 Inserm / U1125 Inra / Cnam / Université Paris 13 – Sorbonne Paris Cité

Année 2017

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 13 – SORBONNE PARIS CITE

Discipline : Santé publique

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2017 par

Hélène VINCENT, épouse LELONG

Née le 11 juin 1977, à Paris

Relations entre Mesures Non Médicamenteuses et Pression Artérielle.

Analyse des données de l'étude NutriNet-Santé

Thèse dirigée par : Pr Jacques BLACHER

Jury :

Pr Serge HERCBERG	Président de Jury	Université Paris 13
Pr Jacques BLACHER	Directeur de thèse	Université Paris 5
Dr Emmanuelle KESSE-GUYOT	Encadrement scientifique	Université Paris 13
Pr Daniel HERPIN	Examineur	Université de Poitiers
Pr Lyne CLOUTIER	Rapporteur	Université du Québec à Trois-Rivières
Pr Jean-Michel HALIMI	Rapporteur	Université de Tours

Remerciements

A monsieur le Professeur Serge HERCBERG,

Pour m'avoir accueillie dans son laboratoire de recherche où j'ai tant appris. Pour sa confiance, ses encouragements et sa bienveillance à mon égard.

A monsieur le Professeur Jacques BLACHER,

Pour avoir assumé pour la seconde fois la direction de mon travail. Pour sa confiance et son soutien ces dix dernières années, dans mes parcours professionnels de chercheur comme de clinicienne.

A madame le Docteur Emmanuelle KESSE-GUYOT,

Pour son encadrement si parfait, son écoute, sa disponibilité, sa réactivité et son enthousiasme. Pour avoir stimulé ma rigueur scientifique, pour ses encouragements constants, pour son amitié. La recherche française peut être fière de te compter parmi ses rangs.

A monsieur le Professeur Daniel HERPIN,

Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'examiner ce travail, pour son intérêt et l'attention qu'il porte à la lecture de ce manuscrit.

Au Professeur Lyne CLOUTIER,

Pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de rapporter cette thèse. Pour son dynamisme, son parcours si intéressant et exemplaire.

Pr Jean-Michel HALIMI,

Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de rapporter cette thèse. Pour l'intérêt et le soutien qu'il porte aux jeunes médecins qui s'intéressent à l'hypertension artérielle.

A toutes les personnes de l'Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, pour l'accueil si chaleureux, la bienveillance de chacun et pour m'avoir fait sentir comme faisant partie de l'équipe malgré ma présence intermittente à l'unité.

En particulier à **Madame le Docteur Pilar Galan**, pour son rôle, si bien tenu, de chef d'orchestre de l'unité. Pour sa compréhension, son soutien et ses encouragements permanents dans mon travail.

Aux doctorants et post doctorants croisés pendant ces années : Karen Assmann, Moufidath Adjibade, Solia Adriouch, Mélanie Deschasaux, Pauline Ducrot, Philippine Fassier, Aurélie Lampuré, Camille Pouchieu, Camille Lassale pour leur soutien et leur sympathie, et tout particulièrement à Mehdi Menai, Marion Torres et Julia Baudry pour ce partage de bureau si enrichissant, votre aide immédiate à chacune de mes questions, nos échanges si enrichissants sur nos recherches, sur l'actualité et sur toutes nos grandes questions existentielles, pour l'ambiance qui a rendu mes journées de recherche de véritables bouffées d'oxygène.

A Nathalie Arnault, Fabien Szabo, Charlie Menard, pour leur aide dans l'acquisition de mes données et plus particulièrement à Laurent Bourhis pour son travail de data manager si méticuleux et pour avoir si souvent enrichi mes trajets de retour par nos échanges.

A Jagatjit Mohinder pour trouver toujours une solution quand les problèmes informatiques se dressent sur notre chemin.

Aux chercheurs de l'unité les docteurs Mathilde Touvier, Chantal Julia et plus particulièrement au docteur Léopold Fezeu pour ses conseils, son regard critique et ses remarques pertinentes et constructives.

À tous les participants de l'étude NutriNet-Santé, ce travail n'existerait pas sans eux....

A tous ceux de l'Hôtel-Dieu, mes co-équipiers dans mon autre vie professionnelle qui m'ont connue interne et m'ont accompagnée depuis dix ans dans mon parcours pas toujours simple. vous êtes trop nombreux pour être tous cités ici. Merci pour faire de ce lieu de soins, un hôpital à part où « travailler ensemble » garde tout son sens.

A mes parents, pour leur amour, leur soutien si concret dans la vie de tous les jours, leur fierté pour leurs enfants et petits enfants qu'ils savent si bien exprimer et qui nous portent depuis toujours.

A ma sœur Sophie, qui a accepté la lourde tâche de relire ce manuscrit et en corriger les milliers de fautes... Comme toujours, présente dans les périodes difficiles, qui heureusement ne sont pas si nombreuses dans notre vie de famille si incroyable.

A mon frère Eric, pour son enthousiasme, pour son admiration pour moi et mon travail, souvent démesurée mais si encourageante. Pour avoir accepté d'être un participant de l'étude NutriNet parce qu'il n'y avait pas assez d'hommes !

Et à ceux qui sont devenus mes frères et sœurs Christelle et Xavier, Laurent, Emilie et Nicolas merci en particulier à toute ma belle-famille si compréhensive lors de mes absences aux réunions familiales, votre soutien sans reproche a été une aide inestimable.

Par ordre d'apparition, à Clémence, Marie, Guillaume, Martin, Matthieu, Judith, Elliott, Auguste et Milo, mes neveux et nièces, pour les belles promesses que vous êtes tous.

A mes amis,

Ceux de Saint-Laurent, en particulier, Manu et Steph, Nathalie et Olivier, Laure et Cyril, Sandrine et Fredo, Nathalie et Christophe, Sandrine et Jean-Marie, Yasmina et Moulay...

Ceux de médecine, en particulier Sandrine, Nolwenn et Fred, Matthieu et Anne, Hélène et Nico, Aude et Karim,

A Olivier pour nos déjeuners si riches de tes conseils, pour cette promesse que la ville et l'hôpital puisse travailler ensemble, pour l'amitié.

A Jean-Laurent, Yossi, Nathalie, Marie, les irréductibles du GEP qui me permettent de garder une ouverture sur cette belle profession la ville.

A Fanfan et Jojo pour votre bonne humeur qui est une aide au quotidien, à Chantal pour ton ouverture d'esprit, ta grande expérience des gens que tu partages

A ma canadienne, pour cette belle rencontre, ces 6 mois pleins de surprises et d'échanges, ce disque dur qui a fidèlement transporté les 1001 versions de ce manuscrit...

Et enfin Aïala, mon amie de toujours.

A mes enfants, Grégoire, Héloïse et Antoine, mes trois merveilles. Merci de donner du sens à nos vies, d'avoir allégé mon travail de maman durant ces longs mois et tout simplement d'être exceptionnels. Et particulièrement merci à Héloïse qui du haut de ses 11 ans, a si souvent préparé un repas équilibré pour toute la famille, me permettant de vivre en accord avec les données de ce travail !

Enfin, à Christophe mon co-équipier dans la vie depuis 21 ans, merci pour toute cette patience durant ces études qui n'en finissent pas, pour ton soutien sans faille, pour toujours me pousser à aller vers ce qui me plaît et à en assumer pleinement les conséquences. Pour ton amour
« Invariable, tel un amer, qui affronte les tempêtes, Et que jamais rien n'ébranle. »

Table des matières

Liste des Tableaux	p.7
Liste des Figures	p.8
Liste des abréviations	p.10
Préambule	p.11
Publications et communications	p.12
I. Articles originaux	p.13
II. Communications orales	p.14
Etat des connaissances	p.15
I. Hypertension artérielle	p.15
I.A. Définition et épidémiologie.....	p.15
I.B. Aspects physiopathologiques.....	p.19
II. Relations entre facteurs comportementaux et pression artérielle :	p.30
II.A. Alimentation.....	p.30
II.A.1 Facteurs nutritionnels.....	p.30
II.A.2. Alimentation globale.....	p.39
II.B. Autres facteurs.....	p.46
II.B.1. Facteurs anthropométriques.....	p.46
II.B.2. Activité physique.....	p.47
II.B.3. Consommation d'alcool.....	p.49
II.C. Synthèse de l'impact individuel des mesures non médicamenteuses sur la PA.....	p.51
II.D. Effets combinés des mesures non médicamenteuses sur la PA.....	p.53
II.E. Recommandations pour la prévention et le traitement de l'hypertension artérielle.....	p.54
III. Epidémiologie nutritionnelle	p.60
III.A. Phénotypage alimentaire.....	p.62
III.A.1. Méthodes de recueil.....	p.62
III.A.2. Biais liés aux méthodes de recueil.....	p.64
III.A.3. Gold standard et validation des méthodes de recueil.....	p.65
III.B. Etude individuelle des facteurs nutritionnels et approche globale de l'alimentation....	p.66
III.B.1. Etude individuelle des facteurs nutritionnels.....	p.66
III.B.2. Etude de l'alimentation globale.....	p.66
Présentation des travaux	p.69
I. Questions posées	p.69
II. Population et méthodes : L'étude NUTRINET-SANTE	p.70
II.A. Généralités.....	p.70
II.B. Données recueillies.....	p.72
II.C. Qualité des données recueillies.....	p.77
II.C.1. Données alimentaires.....	p.77
II.C.2. Données socio-démographiques.....	p.78
II.C.3. Données anthropométriques.....	p.79
II. C.4. Données de santé.....	p.79
II.D. Traitements des données.....	p.80
II.E. Sélection des échantillons pour les différentes analyses réalisées.....	p.88
II.F. Analyses statistiques.....	p.89
II.F.1. Modèles et facteurs d'ajustements utilisés pour les analyses transversales.....	p.89
II.F.2. Modèles et facteurs d'ajustements utilisés pour les analyses prospectives.....	p.90
III. Publications : résumés et articles	p.91
III.A. Article 1.....	p.91

III.B. Article 2.....	p.103
III.C. Article 3.....	p.118
III.D. Article 4.....	p.131
Discussion et perspectives	p.160
I. Discussion des résultats	p.160
II. Considérations méthodologiques	p.174
II.A. Qualité des données recueillies	p.174
II.B. Représentativité des échantillons et généralisation des résultats.....	p.174
II.C. Causalité inverse dans les études transversales.....	p.177
II.D. Intérêt et limites du calcul de part attribuable.....	p.178
III. Conclusion, Perspectives et futures questions de recherche	p.179
Références	p.182
Annexes	p.209
Résumé	p.220

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Catégories selon le niveau de pression artérielle et définitions de l’HTA.

Tableau 2 : Diminution potentielle des décès d’origine cardiovasculaire selon la baisse tensionnelle.

Tableau 3 : Principales méta-analyses des études sur les relations entre réduction des apports en sel et pression artérielle

Tableau 4 : apports en nutriments et groupes d’aliments fournis dans les différents groupes de l’essai DASH.

Tableau 5 : Potentiels mécanismes physiopathologiques impliqués dans l’HTA chez les sujets obèses.

Tableau 6 : Sens de l’effet et niveau de preuve des différentes mesures non médicamenteuses sur la PA

Tableau 7 : Synthèse des mesures non-médicamenteuses dans les recommandations nord-américaines, canadiennes et européennes.

Tableau 8 : Mesures non-médicamenteuses dans les recommandations françaises pour la prévention de l’HTA ou la prise en charge des hypertendus.

Liste des Figures

Figure 1 : Systèmes intervenant dans la régulation de la pression artérielle

Figure 2 : Paramètres hémodynamiques inclus dans le système de Guyton simplifié

Figure 3 : Système rénine angiotensine aldostérone

Figure 4 : Système nerveux sympathique

Figure 5 : les deux temps systolique et diastolique de l'effet Windkessel.

Figure 6 : Les deux composantes de la courbe de pression artérielle.

Figure 7 : Effet de l'apport en potassium (estimé par son excrétion urinaire) sur la pression artérielle en fonction des apports en sodium.

Figure 8 : Baisses moyennes du niveau de PA associées aux différentes mesures non médicamenteuses rapportées par les méta-analyses d'essais contrôlés.

Figure 9 : Recommandations nutritionnelles françaises (PNNS) pour la prévention des maladies chroniques

Figure 10 : Thématiques de l'EREN illustrant différents aspects de la recherche en épidémiologie nutritionnelle.

Figure 11 : Page d'accueil du site de l'étude NutriNet-Santé

Figure 12 : Interface du site de l'étude NutriNet-Santé permettant d'atteindre l'aliment consommé

Figure 13 : Exemple de photographies proposées aux participants de l'étude NutriNet-Santé pour l'estimation des quantités

Figure 14 : Déroulement de l'étude de validation de la méthode d'enregistrement alimentaire utilisée dans l'étude NutriNet-Santé par des biomarqueurs.

Figure 15 : Algorithme pour la définition des cas prévalents d'HTA

Figure 16 : Algorithme pour la définition des cas incidents d'HTA

Figure 17 : comparaison des caractéristiques socio-démographiques de 122 912 participants de l'étude NutriNet-santé inclus entre 2009 et 2014 avec les données de l'INSEE de 2009 du recensement de la population Française.

Figure 18 : Comparaison des apports alimentaires entre les participants de l'étude NutriNet-Santé et les données de l'ENNS obtenues à partir d'un échantillon représentatif de la population française

Liste des abréviations

ACC: American College of Cardiology

ADH : Hormones AntiDiurétiques

AGMI : Acides Gras Mono-Insaturés

AGPI: Acides Gras Poly-Insaturés

AGS: Acides Gras Saturés

AHA: American Heart Association

AHEI: Alternate Healthy Eating Index

ASH: American Society of Hypertension

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CV: Cardiovasculaire

DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension

DGAI: Dietary Guidelines for Americans Index

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

ESH : European Society of Hypertension

FDR : Facteurs De Risque

FLAHS: French League Against Hypertension Survey

HAS : Haute Autorité de Santé

HEI: Healthy Eating Index »

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISH : International Society of Hypertension

JNC : Joint National Committee

MDS : Mediterranean Diet Score

NIR : Numéro d'Identification au Répertoire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PECH : Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension

SNA : Système Nerveux Autonome

SNIIR-AM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

SRAA : Système-Rénine Angiotensine -Aldostérone

SU.FOL.OM3 : Supplémentation en Folates et Omega-3

Préambule

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires et rénales, et l'on estime que le niveau moyen de pression artérielle des individus, et donc la prévalence de l'hypertension artérielle devraient augmenter dans toutes les régions du monde d'ici 2025.

Dans ce contexte, plusieurs mesures non médicamenteuses ou facteurs comportementaux, en particulier nutritionnels, sont largement recommandés dans les *guidelines* des sociétés savantes et dans les recommandations des organismes de Santé Publique pour améliorer le niveau de pression artérielle et prévenir ou retarder l'apparition de l'hypertension artérielle en population.

Ce travail de recherche porte sur l'étude des relations entre ces différents facteurs nutritionnels et le niveau de pression artérielle ainsi que le risque de survenue d'une hypertension artérielle dans une cohorte d'adultes français participants à l'étude NutriNet-Santé.

Après une introduction sur le contexte épidémiologique et les mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle, une première partie permettra de faire un état des connaissances sur les relations entre pression artérielle et mesures non médicamenteuses aux vues des données de la littérature ; et rappellera les principes et méthodes de la recherche en épidémiologie nutritionnelle.

Une seconde partie, permettra de détailler la méthodologie de l'étude NutriNet-Santé et de présenter les travaux de recherche réalisés pour cette thèse.

Enfin, une troisième partie sera dédiée à la discussion des résultats des travaux réalisés et à la présentation de futures questions de recherche dans la ligne directe de ce travail auxquelles nous aimerions pouvoir répondre par des travaux ultérieurs.

Publications et communications

I. Articles originaux :

I.A. Publications faisant l'objet du travail de thèse :

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-Santé Study, a French web-based cohort study. *Am J Hypertens*. 2015 Mar; 28 (3):362-71.

Lelong H, Blacher J, Menai M, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Association Between Blood Pressure and Adherence to French Dietary Guidelines. *Am J Hypertens*. 2016 Aug; 29(8):948-58.

Lelong H, Blacher J, Baudry J, Adriouch S, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Individual and Combined Effects of Dietary Factors on Risk of Incident Hypertension: Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort. *Hypertension*. 2017 Oct; 70(4):712-720.

Helene Lelong, Jacques Blacher, Julia Baudry, Solia Adriouch, Pilar Galan, Leopold Fezeu, Serge Hercberg, Emmanuelle Kesse-Guyot. Combination of Healthy Lifestyle Factors on the risk of hypertension in a large cohort of French adults. **Soumis à publication**

I.B. Autres publications sans rapport direct avec ce travail de thèse :

Adriouch S, **Lelong H**, Kesse-Guyot E, Baudry J, Lampuré 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. *Nutrients*. 2017 May 26;9(6).

Baudry J, **Lelong H**, Adriouch S, Julia C, Allès B, Hercberg S, Touvier M, Lairon D, Galan P, Kesse-Guyot E. Association between organic food consumption and metabolic syndrome: cross-sectional results from the NutriNet-Santé study. *Eur J Nutr*. 2017 Aug 2.

Menai M, Brouard B, Vegreville M, Chieh A, Schmidt N, Oppert JM, **Lelong H**, Loprinzi PD. Cross-Sectional and longitudinal associations of objectively-measured physical activity on blood pressure: evaluation in 37 countries. *Health Promot Perspect*. 2017 Sep 26;7(4):190-196.

II. Communications orales

II.A. Communications en rapport avec les travaux réalisés pour cette thèse

Lelong H, Blacher J, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Combination of healthy lifestyle factors on the risk of hypertension in a large cohort of healthy adults. **27th European Meeting On Hypertension and Cardiovascular Protection**. Milan, Juin 2017

Lelong H, Blacher J, Galan P, Hercberg S, Fezeu L, Kesse-Guyot E. Nutrition and incident hypertension in a large population of French adults: a prospective cohort study. **27th European Meeting On Hypertension and Cardiovascular Protection**. Milan, Juin 2017

Lelong H, Blacher J, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Combinaison des mesures non médicamenteuses sur le risque de survenue d'une hypertension artérielle. **36^{èmes} Journées de l'Hypertension Artérielle**. Paris, décembre 2016.

Lelong H, Blacher J, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Nutrition et incidence de l'hypertension artérielle dans une cohorte française. **36^{èmes} Journées de l'Hypertension Artérielle**. Paris, décembre 2016.

Lelong H, Blacher J, Menai M, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Association between blood pressure and adherence to French dietary guidelines. **26th European Meeting On Hypertension and Cardiovascular Protection**. Paris juin 2016.

Lelong H, Blacher J, Menai M, Galan P, Fezeu L, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Association entre niveau de pression artérielle et adhérence au Programme National Nutrition Santé. **35^{èmes} Journées de l'Hypertension Artérielle**. Paris, décembre 2015.

II.B. Communications de travaux sans rapport direct avec ce travail de thèse

Brouard B, Chieh A, **Lelong H**, Menai M. Study Of A Large Cohort Of Connected Devices Users To Assess The Association Between Walking And Blood Pressure. **25th European Meeting On Hypertension and Cardiovascular Protection**. Milan, juin 2015

Etat des connaissances

I. Hypertension artérielle

I.A. Définition et épidémiologie

- **Définition :**

Depuis 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'hypertension artérielle (HTA) par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg mesurée en consultation et persistant dans le temps (**1993 guidelines for the management of mild hypertension**). Cette définition clinique, reprise en France dans les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (**HAS 2016**), apparaît consensuelle au niveau international : « *European Society of Hypertension* » (ESH) (**Mancia et al. 2013**), « *Joint National Committee* » (JNC 7) (**Chobanian et al. 2003**) & (JNC 8) (**James et al. 2014**), « *International Society of Hypertension* » (ISH) et « *American Society of Hypertension* » (ASH) (**Weber et al. 2014**), « *American Heart Association* » (AHA) et « *American College of Cardiology* » (ACC) (**Go et al. 2014**), Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension (PECH) (**Daskalopoulou et al. 2015**) et en France

La pression artérielle (PA) est une variable clinique normalement distribuée dans la population qui correspond à la force exercée par le volume sanguin et qui est associée de manière graduelle et continue au risque cardiovasculaire et rénal. Le diagnostic d'HTA repose donc sur un seuil arbitraire de PA proposé de manière pragmatique il y a plusieurs décennies par Geoffrey Rose comme celui à partir duquel la balance bénéfice-risque est en faveur de la prise en charge de l'HTA, à savoir $\geq 140/90$ mm Hg comme suscitée. Cependant, 50% de la morbidité attribuable à un niveau de PA élevé, le serait pour des valeurs inférieures à ce seuil et les dernières données du « *Global Burden of Disease project* » rapportent qu'une PA élevée (PAS > 115 mm Hg) serait le premier contributeur de la morbi-mortalité responsable de 9,4 million de décès par an à travers le monde (**Lawes CM et al. 2006**). Les recommandations Nord-Américaines définissent d'ailleurs une PA normale $< 120/80$ mm Hg (**Chobanian et al. 2003 ; Weber et al. 2014**) et un statut de « pré-hypertension » entre 120/80 et 139/89 mm Hg ; dans les recommandations Européennes une PA $< 120/80$ mm Hg est dite « optimale », « normale » entre 120/80 et 129/84 mm Hg puis « normale haute » pour une PAS entre 130 et 139 mm Hg ou une PAD entre 85 et 89 mm Hg (**Mancia et al. 2007; Mancia et al. 2013**) (voir **tableau 1**) :

Tableau 1 : Catégories selon le niveau de pression artérielle et définitions de l'HTA. D'après Chobanian *et al.* 2003; Mancia *et al.* 2007; Blacher *et al.* 2013; Mancia *et al.* 2013; Go *et al.* 2014; James *et al.* 2014; Weber *et al.* 2014; Daskalopoulou *et al.* 2015

PAS/PAD (mm Hg) *	Société Européenne d'hypertension (ESH)	Sociétés Nord-Américaines d'hypertension
<120 / 80	Optimale	Normale
120-129 / 80-84	Normale	Pré-hypertension
130-139 / 85-89	Normale haute	
≥140 / 90	Hypertension :	Hypertension :
140-159 / 90-99	Stade 1	Stade 1
160-179 / 100-109	Stade 2	Stade 2
≥180 / 110	Stade 3	

PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique

* selon des mesures cliniques (de consultation)

- **Epidémiologie :**

On estime à plus d'un milliard le nombre de sujets hypertendus dans le monde ([Kearney et al. 2005](#)). En France, l'étude nationale nutrition santé (ENNS) conduite en 2006-2007 ([Godet- Madirrossian et al. 2008](#)) a estimé à 31% la prévalence de l'HTA des plus de 18 ans à partir d'un échantillon représentatif de la population française. L'enquête de la « French League Against Hypertension Survey » (FLAHS) 2009 ([Girerd & Comité Français De Lutte Contre L'HTA 2009](#)), rapporte des estimations similaires avec 10,8 millions de sujets hypertendus traités en France, pour une population de 66 millions d'habitants, soit 31% des plus de 35 ans et avec une augmentation de la prévalence selon les classes d'âge : soit 6% des 35-44 ans, 19% des 45-54 ans, 41% des 55-64 ans, 50% des 65-74 ans, 58% des 75 ans ou plus). De plus, l'HTA serait contrôlée dans 55% des cas et le nombre d'hypertendus non dépistés ou non traités est estimé à 4,2 millions soit 17% des plus de 35 ans.

On estime par ailleurs que le niveau de PA des individus et donc la prévalence de l'HTA devrait augmenter dans toutes les régions du monde d'ici 2025 non seulement en raison du vieillissement de la population mais également en raison de l'exposition croissante à des facteurs environnementaux et comportementaux ([Kearney et al. 2005](#)).

L'HTA est un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires et rénales, notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC), de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque et rénale, de démence, et de fibrillation atriale. On estime qu'elle serait impliquée dans 54% des AVC et 47% des cardiopathies ischémiques ([Lawes et al. 2006](#)) et il existe une relation logarithmique, par tranche d'âge, entre le risque de décès cardiovasculaire et le niveau croissant de PAS et ce à partir de 115 mmHg. Inversement, toute diminution du niveau de PAS est associée à une diminution de la morbidité et de la mortalité. Le **tableau 2** présente l'estimation de la diminution de la morbi-mortalité potentielle d'une réduction du niveau de PA ([Stamler, 1991](#)). D'autres estimations rapportent que la diminution de 10 mm Hg de PAS ou de 5 mm Hg de PAD, serait associée à une réduction de 36% du taux d'AVC, et de 25% du taux d'évènements coronaires ([Law et al. 2009](#)).

Tableau 2 : Diminution potentielle des décès cardiovasculaires selon la baisse tensionnelle. D'après Stamler, 1991.

Baisse de PAS	Décès d'origine coronaire	Décès par AVC	Décès toutes causes
- 2 mm Hg	- 4 %	- 6 %	- 3 %
- 3 mm Hg	- 5 %	- 8 %	- 4 %
- 5 mm Hg	- 9 %	- 14 %	- 7 %

PAS : Pression Artérielle Systolique ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Cependant, si toute augmentation du niveau de PA est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire d'une part, et toute diminution à une baisse de ce même risque d'autre part, les individus hypertendus traités et contrôlés ont toujours un sur-risque de maladies cardiovasculaire et rénale par rapport aux sujet normotendus ayant un niveau spontané de PA équivalent ([Hippisley-Cox et al. 2007](#)). Ce risque résiduel serait lié au caractère peu ou non réversible de certaines altérations liées à l'HTA qui se constituent parfois précocement : altérations artérielles à la fois structurelles et fonctionnelles : athérome, remodelage pariétal, rigidité, dysfonction endothéliale ; altérations dans la régulation du niveau de PA par le système nerveux autonome (SNA), ou par les systèmes neuro-humoraux ([Blacher et al. 2004](#) ; [Blacher et al. 2010](#)).

En conclusion, devant la prévalence de l'HTA, l'augmentation croissante du niveau de PA dans la population et l'existence d'un risque résiduel même chez les sujets hypertendus contrôlés, il semble évident que des stratégies de santé publiques doivent être mises en place pour diminuer le niveau de PA et/ou retarder l'apparition de l'HTA au niveau populationnel.

I.B : Aspects physiopathologiques

La pression artérielle résulte de la force exercée par le sang sur la paroi des artères, sa régulation fait intervenir de nombreux systèmes qui interagissent entre eux. Ainsi, la physiopathologie de l'HTA est complexe et implique différents mécanismes qui, seuls ou associés, vont affecter divers paramètres de régulation de la pression artérielle. S'ils ne sont pas tous parfaitement élucidés à ce jour, une représentation assez exhaustive des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'HTA, proposée par Guyton en 1972 est schématisée sur la **figure 1** illustrant sa complexité et les interactions des différents paramètres et systèmes en cause :

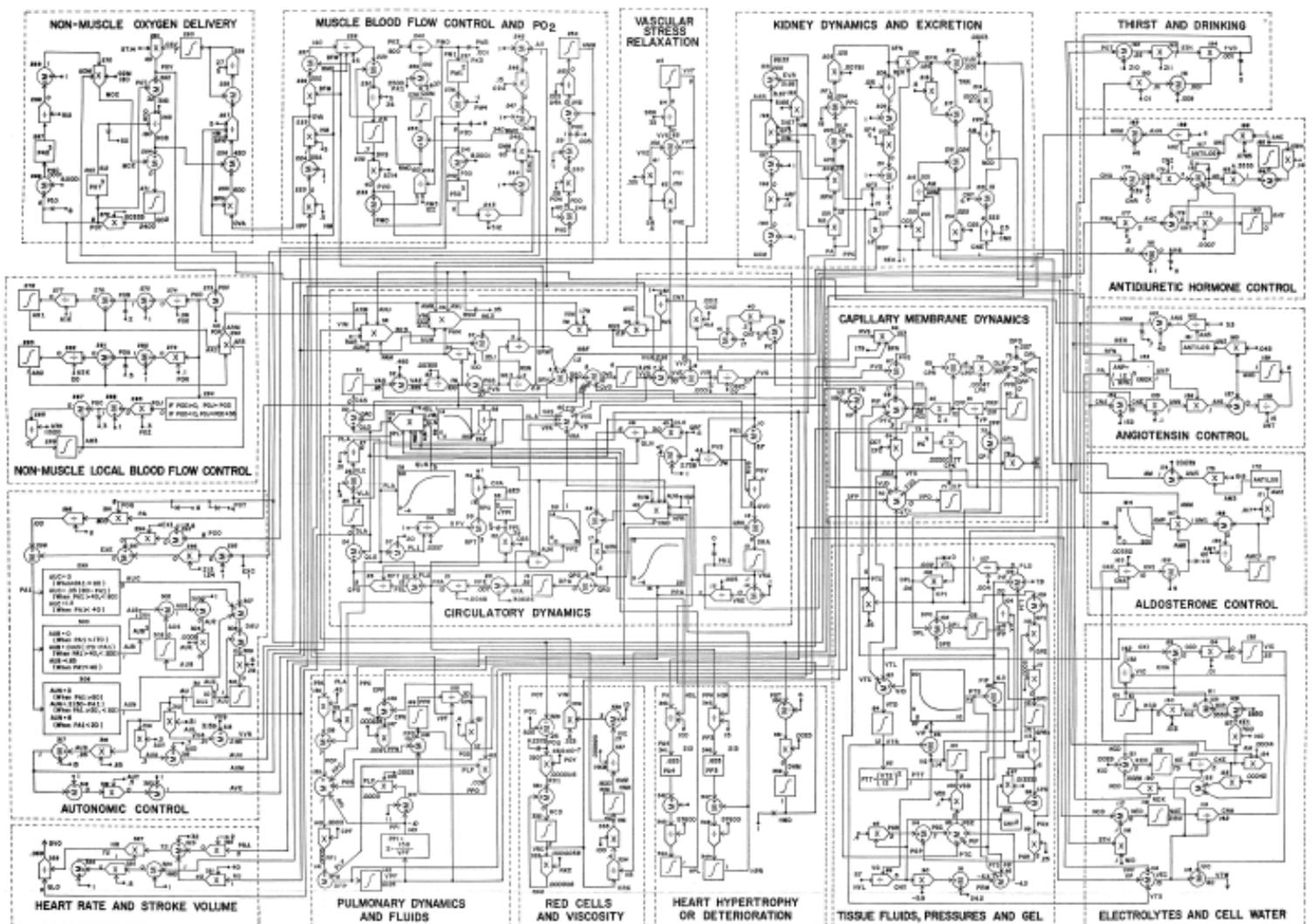


Figure 1 : Systèmes intervenant dans la régulation de la pression artérielle selon [Guyton et al. 1972](#)

Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'HTA, il est d'abord nécessaire d'explicitier plusieurs voies physiologiques de la régulation de la PA.

Selon une approche simplifiée, il est admis que les principaux paramètres d'adaptation de la PA sont :

- **le volume d'éjection systolique (VES) ;**
- **les résistances vasculaires périphériques (Rp)** qui ont une composante structurelle : rigidité des parois, viscosité sanguine et une composante dynamique : vasomotricité, recrutement capillaire, et reflexe myogénique ;
- **la fréquence cardiaque.**

Ces paramètres sont liés, ainsi la PA résulte du produit du débit cardiaque (Qc) par les résistances vasculaires périphériques (Rp). Le débit cardiaque (Qc) dépend de la fréquence cardiaque (Fc) et du volume d'éjection systolique (VES) du ventricule gauche lui-même dépendant du retour veineux, de la régulation de la volémie, de la compliance et de la contractilité du myocarde :

- $PA = Qc \times Rp$ (équation 1)
- $Qc = VES \times Fc$ (équation 2)

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'HTA peuvent :

- être **structuraux** : liés aux modifications de la paroi des vaisseaux, à la densité capillaire ;
- et/ou impliquer des **phénomènes fonctionnels** : **neuro-humoraux** (tels que le système nerveux autonome (SNA), les systèmes hormonaux dont le système-rénine angiotensine -aldostérone (SRAA)...) et/ou liés à la **fonction endothéliale**.

Mécanismes physiopathologiques fonctionnels :

- **Relation pression natriurèse :**

Le rein joue un rôle dans le maintien de l'équilibre hydrosodé de l'organisme. Selon une simplification du système décrit par Guyton ([Guyton et al. 1972](#)), le rein se comporte comme un filtre maintenant une balance sodée équilibrée pour un certain niveau de PA. L'équilibre de la balance sodée nécessite des ajustements des pressions et des volumes

Angiotensine I (décapeptide inactif) qui est transformée en Angiotensine II (octapeptide actif) par l'Enzyme de Conversion, d'origine pulmonaire. L'Angiotensine II constitue l'hormone clé du système avec des actions :

- sur la corticosurrénale, entraînant la sécrétion d'aldostérone qui augmente la réabsorption du sodium et d'eau au niveau des tubules rénaux, augmentant la volémie et au final, la pression artérielle.
- sur les vaisseaux, l'Angiotensine II entraîne une vasoconstriction périphérique augmentant la RVP et donc la pression artérielle ($PAM = DC * RVP$).
- sur le SNA, en augmentant l'activité du système nerveux sympathique (voir infra)
- sur l'hypophyse en stimulant la sécrétion d'ADH et donc en favorisant la réabsorption d'eau

Tous ces phénomènes, en augmentant la volémie et la PA, entraînent une augmentation de la perfusion glomérulaire ce qui inhibe la sécrétion de rénine (rétro-contrôle) (**figure 3**).

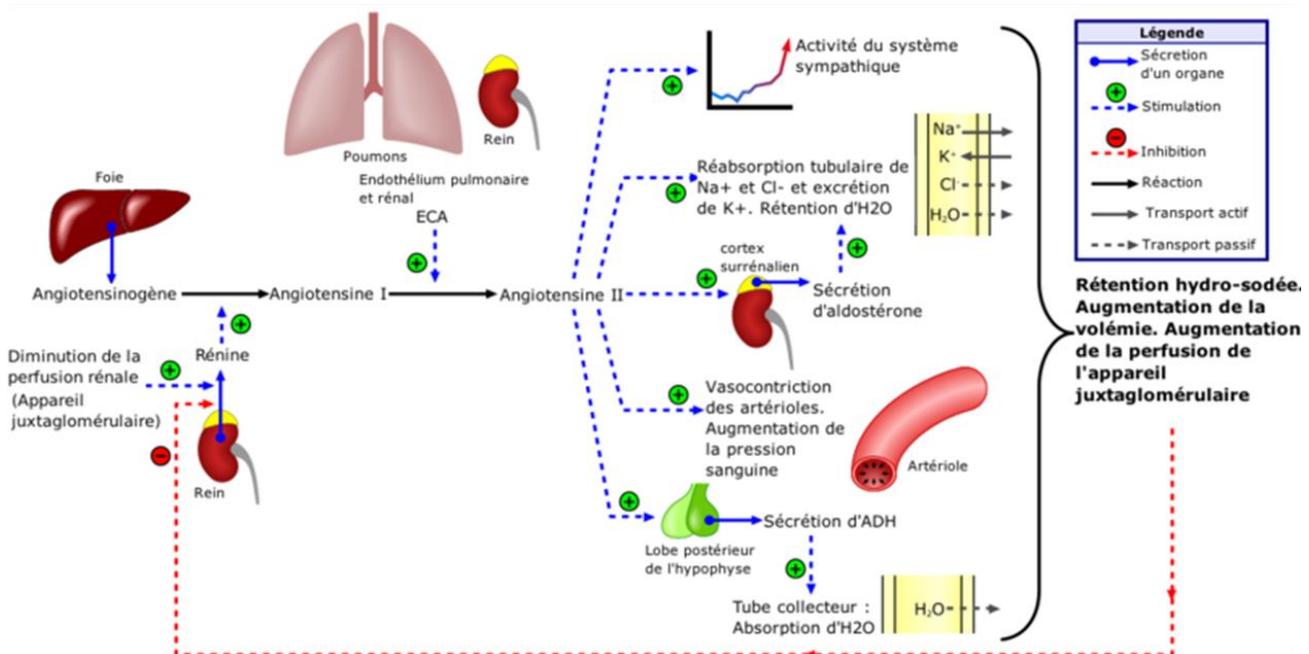


Figure 3 : le Système rénine angiotensine aldostérone

Les hormones du SRAA sont impliquées dans deux causes rares d'HTA : l'HTA réno-vasculaire et l'hyperaldostéronisme primaire (adénome de Cohn) et sont les mieux connues. Cependant, certaines données laissent à penser que le SRAA est impliqué dans bon nombre de formes d'HTA dites essentielles. En effet, chez certains hypertendus il a été retrouvé une stimulation accrue du SRAA (Hall 2003) et/ou des anomalies de régulation du SRAA (Zhang & Harris 2015). Par ailleurs, des travaux ont montré que le SRAA serait impliqué dans la survenue de l'HTA en cas de syndrome métabolique avec insulino-résistance via la production d'une part d'angiotensinogène (Manrique *et al.* 2009, Massiera *et al.* 2001) et d'autre part de facteurs entraînant l'augmentation de l'aldostéronémie par cellules adipeuses (Bastard *et al.* 2013).

➤ **Hormones antidiurétiques :**

L'ADH est un nanopeptide synthétisé au niveau de l'hypothalamus, transporté puis stocké dans la posthypophyse qui le libère dans la circulation sanguine. Elle sera augmentée en cas :

- d'hyperosmolarité du secteur vasculaire via des osmorécepteurs périphériques
- d'hypovolémie via les volorécepteurs situés au niveau de l'oreillette gauche.

Elle a une action antidiurétique (réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur) et une action vasopressive en provoquant la contraction des cellules musculaires lisses des parois vasculaires.

- **Système nerveux autonome (SNA) :**

Le SNA régule les adaptations à court terme de l'homéostasie cardiovasculaire, avec une organisation en deux pôles à la fois opposés et complémentaires, représentés par le système nerveux sympathique (SNS), et le système nerveux parasympathique (ou vague). La régulation de la PA par le SNA se fait via des barorécepteurs situés au niveau des carotides et de la crosse de l'aorte capables de détecter toute variation de pression. Les nerfs IX et X, en relation avec les barorécepteurs, envoient les informations vers le noyau du tractus solitaire qui va contrôler en aval les ganglions parasympathiques et sympathiques.

Les efférences sympathiques du SNA, agissent (**figure 4**) :

- sur les récepteurs β_1 myocardiques et ont un effet chronotrope positif sur le nœud sinusal (augmentation de la fréquence cardiaque) et un effet inotrope positif (augmentation extrinsèque de la force de contraction ventriculaire) sur le ventricule gauche
- sur les récepteurs α vasculaires entraînant une vasoconstriction périphérique ; excepté pour les vaisseaux coronaires, hépatiques, et du muscle strié squelettique comportant des récepteurs β_2 conduisant à leur vasodilatation .

Par ailleurs l'activation du SNS va agir directement sur la médullosurrénale et provoquer la libération d'adrénaline qui a des effets inotropes et chronotropes positifs sur le cœur, des effets vasoconstricteurs sur les vaisseaux systémiques (mais vasorelaxants sur les vaisseaux du cœur, du foie et des muscles), ainsi qu'un effet métabolique prédominant, favorisant la lipolyse et la glycogénolyse.

Les efférences vagues du SNA de l'appareil cardio-vasculaire agissent :

- au niveau de l'atrium et du tissu nodal myocardique et ont un effet chronotrope négatif et un effet inotrope négatif
- sur les vaisseaux des tissus érectiles avec un effet vasorelaxant

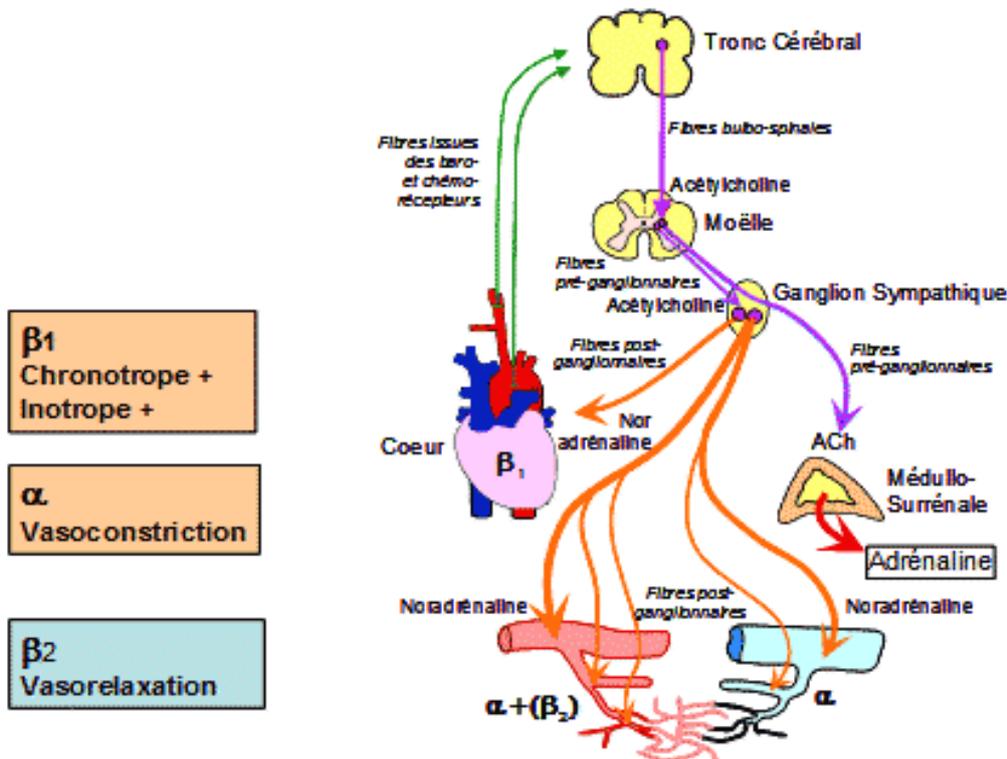


Figure 4 : système nerveux sympathique

Des travaux ont montré qu'une activité accrue du SNA sympathique était retrouvée chez les sujets atteints d'hypertension essentielle et souvent à des stades très précoces suggérant son implication dans la pathogénicité de l'HTA (Mancia *et al.* 1999). De même, il semblerait que les sujets atteints d'HTA essentielle aient une sécrétion accrue de catécholamines et présentent une hypersensibilité à ces dernières (Tank & Lee Wong 2015).

- Fonction endothéliale (locorégionale) :

La fonction endothéliale assure une régulation locorégionale de la PA qui permet d'optimiser l'adéquation entre les apports et besoins en éléments métaboliques et énergétiques par des phénomènes vaso-actifs (De Mey *et al.* 1982, Asmar 2007). De nombreux médiateurs d'origine endothéliale impliqués dans cette fonction ont été identifiés, notamment : le monoxyde d'azote (NO) et l'endothéline (Pohl *et al.* 1986). De nombreux travaux ont en effet identifié le rôle médiateur prépondérant du NO dans la régulation du tonus de la cellule musculaire lisse artérielle (Joannides *et al.* 1995). D'autres médiateurs semblent impliqués dans cette fonction : des facteurs vasodilatateurs tissulaires (bradykinine, histamine), des facteurs métaboliques (adénosine diphosphate (ADP), lactates, ions H⁺), ainsi qu'un système rénine-angiotensine local. D'un point de vue physiopathologique, il a été montré que la relaxation vasculaire endothélio-dépendante était altérée chez les hypertendus (Vanhoutte 1996).

Mécanismes physiopathologiques structurels :

- Rigidité artérielle et remodelage vasculaire :

La finalité du système cardiovasculaire est d'assurer le transport en oxygène vers les tissus, dont la perfusion doit se faire de manière continue, pour un rendement optimal. Le cœur fonctionne comme une pompe avec un débit cyclique et discontinu qui est transformé en débit périphérique continu grâce aux caractéristiques mécaniques élastiques des gros vaisseaux, appelé effet Windkessel. Ainsi, en fin de systole, une partie du volume d'éjection systolique s'accumule autour de la paroi artérielle puis est propulsée en périphérie par la rétraction de la paroi artérielle pendant la diastole (**Figure 5**).

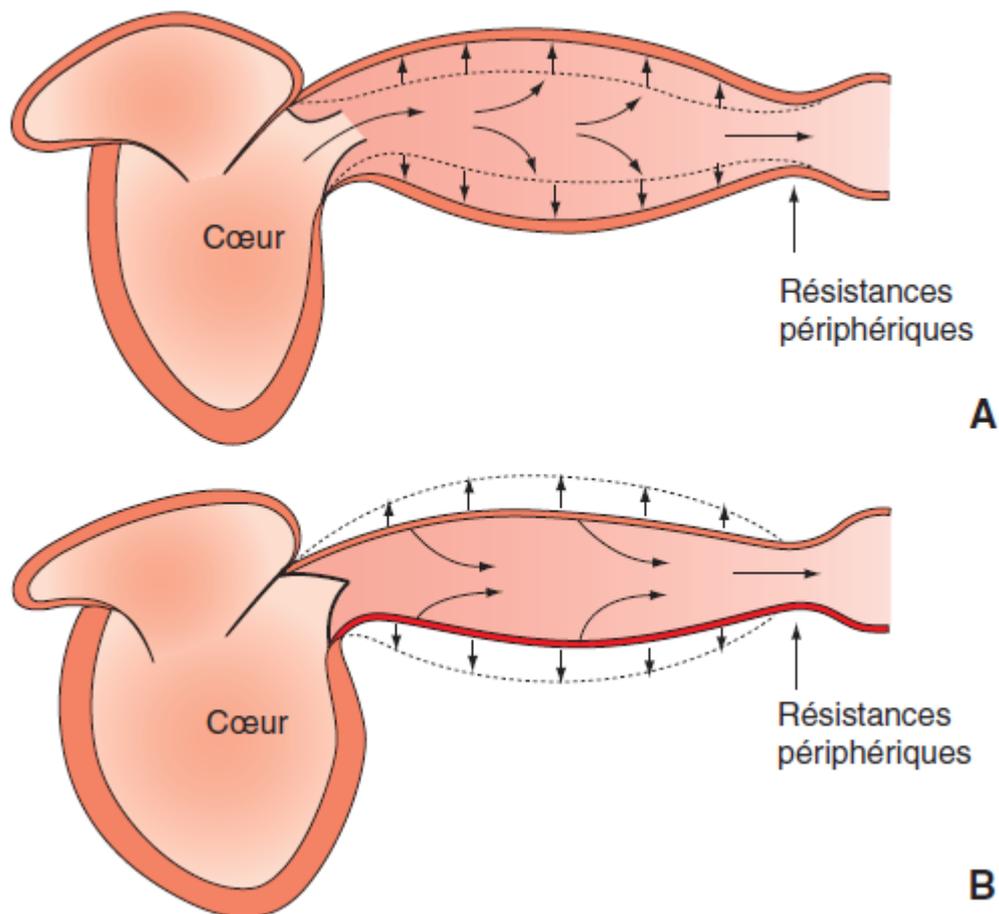


Figure 5 : les deux temps systolique et diastolique de l'effet Windkessel. D'après Westerhof & Huisman 1987 ; Safar *et al.* 2003.

Ce phénomène physiologique est altéré lorsque la paroi de l'aorte thoracique devient rigide, ce qui est une caractéristique constante du vieillissement cardiovasculaire. L'augmentation de la rigidité artérielle est progressive et prédomine dans les artères centrales (aorte thoracique et

ses principales branches). La courbe de PA résultant de cet effet à donc 2 composantes (**Figure 6**) :

- une composante continue qui dépend du débit cardiaque et des résistances périphériques (selon l'équation 1)
- une composante pulsatile qui dépend de l'élasticité des artérielles.

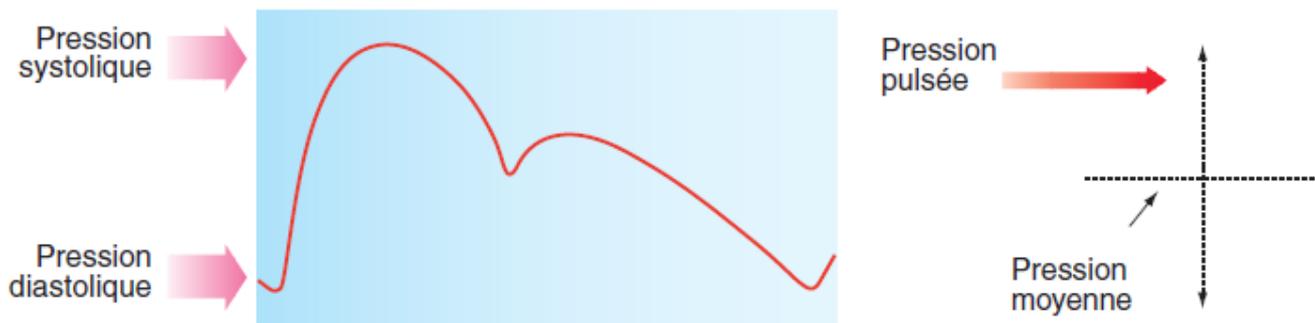


Figure 6 : Les deux composantes de la courbe de pression artérielle. D'après Blacher & Safar 2008.

Dans l'HTA, le débit cardiaque (Q_c) est en général « normal », ainsi l'augmentation de la PA est liée à l'augmentation des résistances périphériques (R_p) siégeant essentiellement dans les vaisseaux de petits calibres, les artérioles. Les modifications vasculaires qui prédominent au début du développement de la maladie, correspondent à des modifications de la paroi en termes de diamètre et d'épaisseur résultant de l'activation, la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses d'une part et du réarrangement de la matrice extracellulaire (composée essentiellement d'élastine et de collagène) d'autre part. Dans l'HTA des modifications artériolaires prédominent au début de la maladie chez les sujets jeunes, alors que ce sont des modifications des gros troncs artériels (augmentation de la rigidité aortique) qui prédominent chez le sujet âgé. Dans les deux cas, ces phénomènes sont liés à des modifications de la fonction endothéliale médiée essentiellement par le NO (**Pohl et al. 1986**) et résultant de l'augmentation des contraintes mécaniques (de tension et de cisaillement) exercées sur l'endothélium et faisant intervenir, entre autres, des mécanismes généraux avec une inflammation systémique, un stress oxydatif (**Hall 2003**).

- **Densité capillaire :**

Il a été montré que l'HTA était contemporaine d'une raréfaction capillaire ([Debbabi et al. 2006](#)). En effet, à partir de biopsies musculaires, il a été montré que la densité capillaire était moindre, et les membranes capillaires plus fines chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus ([Gliemann et al. 2015](#)). De même, la densité capillaire semble influencer le niveau tensionnel, et est corrélée au niveau de PAS ([de Jongh et al. 2004](#)). Cependant, la question de savoir si l'HTA est la cause ou la conséquence de cette raréfaction n'est pas parfaitement élucidée. En effet, les anomalies microcirculatoires semblent survenir très tôt dans la maladie hypertensive et il a été observé qu'une raréfaction capillaire était déjà présente chez des sujets normotendus mais ayant des antécédents familiaux d'HTA ([Antonios et al. 2003](#)), suggérant la raréfaction capillaire comme une des causes d'apparition de l'HTA. Cependant, il a aussi été montré que les hypertendus voyaient leur densité capillaire augmenter après mise sous traitement antihypertenseur, suggérant que la raréfaction capillaire pourrait également être une conséquence de l'élévation tensionnelle.

Développement et évolution de l'HTA :

La physiopathologie de l'HTA n'est donc pas totalement élucidée et ses modes de début sont encore pratiquement inconnus. Comme la plupart des maladies chroniques, le développement de l'HTA se fait sur plusieurs décennies. Cependant, considérant qu'un individu sur deux présente des antécédents familiaux, l'origine génétique de l'HTA est communément admise mais non parfaitement prouvée. On considère que les facteurs génétiques expliqueraient 30% de la variance du niveau de PA ([Poulter et al. 2015](#)). Il s'agit d'une hérédité polygénique où interviennent des interactions entre gènes (dont certains porteraient sur le SRAA) et facteurs comportementaux, comme le suggèrent les observations sur les migrations de populations d'une région à une autre et les changements qui accompagnent les phénomènes d'industrialisation et d'urbanisation dans une région donnée. On observe ainsi que dans les populations migrantes la prévalence de l'HTA et des maladies cardiovasculaires associées deviennent en quelques années ou quelques dizaines d'années, équivalentes à celle des populations du nouveau et non pas de l'ancien environnement. L'étude des interactions gènes-environnement pourrait permettre dans le futur d'en comprendre les mécanismes.

En conclusion, l'HTA essentielle est une maladie à développement lent liée à des facteurs génétiques, à des facteurs environnementaux et à leurs interactions. Sa physiopathologie est

complexe, non totalement élucidée et secondaire au dysfonctionnement d'un ou plusieurs paramètres de régulation de la PA.

II. Relations entre facteurs comportementaux et pression artérielle :

II.A. Alimentation

II.A.1. Facteurs nutritionnels

- **Sel :**

De nombreuses données de la littérature issues des études épidémiologiques, de migration et des essais d'intervention, montrent une corrélation étroite entre consommation de sel et pression artérielle que ce soit au niveau populationnel ou individuel.

En effet, il a été recensé une quarantaine de tribus indigènes à travers le monde vivant à l'écart de la société industrialisée. Chez ces indigènes qui consomment moins de 3g/j de sel, la PA n'augmente pas avec l'âge (**Denton 1982**). L'exemple le plus marquant est celui de la tribu des indiens Yanomamo en Amérique du Sud qui consomment moins de 0,5 g/j de sel et dont la PA moyenne chez les hommes de 50 ans est de 100/64 mmHg (**Oliver WJ et al. 1975**). Une autre étude d'observation qui a suivi la migration d'une population rurale, la tribu Luo vivant de la cueillette et de la chasse, dans laquelle la prévalence de l'HTA était très faible, a comparé l'évolution de la PA dans un groupe de la tribu qui avait migré en zone urbaine, à celui des individus qui étaient restés en zone rurale. Après un suivi de 2 années, on a observé une augmentation du niveau de PA et de l'incidence de l'HTA chez les membres ayant migré mais pas chez les autres (**Poulter et al. 1988**).

Concernant les populations industrialisées, l'étude Intersalt (**Stamler et al. 1989**), étude observationnelle transversale, qui a inclus plus de 10 000 sujets appartenant à 52 populations réparties dans 32 pays, rapporte une corrélation positive dose dépendante entre niveau de PA moyen et l'excrétion urinaire de sodium évaluée à partir d'un recueil urinaire de 24h, méthode considérée comme gold standard pour l'estimation de la consommation de sel. Sous condition d'une relation causale, les résultats d'Intersalt suggèrent qu'une diminution des apports en sodium de 100 mmol/j (correspondant à 2.3 g/j de sodium et à 5.8g/j de sel) serait associée à une diminution des pressions artérielles de -3,5 mm Hg pour la systolique et de -1,5 mm Hg pour la diastolique après ajustement sur l'âge et le sexe et de -2,2/-0,1 mm Hg après ajustement supplémentaire sur le BMI et la consommation d'alcool, suivant une courbe dose-réponse.

Au-delà des données épidémiologiques, de nombreux essais d'interventions ont montré le bénéfice d'une réduction des apports sodés. Le résumé des principales méta-analyses ayant étudié l'effet d'une réduction des apports sodés sur la PA est présenté dans le **tableau 3**. La

plus récente (HE et al. 2013) portant sur les données de 34 études (3 230 participants) d'une durée minimum de 4 semaines, rapporte qu'une réduction moyenne des apports sodés de 4,4 g/j est associée à une baisse de -4.18 mmHg de PAS et de -2.06 mmHg de PAD. Cependant, les analyses en sous-groupes montrent que la baisse tensionnelle est plus importante chez les hypertendus : - 5.39 mmHg et -2.83 mmHg respectivement pour la PAS et la PAD, que chez les sujets normotendus chez qui la baisse était de -2.42 et -1 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement.

Tableau 3 : principales méta-analyses des études sur les relations entre réduction des apports en sel et pression artérielle

Auteurs	Nb d'études (Nb de participants)	Caractéristiques des populations	Résultats principaux et conclusions des auteurs
Graudal et al.2011	167 (26 164)	Normotendus-hypertendus	Réduction de 1 à 3% du niveau de PA ;
Strazzullo et al.2009	13 (177 025)	Adultes sains	Augmentation du risque d'AVC et MCV avec les apports sodés
Dickinson et al.2006	105 (6 805)	Hypertendus	Réduction substantielle du niveau de PA
He et al.2014	32 (3230)	Normotendus-hypertendus	Effet significatif selon une relation dose effet, plus important chez les hypertendus
Hooper et al.2004	11 (3 514)	Normotendus-hypertendus	L'effet de conseils pour réduire les apports sodés sur la réduction de PA est minime à long terme
Ebrahim & Smith 1998	8 (1 561)	Normotendus-hypertendus de plus de 45 ans	Petit effet sur PA, possiblement surestimé en raison des faiblesses méthodologiques des essais
Midgley et al. 1996	56 (3 505)	Normotendus-hypertendus	Effet significatif chez les sujet âgés hypertendus ; effet minime et NS chez les sujets normotendus

Nb : nombre ; PA : pression artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; MCV : maladies cardiovasculaires

Ces données, épidémiologiques et issues d'essais, ont poussé depuis quelques décennies les politiques de Santé Publique à prôner une diminution de la consommation de sel en population dans certains pays. Cependant, l'intérêt d'une telle politique est actuellement remis en cause par les résultats d'autres études récentes. Tout d'abord, une étude réalisée dans la population de deux villes de Belgique n'a pas retrouvé de baisse significative du niveau de PA

après réduction de l'apport en sel dans une des deux villes (réduction de consommation confirmée par des recueils urinaires de 24h) ([Staessen J et al. 1988](#)), remettant en question l'efficacité d'une baisse de la consommation de sel à l'échelle populationnelle. Puis en 2011, l'étude European Project on Genes in Hypertension (EPOGH), incluant plusieurs cohortes européennes, rapporte que s'il y a bien une augmentation significative de la PA (+1,72 mm Hg pour chaque augmentation de 100 mmol/j de sodium), les individus qui consomment le moins de sel ont une augmentation importante de leur mortalité cardiovasculaire ([Stolarz-Skrzypek et al. 2011](#)).

Plus récemment les résultats de l'étude PURE ([Mente et al. 2014](#)) méta-analyse à partir des données individuelles des études conduites par Salim Yusuf, rapportent que si, comme attendu, le niveau de PA augmente avec la consommation de sel (évalué à partir d'un spot urinaire), il existe une relation inverse entre l'excrétion urinaire de sodium et la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en dessous d'un seuil de 10 à 12.5g de sel par jour, ce qui correspond à la moyenne de consommation dans la population française.

Les mécanismes physiopathologiques liant le niveau de pression artérielle et les apports en sel sont nombreux, complexes et non parfaitement élucidés. Toutefois, d'après les données expérimentales disponibles, le mécanisme principal serait lié à l'incapacité du rein à excréter de grandes quantités de sel chez les sujets hypertendus ([Meneton et al. 2005](#)). Le rôle central du rein dans la relation a été montré à travers des études expérimentales animales montrant que lorsque l'on greffe un rein venant d'un rat normotendu à un jeune rat « spontanément hypertendu » (SHR) néphrectomisé, ce dernier ne voit pas son niveau de PA augmenter. Et inversement, la greffe d'un rein venant d'un rat SHR (avant qu'il n'ait développé son HTA) à un rat normotendu, entraîne l'augmentation de la PA chez ce dernier ([Heller et al. 1993](#)). Ainsi chez les sujets génétiquement prédisposés à être hypertendus, le défaut d'excrétion de sodium par les reins entraîne une expansion volémique responsable de l'augmentation du niveau de PA.

- **Potassium et rapport sodium/potassium**

De nombreuses études épidémiologiques, conduites dans de nombreux pays à travers le monde, ont montré l'existence d'une corrélation négative entre les apports en potassium et la prévalence de l'hypertension d'une part ([Lever 1981](#), [Yamori 1981](#), [Ueshima 1981](#)) et le niveau de pression artérielle d'autre part ([Walker 1979](#), [Kihara 1984](#), [Kestebot 1980](#), [Khaw 1984](#)). L'étude internationale Intersalt ([Stamler et al. 1989](#)) a confirmé cette

corrélation à partir de recueils urinaires de 24h permettant de mesurer l'excrétion urinaire de potassium, méthode considérée comme gold standard pour l'estimation des apports en potassium. Plus récemment, les résultats de l'étude PURE ([Mente et al. 2014](#)), rapportent que le bénéfice sur la PA de l'élévation des apports en potassium, mesurés à partir de l'excrétion urinaire du potassium sur échantillons, augmente avec la diminution des apports en sodium (voir **figure7**). Ces résultats suggèrent que l'effet des apports chacun des deux électrolytes n'est pas indépendant et que le niveau de PA est plus étroitement lié au rapport sodium/potassium qu'aux apports de ces nutriments considérés individuellement.

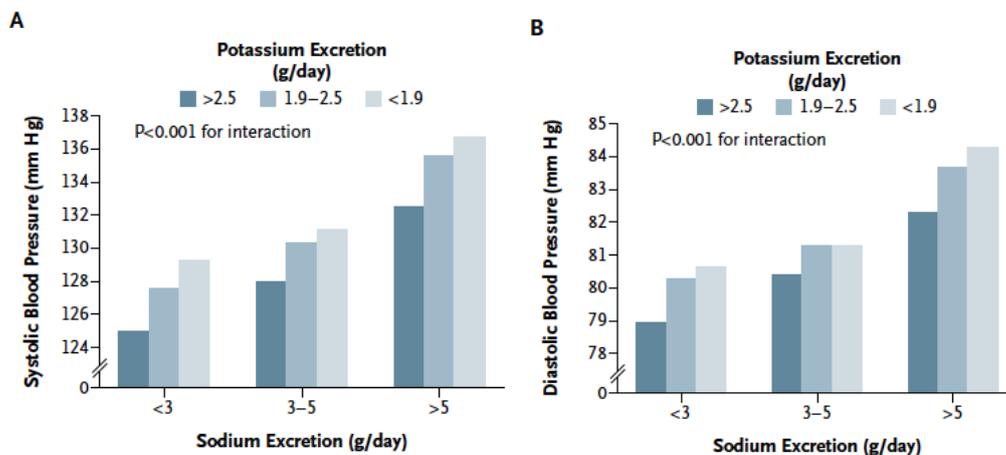


Figure 7 : Effet de l'apport en potassium (estimé par son excrétion urinaire) sur la pression artérielle en fonction des apports en sodium. D'après Mente et al. 2014.

Si les preuves épidémiologiques semblent importantes, les résultats des essais randomisés ayant testé l'effet d'une supplémentation en potassium ont des résultats discordants. Cependant, 3 méta-analyses de ces essais ([Cappuccio 1991](#), [Whelton 1997](#), [Geleijnse 2003](#)), montrent que la supplémentation en potassium était associée à une réduction de la PA, à la fois chez des normotendus et chez des hypertendus avec une baisse moyenne de la PAS et de la PAD de respectivement -4,4/-2,5 mm de Hg chez les sujets hypertendus et de -1,8/-1,à mm de Hg chez les normotendus pour chaque augmentation de 50 mmol/j d'excrétion urinaire de potassium ([Whelton et al. 1997](#)).

Les mécanismes physiopathologiques reliant l'effet des apports de potassium à la pression artérielle restent non parfaitement connus. Les études expérimentales conduites chez des rats SHR, nourris avec un régime riche en sel, montrent qu'une augmentation des apports en

potassium diminue la pression artérielle et est protectrice sur la survenue d'AVC, d'HVG et d'insuffisance rénale ([Liu 1994](#), [Tobian 1985](#)). Cependant les effets hypotensifs du potassium ne sont pas observés lorsque les apports en sel sont faibles ce qui met en évidence l'importance de l'impact de l'effet du ratio sodium/potassium sur la PA.

Les mécanismes liant apport en potassium et niveau de PA ne sont pas tous connus. La diminution des apports en potassium diminue l'excrétion urinaire de sodium ce qui comme suscité entraîne une augmentation de la PA par expansion volémique et inversement l'augmentation des apports en potassium augmente l'excrétion urinaire de sodium. D'autres mécanismes semblent être impliqués ([Krishna 1990](#)) :

- la déplétion en potassium aurait un effet direct entraînant une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, effet en parti contrebalancé par la rétention sodée ;
- la supplémentation en potassium, elle, aurait un effet hypotenseur médié par la diminution de l'action de l'angiotensine et des catécholamines ;
- la supplémentation en potassium diminue l'excrétion urinaire de calcium et de magnésium alors que la déplétion en potassium a l'effet inverse ([McCarron 1989](#) ; [Lemann et al. 1989](#))

- **Fibres :**

Les études d'observations rapportent qu'une alimentation plus riche en fibres est associée à une diminution du risque d'hypertension chez les femmes ([Witteman et al. 1989](#)) comme chez les hommes ([Ascherio et al. 1992](#)). En revanche, cette association n'est plus significative après ajustement pour des facteurs de confusion chez les femmes alors qu'elle l'est toujours chez les hommes. L'étude transversale ENNS a montré sur un échantillon représentatif de la population française qu'un régime plus riche en fibres était associé à un niveau de PAS plus bas chez les individus normotendus ([Vernay et al. 2012](#)). Par ailleurs, une méta-analyse de plusieurs essais randomisés ([Whelton et al. 2005](#)), rapporte un niveau de pression artérielle significativement diminué par une augmentation des apports en fibres chez les sujets hypertendus ; chez les normotendus, l'effet rapporté est moins important et non significatif. Ce potentiel effet bénéfique des fibres sur la PA et la survenue d'HTA impliquerait entre autre leur capacité d'augmenter la sensibilité à l'insuline ([Bessesen 2001](#)) et un effet direct sur la fonction endothéliale ([Cleland et al. 1998](#)). Cependant il est difficile d'affirmer un rôle protecteur indépendant des fibres alimentaires dans la mesure où ces

dernières améliorent l'absorption intestinale d'autres minéraux comme le magnésium, souvent présent dans les aliments riches en fibres ([Coudray et al. 2003](#), [Greger 1999](#)).

- **Magnésium :**

L'effet protecteur du magnésium sur la PA et la survenue d'HTA reste controversé. En effet, si les études d'observation rapportent une réduction du niveau de PA ([van Leer et al. 1995](#)) un risque diminué d'HTA avec l'augmentation des apports en magnésium ([Ascherio et al. 1996](#), [Joffres et al. 1987](#)), les résultats des essais d'intervention sont discordants. Les résultats d'une récente méta-analyse des essais d'interventions ayant étudié l'effet d'une supplémentation en magnésium sur le niveau de PA conclut à des résultats non probants ([Kass et al. 2012](#)). Cependant, le modeste résultat de ces études d'intervention pourrait s'expliquer par l'effet non indépendant ou peut-être synergique du magnésium et des fibres alimentaires sur la PA. En effet, contrairement aux suppléments alimentaires utilisés pour les essais d'intervention, les aliments riches en magnésium sont généralement également riches en fibres, qui comme cité précédemment, pourraient favoriser l'absorption intestinale du minéral. L'hypothèse d'un effet synergique du magnésium avec d'autres nutriments est également soutenue par l'efficacité du régime « DASH » pour Dietary Approach to Stop Hypertension (voir paragraphe en question) particulièrement riche en magnésium.

- **Calcium :**

Bien que les études d'observations retrouvent une association négative entre les apports alimentaires en calcium et le niveau de pression artérielle ([van Leer et al. 1995](#), [Ascherio et al. 1992](#)), les données prospectives sur le risque de survenue d'une HTA ne sont pas toutes concluantes quant à une association négative entre apports en calcium et le risque de survenue d'une HTA ([Ascherio et al. 1992](#), [Wang et al. 2008](#), [Ionso et al. 2005](#), [Witteman et al. 1989](#)). Certaines données provenant des mêmes cohortes : la Nurses Health Study d'une part ([Witteman et al. 1989](#) vs [Ascherio et al. 1996](#)) et la « National Health and Nutrition Examination Survey » NHANES d'autre part ([McCarron et al. 1984](#), vs [Sempos et al. 1986](#), et [Harlan et al. 1984](#)) mais sur des durées de suivi différentes, rapportent des résultats discordants. En France, les données de l'ENNS ne rapportaient pas d'association significative entre niveau de PA et apports en calcium ([Vernay et al. 2012](#)). Concernant les essais randomisés évaluant l'effet d'une supplémentation en calcium sur le niveau de PA, les

résultats sont également discordants. Deux méta-analyses ([Allender et al. 1996](#), [van Mierlo et al. 2006](#)) retrouvent un effet modeste significatif sur la PAS uniquement et seulement chez les sujets hypertendus. Divers mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer un effet du calcium sur la PA : une modulation du taux de calcium intra-cellulaire jouant sur la contraction des cellules musculaires lisses, une augmentation de la natriurèse et une modulation du SNS ([Hatton & McCarron 1994](#)). Cependant, comme pour le magnésium, les relations entre PA et apports en calcium sont complexes et difficiles à isoler de par leurs interactions avec les autres nutriments présent dans les mêmes aliments et de l'alimentation globale. Par exemple, les résultats d'une étude expérimentale suggèrent que l'effet hypertensif d'un régime hypersodé serait atténué par des apports plus importants en calcium ([Saito et al. 1989](#)).

- **Lipides**

La relation entre lipides et pression artérielle et plus largement, maladies cardiovasculaires, dépend plus de la qualité des apports en lipides que de la quantité totale de lipides dans l'alimentation ([Frisoli et al. 2011](#)). En effet, les apports en lipides comprennent les apports en acides gras saturés (AGS), les apports en acides gras poly-insaturés (AGPI) : oméga3 et oméga6, présents dans les poissons gras, et les apports en acides gras mono-insaturés (AGMI), présents dans les huiles d'olives et de colza. La plupart des études d'observations transversales ne rapportent pas de relation entre le niveau de PA et la quantité totale de lipide par jour, mais une association significative lorsque l'on considère le ratio acide gras saturés/acides gras mono ou poly-insaturé ([Grimsgaard et al. 1998](#) ; [Zheng et al. 1999](#); [Miettinen et al. 1982](#); [Miura et al. 2008](#)). A noter qu'une étude prospective réalisée à partir d'un échantillon de population française ([Dauchet et al. 2007](#)), n'a pas rapporté de relation significative entre apports lipidiques (sur le plan qualitatif) et évolution du niveau de PA. Concernant les études interventionnelles, l'essai Omniheart ([Appel et al. 2005](#)) a montré qu'un régime enrichi en lipides (comprenant majoritairement des acides gras mono-insaturés), au détriment des apports glucidiques, pouvait réduire la PAS de 2.9 mm Hg. Ce qui a été par la suite confirmé par une méta-analyse ([Schwingshackl et al. 2011](#)) regroupant 9 essais ayant examiné l'effet d'un régime enrichi en acides gras mono-insaturés, et rapportant une diminution moyenne de -2.26/-1.15 mm Hg pour la PAS et la PAD respectivement chez les participants ayant un régime riche en AG mono-insaturés. D'autres essais ayant étudié l'effet d'une supplémentation en oméga3 sur le niveau de pression artérielle, donnent des résultats

plus controversés : en effet, la méta-analyse la plus récente, rapporte un effet significatif bénéfique chez les patients hypertendus mais pas d'effet chez les normotendus ([Campbell et al. 2013](#)) ; d'autre part l'effet semble très dépendant de la dose. Une méta-analyse de 2004 du groupe Cochrane, conclue également que si l'alimentation riche en oméga3 reste à promouvoir, il n'y a pas de preuve solide qu'une supplémentation en oméga3 autre que diététique soit protectrice quant aux maladies cardiovasculaires, et de plus une telle supplémentation n'est pas dénuée d'effets indésirables (digestifs) aux doses considérées comme potentiellement bénéfiques ([Hooper et al. 2004](#)). En France, une analyse ancillaire de l'étude SU.FOL.OM3 (Supplémentation en Folates et Omega-3), essai contrôlé randomisé qui a testé l'impact d'une supplémentation en oméga3 (et/ou vitamines du groupe B) chez des sujets ayant un antécédant de maladie cardiovasculaire ([Galan et al. 2010](#)), n'a rapporté aucun effet significatif sur le niveau de PA dans le groupe supplémenté après 5 ans ([Szabo et al. 2012](#)).

Les mécanismes par lesquels les acides gras pourraient influencer sur la PA ne sont pas clairement établis. En effet, si les données épidémiologiques suggèrent un effet adverse des AGS et un effet bénéfique des AGPI et AGMI, les données expérimentales ne sont pas concluantes. Les hypothèses les plus probables portent sur les AGMI qui pourraient d'une part augmenter l'excrétion de sel (et d'eau) par une voie impliquant les prostaglandines et d'autre part augmenter la vasorelaxation en inhibant le thromboxane ([Hall 2009](#)).

- **Protéines**

Il est encore difficile de parfaitement conclure sur l'effet des apports alimentaires en protéines sur la pression artérielle. En effet, les données de la littérature apportent des résultats divergeants selon leur type d'étude (observationnelles transversales, prospectives ou essais randomisés) et la méthode d'estimation des apports en protéines : enquêtes alimentaires versus dosages de biomarqueurs dans les études observationnelles. En fait, il est difficile de conclure sur « l'effet des protéines totales » car l'effet des protéines sur la PA semble dépendre d'une part de l'origine alimentaire des protéines (végétale, animale, liée à des aliments spécifiques contenant d'autres micronutriments ayant un effet sur la PA : légumineuses, soja, oléagineux...) et d'autre part du type de macronutriment substitué par les protéines dans les essais d'intervention. Une revue de 2010 ([Altorf-van der Kuil et al. 2010](#)) reprenant les résultats de 28 études observationnelles (15 pour lesquelles l'estimation des apports alimentaires en protéines reposait sur des enquêtes alimentaires et 13 pour lesquelles

il reposait sur le dosage des biomarqueurs) et 20 essais randomisés, conclue finalement à un probable effet bénéfique mais modéré des apports protéiques totaux sur la PA. En effet, les études observationnelles transversales dans lesquelles l'apport total en protéine est estimé à partir d'enquêtes alimentaires ne montrent soit pas d'association, soit une association bénéfique de petite amplitude entre apports protéiques et PAS ([Garcia-Palmieri et al. 1984](#), [Havlik et al. 1990](#), [He et al. 1995](#), [Masala et al. 2008](#), [Pellum et al. 1983](#), [Reed et al. 1985](#), [Stamler et al. 1996](#)), et 3 études prospectives reposant sur des enquêtes alimentaires ne sont pas concluantes ([Stamler et al. 2002](#), [Liu et al. 1996](#), [Alonso et al. 2006](#)).

L'analyse transversale entre apports protéiques estimés à partir de biomarqueurs, i.e. de l'excrétion de l'azote urinaire sur recueil de 24h et le niveau de PA dans deux grandes études menées dans plusieurs pays rapportent :

- une relation inverse mais non significative dans l'étude Intermap ([Elliott et al. 2006](#))
- une relation inverse significative de petite amplitude dans l'étude Intersalt ([Stamler et al. 1996](#)).

L'excrétion de l'azote urinaire par 24h a été validée comme biomarqueur fiable de l'apport total en protéines mais présente quelques limites :

- il a été retrouvé que le coefficient de corrélation entre apport réel et excrétion urinaire pouvait varier de 0.4 à 0.8 ([Bingham 2003](#))
- cette méthode ne tient pas compte de l'origine des protéines. L'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine a été proposée et utilisée dans certaines études ([Marliss et al. 1979](#)) pour estimer les apports en protéines animales, mais c'est un marqueur peu fiable car provenant du catabolisme musculaire, son excrétion peut être augmentée en cas de jeûne ou d'exercice physique et il n'existe pas de biomarqueur fiable pouvant estimer spécifiquement l'apport en protéines végétales.

Concernant les essais d'interventions les auteurs d'une méta-analyse de 40 essais ayant évalué l'association entre un **régime** riche en protéines par rapport à un régime riche en glucide et le niveau de PA, rapportent un effet significatif bénéfique d'un régime plus riche en protéines avec une baisse moyenne du niveau de PA de -1.76/-1.15 mm Hg pour la PAS et la PAD respectivement ([Rebholz 2012](#)). Cependant, dans la plupart des essais inclus, la charge calorique différait dans les différents groupes ce qui peut avoir un effet sur le niveau de PA. Finalement le seul essai d'importance est l'étude OmniHeart study qui a rapporté, à apports caloriques constants, un effet bénéfique d'un régime riche en protéine ou d'un régime riche en

acides gras mono-insaturés par rapport à un régime riche en glucides. Là encore, il est difficile de conclure si l'effet bénéfique tient à l'augmentation des apports en protéines et en acides gras mono-insaturés ou à une baisse des apports en glucides ([Appel et al. 2005](#)).

Enfin, si on considère l'effet des protéines selon leur origine, les données observationnelles transversales sur le niveau de PA ou prospectives sur le risque d'HTA ([Stamler et al. 2002](#), [Alonso et al. 2006](#), [Wang et al. 2008](#)) sont concordantes sur un effet bénéfique des protéines végétales. Et inversement, une récente étude regroupant les données de 3 cohortes prospectives ([Borgi et al. 2015](#)) a montré une relation positive significative entre la consommation de protéines animales quelle qu'en soit l'origine (viandes rouges, volailles mais aussi poissons) et le risque de survenue d'une HTA. Cette étude pose en plus la question des relations entre protéines et PA selon le mode de cuisson des aliments, introduisant ainsi un potentiel paramètre supplémentaire à prendre en considération.

Les explications physiopathologiques d'un effet bénéfique des protéines sur le niveau de PA reposent sur l'effet hypotenseur potentiel de certains acides aminés : cystéine, glutamate, arginine, leucine, taurine, et tryptophane qui augmenteraient la libération de NO (en particulier la L-arginine) et auraient un effet direct sur le SRAA ([Vasdev & Stuckless 2010](#), [Dong et al. 2011](#)).

II.A.2. Alimentation globale

- **Le régime DASH :**

L'essai DASH pour *Dietary Approach to Stop Hypertension* s'est déroulé à la fin des années 90, époque à laquelle les mesures non médicamenteuses recommandées pour améliorer le niveau de PA se limitaient au contrôle du poids, à la réduction de la consommation de sel et d'alcool et possiblement (avec un niveau de preuve faible) l'augmentation de la consommation de potassium par une alimentation riche en fruits et légumes essentiellement. ([Appel et al. 1997](#)) Les raisons qui ont poussées les investigateurs à mener l'essai DASH, étaient basées sur la discordance entre les données observationnelles qui retrouvaient que l'augmentation de la consommation d'autres nutriments tels que le magnésium, le calcium, les protéines et les fibres était bénéfique sur la PA, et les résultats des essais d'intervention qui avaient testé l'effet de ces nutriments, le plus souvent à travers une supplémentation par des

compléments alimentaires qui étaient inconsistants sur la réduction du niveau de PA. Pour les investigateurs, les hypothèses pouvant expliquer ces discordances étaient que :

- L'effet individuel sur le niveau de PA d'un nutriment considéré isolément pouvait être trop faible pour être détecté dans un essai thérapeutique.
- La consommation simultanée de ces nutriments ayant de petits effets pour réduire la PA, pourrait être détectable à travers un effet cumulatif.
- L'effet hypotenseur pouvait venir d'autres nutriments que ceux testés dans les essais et présents dans les mêmes aliments.
- Les nutriments apportés par des compléments alimentaires pouvaient ne pas avoir les mêmes effets que les nutriments issus de l'alimentation pour des raisons d'interaction avec d'autres nutriments et/ou pour des raisons de biodisponibilité.

L'essai a inclus 459 sujets hypertendus et pré-hypertendus mais non traités par des antihypertenseurs, qui ont été randomisés dans 3 groupes :

- Un groupe contrôle qui avait un régime typique de la population américaine
- Un groupe ayant un régime enrichi en fruits et légumes, dans lequel les quantités en potassium, sodium et magnésium étaient élevées (correspondant au 75^e percentile des consommations de la population américaine). Ce régime ne différait du groupe contrôle que par sa richesse en fruits et légumes et par une moindre consommation de sucreries et snacks.
- Un groupe ayant le régime DASH enrichi en fruits et légumes, et produits laitiers non gras et réduits en graisses totales, saturées et cholestérol

Les trois régimes avaient la même teneur en sodium alimentaire et fournissait un apport énergétique équivalent aux apports habituels de chaque participant afin de maintenir un poids stable pendant l'essai (4 niveaux d'apports énergétiques étaient disponibles : 1600, 2100, 2600, and 3100 kcal/j). Les participants ont reçu le régime du groupe dans lequel ils avaient été randomisés pendant 8 semaines.

Le tableau 4 rapporte les objectifs d'apports en nutriments et aliments de chaque régime ainsi que l'analyse nutritionnelle des régimes effectivement fournis.

En **annexe 1**, se trouvent les détails des groupes et sous-groupes alimentaires fournis dans chacun des 3 régimes.

Tableau 4 : apports en nutriments et groupes d'aliments fournis dans les différents groupes de l'essai DASH. D'après Appel *et al.* 1997

	Régime contrôle		Régime fruits et légumes		Régime DASH	
	cible	Analyse du menu	cible	Analyse du menu	cible	Analyse du menu
Nutriments						
Lipides *	37	35.7	37	35.7	27	25.6
AGS	16	14.1	16	12.7	6	7.0
AGM	13	12.4	13	13.9	13	9.9
AGP	8	6.2	8	7.3	8	6.8
Glucides*	48	50.5	48	49.2	55	56.5
Protéines*	15	13.8	15	15.1	18	17.9
Cholestérol (mg/j)	300	233	300	184	150	151
Fibres (g/j)	9	NA	31	NA	31	NA
Potassium (mg/j)	1700	1752	4700	4101	4700	4415
Magnésium (mg/j)	165	176	500	423	500	480
Calcium (mg/j)	450		450		1240	
Sodium (mg/j)	3000	3028	3000	2816	3000	2859
Groupes alimentaires (nb de portions/j)						
Fruits et jus de fruits	1.6		5.2		5.2	
Légumes	2.0		3.3		4.4	
Céréales	8.2		6.9		7.5	
Produits laitiers non gras	0.1		0.0		2.0	
Produit laitiers « gras »	0.4		0.3		0.7	
Oléagineux et légumineuse	0.0		0.6		0.7	
Viandes rouges et transformées	1.5		1.8		0.5	
Volailles	0.8		0.4		0.6	
Poissons	0.2		0.3		0.5	
Graisses-huiles	5.8		5.3		2.5	
En-cas et sucreries	4.1		1.4		0.7	

*% des apports énergétiques totaux

Code couleur : comparaison des 3 groupes pour chacun des nutriments ou aliments :

■ apports optimaux ■ apports intermédiaires ■ apports médiocres

AGS : acides gras saturés, AGM : acides gras mono-insaturés AGP : acides gras poly- insaturés

Les résultats de l'essai DASH, après 8 semaines, sont les suivants :

- la baisse de PA des participants du groupe régime DASH était de -5.5/-3 mmHg (respectivement pour la PAS (p<0.001) et pour la PAD (p<0.001)) par rapport à celle des participants du groupe contrôle et de -2.7/-1.9 mm Hg (respectivement pour la PAS (p=0.001) et pour la PAD (p=0.002)) par rapport à celle du groupe « régime riche en fruits et légumes ».

- la baisse de PA des participants du groupe « régime riche en fruits et légumes » était de -2.8/-1.1 mmHg (respectivement pour la PAS ($p < 0.001$) et pour la PAD ($p = 0.07$)) par rapport à celle des participants du groupe contrôle.

L'effet sur la baisse de PA apparaissait dès la deuxième semaine et se maintenait dans le temps pendant la durée de l'essai. Par ailleurs la réduction de PA concernait aussi bien les hypertendus que les normotendus, les hommes que les femmes, les sujet jeunes que les sujets âgés, mais avec un effet plus important chez les sujets afro-américains et chez les hypertendus chez qui la baisse de PA obtenu par le régime DASH était équivalent à l'effet d'une monothérapie antihypertensive.

Cet essai est donc fondamental car il place l'alimentation globale, au-delà d'une unique augmentation de la ration en fruits et légumes, comme probable déterminant majeur du niveau de PA au même titre que la consommation de sel, le poids ou la consommation d'alcool à l'époque considérés comme les seules mesures non médicamenteuses efficaces sur le niveau de PA.

Plusieurs études expérimentales ont également étudié les potentiels mécanismes sous-jacents à l'effet hypotenseur du régime DASH, suggérant :

- un potentiel effet natriurétique du régime ([Akita S et al. 2003](#))
- un potentiel effet sur la fonction endothéliale médiée par une meilleure biodisponibilité du NO ([Lin PH et al. 2012](#))

De nombreux autres effets liés aux différents nutriments du régime DASH jouent probablement un rôle avec des effets cumulatifs et/ou synergiques et restent à étudier.

Par la suite, l'effet bénéfique hypotenseur du régime DASH a été confirmé dans d'autres essais randomisés conduits dans différentes populations. Une méta-analyses récente, ayant inclus 17 essais, rapporte un effet hypotenseur moyen du régime DASH de -6.74/-3.59 mmHg de PAS et de PAD respectivement ([Saneei et al. 2014](#)) avec cependant une grande hétérogénéité des études liée à la composition exacte des régimes, le statut hypertensif ou non des sujets, une perte de poids associée ou non au régime et la durée des essais. Finalement les analyses en sous-groupes, confirment un effet du régime DASH indépendant d'une perte de poids et de la consommation de sodium. Comme dans l'étude princeps, l'effet du régime DASH est plus important chez les hypertendus (baisse moyenne de -6.82/-3.59 mmHg de PAS et de PAD respectivement) que chez les normotendus (-2.44/-1.69 mmHg de PAS et de PAD respectivement).

- **Autres régimes : régimes Méditerranéen et Nordique**

D'autres régimes alimentaires tels que le régime méditerranéen et le régime nordique, ont montré un effet bénéfique sur le niveau de PA à travers des essais randomisés et des études épidémiologiques. Le « régime nordique », riche en céréales complètes, huile de colza, fruits en particulier fruits rouges et fruits noirs (baies), légumes, poissons gras, oléagineux et produits laitiers non gras, a montré dans plusieurs essais contrôlés un effet hypotenseurs chez des sujet obèses et/ou ayant un syndrome métabolique ([Adamsson et al. 2011](#), [Brader et al. 2014](#), [Poulsen et al. 2014](#)) :

- un essai ayant comparé l'effet d'un « régime nordique » versus un régime représentatif de l'alimentation au Danemark a rapporté une baisse moyenne de PA, indépendante d'une perte de poids de -5.1/-3.2 mmHg respectivement pour la PAS et la PAD, après 26 semaines, dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle ([Poulsen et al. 2014](#)).
- un autre essai a également rapporté un effet hypotenseur du régime dans une population d'individus ayant un syndrome métabolique mais dépendant de la perte de poids ([Adamsson et al. 2011](#))

Le régime Méditerranéen est très proche du régime DASH mais est en général plus riche en graisses (représentant environ 40% des apports énergétiques) et principalement en acides gras mono-insaturés provenant de l'huile d'olive et des oléagineux. Par ailleurs le régime méditerranéen prône la consommation quotidienne d'une petite quantité de vin ([Willett et al. 1995](#)). L'effet bénéfique d'un régime type méditerranéen sur le niveau de PA a été démontré par une analyse ancillaire de l'essai « Prevención con Dieta Mediterránea » ou Predimed ([Martinez-Gonzalez MA et al. 2012](#)) qui a montré après 4 ans une baisse significativement plus importante du niveau de PA chez des participants à haut risque cardiovasculaire recevant de l'huile d'olive ou des oléagineux associés à des conseils diététiques afin d'avoir une alimentation type régime Méditerranéen, par rapports aux participants du groupe contrôle qui bénéficiaient de conseils pour suivre un régime pauvre en graisses ([Toledo et al. 2013](#)) . Par ailleurs une méta-analyse d'essais ayant étudié l'effet de ce régime sur le syndrome métabolique, est en faveur d'un effet protecteur sur la PA mais les essais ont porté sur des périodes assez courtes et ayant inclus peu de participants ([Kastorini et al. 2011](#)).

Le résultat négatif d'un essai ayant testé l'effet d'un régime méditerranéen sur la PA dans une population nordique (Due *et al.* 2008) introduit l'hypothèse que les changements alimentaires prônés dans des recommandations nutritionnelles doivent tenir compte des habitudes alimentaires des populations concernées que ce soit pour des raisons culturelles avec la difficulté à adhérer à des aliments et régimes inhabituels (Nielsen *et al.* 2008) ou pour des raisons d'interactions gènes - environnement qui pourraient différer selon les populations.

Finalement, plusieurs régimes "sains" sont associés à une amélioration du niveau de PA. Ces régimes ont beaucoup de similarités, notamment une richesse en fruits et légumes, en oléagineux et en céréales complètes et une diminution des apports en viandes rouges et transformées et en graisses saturées. Une méta-analyse récente regroupant 17 essais contrôlés ayant testé l'effet des régimes DASH, Nordique et Méditerranéen montre qu'une alimentation globale saine est associée à une diminution moyenne de 4.26 mm Hg de PAS et 2.38 mm Hg de PAD par rapport aux alimentations habituelles des populations dans lesquelles ils ont été testés (Ndanuko *et al.* 2016).

Essais d'intervention et études épidémiologiques:

Il est important de noter que les résultats des études épidémiologiques qui ont par la suite étudié la relation entre l'adhérence à ces différents régimes et le niveau de PA ou le risque de survenue d'HTA en population, ne sont pas tous concordants. En effet, alors qu'une étude prospective menée dans une population de femmes aux Etats-Unis n'a pas retrouvé d'association à long terme entre l'adhérence à une alimentation type DASH, et la survenue d'une HTA ou la mortalité cardiovasculaire (Folsom *et al.* 2007); l'association a été retrouvée dans la cohorte de la Nurses Health Study également réalisée dans une population de femmes aux Etats-Unis (Forman *et al.* 2009). En Europe, le bénéfice de l'adhérence à un régime DASH sur le niveau de PA ou le risque de développer une HTA, a été rapporté dans plusieurs études épidémiologiques (Schulze *et al.* 2003, Harrington *et al.* 2013) dont une menée dans une population d'adultes français (Dauchet *et al.* 2007). De façon surprenante, dans une étude menée en Espagne, seule l'adhérence au régime DASH et non l'adhérence à un régime méditerranéen a été retrouvée associée à une diminution du risque de survenue d'HTA (Toledo *et al.* 2010).

En conclusion : les apports en sel puis en potassium ont longtemps été considérés comme les déterminants alimentaires majeurs du niveau de PA. Les données plus récentes suggèrent que le rapport de consommation des deux nutriments a un impact supérieur sur la PA.

Plusieurs autres nutriments semblent avoir un effet sur la PA d'après les données épidémiologiques mais cet effet n'a pas été confirmé par des essais d'interventions qui ont cependant largement utilisé des suppléments alimentaires plutôt qu'une source alimentaire de ces nutriments.

Les études qui se sont intéressées à l'effet d'une alimentation globale saine telles que le régime DASH ou le régime Méditerranéen, retrouvent un effet sur la PA plus important que celui de n'importe quel nutriment considéré individuellement et sont en faveur d'un effet synergique des nutriments consommés de façon concomitante.

Les régimes « sains » associés à une amélioration du niveau de PA associent une alimentation riche en fruits et légumes, en oléagineux, en céréales complètes et pauvre en graisses saturées et viandes rouges.

L'effet en termes de réduction de PA d'une alimentation globale saine est plus important chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus. Si les résultats des essais contrôlés randomisés concordent sur cet effet hypotenseur, les données épidémiologiques d'observation ont des résultats plus divergents. Cette différence d'effet peut s'expliquer entre autres par :

- des différences culturelles limitant l'adhérence à certains régimes prônant des habitudes alimentaires de régions différentes,
- des interactions gènes-environnement (et dans le cas précis alimentation) différentes selon les populations
- la difficulté à maintenir des comportements alimentaires particuliers dans « la vie réelle »

III.B. Autres facteurs :

II.B.1. Facteurs anthropométriques : poids et indice de masse corporelle (IMC)

Les données de la littérature montrent que la prévalence de l'HTA est plus importante chez les patients obèses et en surpoids ([Jordan et al. 2007](#)), donnée confirmée en ce qui concerne la population française par l'enquête nationale nutrition santé ENNS ([Czernichow et al. 2012](#)). De nombreux essais randomisés ont montré que la perte de poids était associée à une diminution de la PA, et que chaque perte de 1 kg s'accompagnait d'une réduction de la PAS et de la PAD de respectivement -1,2 et -1,0 mm Hg d'après une méta-analyse de ces essais ([Staessen et al. 1988](#)). Ces essais ont surtout évalué l'effet de la perte de poids sur la diminution de la PA à court terme. Certaines données récentes suggèrent néanmoins que l'effet bénéfique sur la réduction de la PA ne se maintiendrait pas dans le temps comme le rapporte le suivi à long terme des sujets ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique ([Sjostrom et al. 2004](#)).

Les mécanismes liant PA et IMC, semblent différer chez les sujets hypertendus obèses et les sujets hypertendus de poids normal. En effet chez les sujets non obèses, elle semble liée surtout à l'augmentation des résistances vasculaires alors que chez les sujets obèses, elle serait liée plutôt à l'augmentation du débit cardiaque ([Stelfox et al. 2006](#)) lui-même lié à l'expansion volémique secondaire à une rétention sodée ([Strazzullo et al. 2006](#), [Hall 2003](#)). Cependant, de nombreux autres changements métaboliques, comme l'activation du SNS, qui favorisent l'augmentation du niveau de PA et donc la survenue d'HTA, ont été retrouvés chez les sujets obèses et en surpoids. Il faut malgré tout souligner que ces changements métaboliques ne sont pas systématiquement présents chez tous les sujets obèses. En particulier, on ignore pourquoi le SNS et le SRAA est activé chez certains sujets obèses et pas chez d'autres. Une synthèse des mécanismes potentiellement impliqués dans la physiopathologie liant obésité et augmentation de la PA et les arguments sur lesquels reposent ces hypothèses est proposée dans le **tableau 5**:

Tableau 5 : Potentiels mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'HTA chez les sujets obèses. d'après Savica V et al. 2010

Activation du SRAA :

Augmentation plasmatique de l'angiotensinogène, de la rénine et de l'EC chez les sujets obèses

Augmentation de l'activité de la rénine relative aux apports en sodium chez les sujets obèses

Sécrétion de facteurs stimulant la libération d'aldostérone par les adipocytes

Activation du système nerveux sympathique :

L'augmentation des taux plasmatiques d'épinéphrine, de norépinéphrine et de rénine en réponses à l'exercice physique ou au passage en position debout est plus importante chez les sujets obèses

L'ingestion de norépinephrine est stimulée par des apports en sucre élevés

La résistance à l'insuline : **qui augmente la réabsorption rénale de sel, l'hyperactivité du SNS, et la prolifération des cellules musculaires lisses endothéliales**

Le métabolisme thyroïdien : **l'excès alimentaire augmente la production de T3 qui augmente le nombre de récepteurs β -adrenergiques**

Le syndrome d'apnée du sommeil : **qui augmenterait l'activité du SNS, stimulerait le SRAA, entrainerait une altération de la fonction endothéliale.**

La diminution des taux d'adiponectine chez les sujets obèses : **qui entrainerait une altération de la fonction endothéliale suite à une diminution de la production de NO**

L'activité hormonale du tissu adipeux sécrétant divers substances telles que la leptine, des cytokines...
Et la mise en évidence que ces composants pourraient activer les récepteurs aux minéralocorticoïdes dans des études animales

II.B.2. Activité physique

Activité physique et activité sportive :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « On entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>).

D'après cette définition, l'activité physique comprend donc toutes les activités quotidiennes qu'elles soient « non-sportives » : liée aux activités professionnelles, de loisir, de déplacement ou sportive.

Il est montré depuis de nombreuses années que l'activité physique régulière quotidienne diminue le risque de survenue de l'hypertension artérielle chez les normotendus (**Blair et al.**

1984, Sandvik *et al.* 1993, Parker *et al.* 2007, Carnethon *et al.* 2003), et également que la sédentarité non seulement majore le risque d'HTA de 20 à 50%, mais est également associée à une mortalité globale plus élevée (Sandvik *et al.* 1993).

Dans les essais d'intervention, c'est généralement l'effet des activités sportives sur la PA qui a été étudié. Pour résumer les différents effets de ces activités sur la PA, il convient de distinguer les différents types d'activité sportive. En effet, chaque sport comprend une composante aérobie « d'endurance » d'intensité faible, modérée ou forte, à effort constant ; et une composante « en résistance » caractérisée par des efforts soutenus de courte durée et répétés, effectués (au moins en partie) parfois en anaérobies (Mitchell *et al.* 1994). Les exercices en résistance peuvent être dynamiques ou isométriques (comme l'haltérophilie). Les résultats des divers méta-analyses ayant étudié les effets des diverses formes d'activité sportives (en aérobie ou en résistance) sur la PA montrent que l'effet est bénéfique quel que soit le statut tensionnel avec un effet néanmoins plus important chez les hypertendus. Concernant les exercices en aérobie, la méta-analyse la plus récente et ayant regroupé le plus grand nombre d'études d'intervention (59 études, 3936 participants), rapporte une baisse moyenne du niveau de PA respectivement pour la PAS et la PAD, de -8,3/-5,2 mm Hg (Cornelissen & Smart 2013) chez les sujets hypertendus ; -0,8/-1,1 mm Hg chez les sujets normotendus, et -2,1/-1,7 mm Hg chez les sujets pré-hypertendus (baisse moyenne de -3,5/-2,5 mm Hg en considérant tous les sujets). Par ailleurs une méta-analyse plus ancienne, (Whelton *et al.* 2002) rapporte que la baisse tensionnelle observée est indépendante de la perte de poids. Les études ayant porté sur l'effet des exercices en résistance dynamique sont moins nombreuses, mais rapportent également un effet hypotenseur, la méta-analyse la plus récente (Rossi *et al.* 2013) rapporte une baisse tensionnelle moyenne de -1,0/-2,2 mm Hg respectivement pour la PAS et la PAD.

Tous les mécanismes de l'effet hypotenseur d'exercices physiques « chroniques » ne sont pas élucidés. Les différentes études sur le sujet ont montré que l'entraînement sur le long terme : améliorait la densité capillaire et diminuait les résistances artérielles périphériques (Amaral *et al.* 2000; Gliemann *et al.* 2015) ; diminuait la rigidité artérielle (Tanaka *et al.* 2000; Collier *et al.* 2015) ; améliorait la fonction endothéliale (Yang *et al.* 2011; Phillips *et al.* 2015) ; et diminuait la résistance à l'insuline (Lin X *et al.* 2015a; Phillips *et al.* 2015).

II.B.3. Consommation d'alcool

La relation entre hypertension, pression artérielle et consommation d'alcool n'est pas parfaitement claire. En effet, les résultats de l'étude d'observation transversale Intersalt menée dans différents pays, montrent une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et le niveau de PA (Marmot *et al.* 1994) avec une différence moyenne de + 2,7/2,6 mm de Hg respectivement pour la PAS et la PAD chez les hommes buvant entre 300 et 499 ml d'alcool par semaine et de +3,9/+3,1mm de Hg pour les femmes consommant au moins 300 ml d'alcool par semaine par rapports aux non-buveurs. Par ailleurs les études prospectives montrent également une relation dose dépendante entre la consommation d'alcool et la survenue d'hypertension dans différentes populations (Thadhani *et al.* 2002, Fuchs *et al.* 2001) avec un risque plus important chez les sujets d'IMC moins élevé (Nakanishi *et al.* 2001). Cependant une analyse prospective de l'effet de la consommation d'alcool sur la survenue d'HTA chez les femmes participant à la Nurse's Health Study et chez les hommes appartenant à la Physician Health Study (Howard *et al.* 2008) rapportent que si l'effet est délétère dans les deux sexes, le seuil de consommation diffère: pour des consommations supérieures à 4 verres/J, le risque augmente linéairement chez les hommes, mais chez les femmes les résultats suggèrent l'existence d'une courbe en J avec un effet protecteur pour des consommations modérées d'alcool. Une Meta-analyse plus récente (Briasoulis *et al.* 2012) d'études prospectives regroupant les données de 16 cohortes et incluant 33 904 hommes et 193 752 femmes retrouve des résultats similaires avec un sur-risque de survenue d'HTA associé à une consommation de plus de 20 g d'alcool par jour dans les deux sexes, mais un petit effet protecteur pour des consommations modérées de l'ordre de 5 à 10 g/j chez les femmes. Une méta-analyse des principales études d'interventions montre que la réduction de la consommation d'alcool s'accompagne de la diminution du niveau de PA (Xin *et al.* 2001).

De plus les effets de la consommation d'alcool sur le niveau de PA sont difficiles à mettre en évidence dans la mesure où l'association semble être temps-dépendante. En effet, les études expérimentales ont montré que cette relation pouvait différer selon la séquence temporelle de la consommation d'alcool et de la mesure de la PA. Les résultats des essais expérimentaux montrent que le niveau de PA a une réponse biphasique à l'alcool, en effet la PA diminue peu après la consommation, mais est plus élevée après quelques heures (Abe *et al.* 1994, McFadden *et al.* 2005). Après 7 jours, une consommation quotidienne, conduit à une augmentation prolongée du niveau de PA et l'effet dépresseur ne serait plus retrouvé. Les

mécanismes physiopathologiques reliant niveau de PA et consommation d'alcool impliquent de nombreuses voies de régulation de la PA : activation du système nerveux sympathique, augmentation du cortisol plasmatique, diminution du NO et vasoconstriction liée à l'influx de calcium dans les cellules musculaires lisses (**Tomson *et al.* 2006**).

II.C. Synthèse de l'impact individuel des mesures non médicamenteuses sur la PA

En conclusion, le lien entre facteurs nutritionnels (alimentaires ou comportementaux) et pression artérielle est donc établi pour certains mais reste probable ou discuté pour d'autres.

Un récapitulatif du sens de l'effet des nutriments et mesures non médicamenteuses sur le niveau de PA et le niveau de preuve associé, établi à partir des données précédemment citées est proposé dans le **tableau 6** ci-dessous :

Tableau 6 : Sens de l'effet et niveau de preuve des différentes mesures non médicamenteuses sur la PA

Facteurs nutritionnel	Effet sur le niveau de PA	Niveau de preuve
Surpoids	néfaste	++
Consommation excessive de sel	néfaste	++
Apports en potassium	bénéfique	++
Consommation excessive d'alcool	néfaste	++
Régime DASH	bénéfique	++
Exercice physique	bénéfique	++
Régime méditerranéen	bénéfique	+
Protéines végétales	bénéfique	+
Protéines animales	néfaste	+
Acides gras mon-insaturés	bénéfique	+
Acides gras poly-insaturés	bénéfique	+
Graisses saturées	néfaste	±
Magnésium	bénéfique	±
Fibres	bénéfique	±
Calcium	bénéfique	±
Vitamine D	bénéfique	±

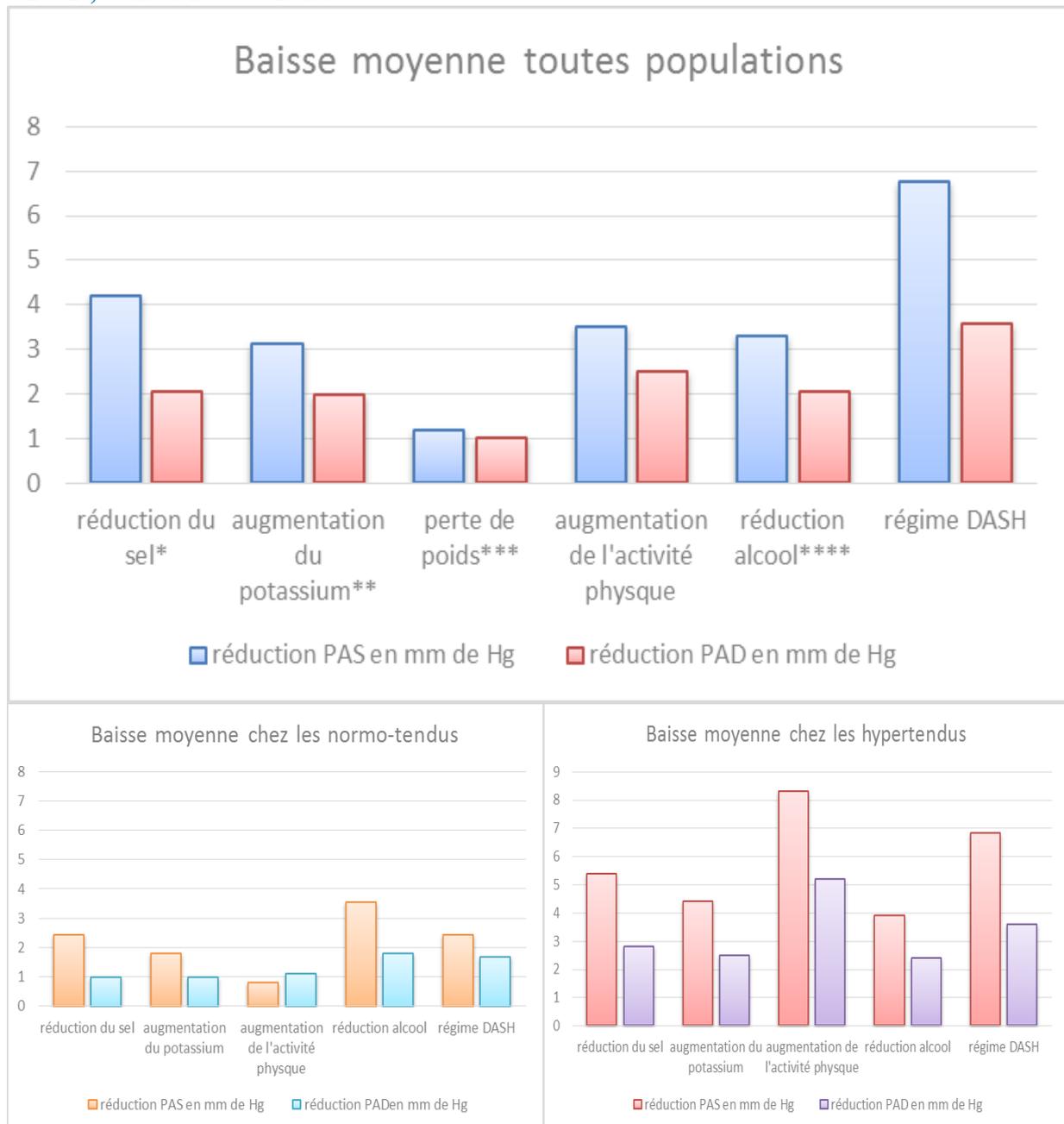
++ indique une association avec un niveau de preuves scientifiques robuste basé sur des essais randomisés, des méta-analyses

+ indique une association probable aux vues de données observationnelles ou d'essais cliniques

± indique une association possible mais avec des données de la littérature non concluantes ou discordantes

De même l'effet potentiel en termes de réduction de pression artérielle, estimés à partir des méta-analyses citées précédemment, des différentes mesures non médicamenteuses considérées individuellement, est proposée dans la **figure 8**.

Figure 8 : Baisses moyennes du niveau de PA associées aux différentes mesures non médicamenteuses rapportées par les méta-analyses d'essais contrôlés. D'après HE et al. 2013 ; Whelton et al. 1997 ; Staessen et al. 1988 ; Cornelissen & Smart 2013 ; Xin 2001 ; Saneei P et al. 2014



*par diminution des apports de 4,4 g/j

**par augmentation des apports de 50 mmoles/j

***par kilo de poids perdu

**** pour une réduction moyenne de 67% de la consommation habituelle

II.D. Effets combinés des mesures non médicamenteuses sur la PA

Outre les effets individuels, d'autres études se sont intéressées à la combinaison de 2 ou plusieurs facteurs. Ces essais d'intervention, ont bien montré un bénéfice à cumuler plusieurs facteurs ([Vollmer et al. 2001](#)), mais ont rapporté un effet sous-additif sur le niveau de PA de leur effet considéré individuellement ([TOHP II Collaborative Research Group 1997](#)). Par exemple, l'étude DASH-Sodium a évalué l'effet d'une réduction sodée en plus d'un régime DASH sur le niveau de PA chez des sujets pré-hypertendus et hypertendus. Dans cette étude, les sujets qui étaient soumis à des apports sodés réduits et à un régime DASH avaient une baisse tensionnelle plus importante que ceux soumis à des apports sodés réduit ou à un régime DASH seulement ([Vollmer et al. 2001](#)). L'étude TOHP II, menée sur une période de 36 à 48 mois, a elle comparé l'effet d'une réduction pondérale versus un régime réduit en sel, versus la combinaison des 2 sur la diminution de PA et l'incidence de l'HTA chez des sujets en surpoids ou obèses pré-hypertendus. Les 3 groupes d'intervention ont certes montré un effet de la réduction pondérale, du régime pauvre en sel et de la combinaison des 2 par rapport au groupe contrôle, mais la baisse de PA observée dans le groupe combinaison était inférieure à la somme de la baisse obtenue dans le groupe ayant un régime pauvre en sel seul et de celle obtenue dans le groupe ayant eu une réduction pondérale seule ([TOHP II Collaborative Research Group 1997](#), [Kumanyika et al. 2005](#), [Stevens et al. 2001](#)).

D'autres études réalisées cette fois chez des hypertendus traités ont rapporté un effet bénéfique mais sous additif :

- d'une réduction sodée associée à une perte de poids chez des sujets âgés ([Whelton et al. 1998](#)),
- d'une réduction pondérale, associée à de l'exercice physique et un régime alimentaire sain ([Miller et al. 2002](#)).

II.E. Recommandations pour la prévention et le traitement de l'hypertension artérielle

Les recommandations internationales, européennes ou françaises des sociétés savantes sur la prise en charge de l'HTA prônent la mise en place de modification du mode de vie pour améliorer la prise en charge de l'HTA et pour certaines pour améliorer le niveau de PA dans la population afin d'en diminuer son incidence. Les guidelines sont élaborés par des comités d'experts qui s'appuient sur les données de la littérature et les mesures qui y sont recommandées doivent avoir un haut niveau de preuve. Le **tableau 7** ci-dessous résume les différentes mesures non médicamenteuses des principales sociétés savantes ainsi que les populations auxquelles elles s'adressent :

- Recommandations nord-américaines : l'American Heart Association (AHA) ([Appel et al. 2006](#)) ; le Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC7) ([Chobanian et al. 2003](#)) ; l'American Society of Hypertension et l'International Society of Hypertension (ASH/AIH) ([Weber et al. 2014](#)) pour les Etats-Unis ;
- Recommandations canadiennes : CANADA HYPERTENSION ([Leung et al. 2017](#))
- Et recommandations européennes : l'European Society of Hypertension (ESH) ([Mancia et al. 2013](#))

Tableau 7 : Synthèse des mesures non-médicamenteuses dans les recommandations nord-américaines, canadiennes et européennes. D'après Chobanian *et al.* 2003, Appel *et al.* 2006, Weber *et al.* 2014, Leung *et al.* 2017, Mancia *et al.* 2013

	JNC7	AHA	ASH/ISH	Recommandations canadiennes	ESH
Consommation de sel	Limiter à 6g/j	Limiter à 3,8g/j	Réduction de la consommation	Limiter à 5 g/j	Limiter à 5-6 g/j
Alimentation	Adopter un régime DASH	Adopter un régime DASH	Augmenter les apports alimentaires en potassium	<ul style="list-style-type: none"> - Adopter un régime DASH - Augmenter les apports alimentaires en potassium - Supplémentation en magnésium et calcium non recommandée 	<ul style="list-style-type: none"> - Régimes riches en fruits et légumes ; produits laitiers non gras ; graisses saturés et cholestérol - Ou régime méditerranéen - Ou régime DASH
Alcool (1verre=14g d'éthanol)	Limiter * à 2 verres /j chez les hommes et 1 verre/j chez les femmes et chez les sujet de petit poids	Limiter * à 2 verres /j chez les hommes et 1 verre/j chez les femmes et chez les sujet de petit poids	<p>Limiter * à 2 verres /j chez les hommes et 1 verre/j chez les femmes.</p> <p>*une consommation jusqu'à 2 verres/j pourrait être favorable sur les MCV</p>	<p>28 g (=2 verres) par jour et</p> <ul style="list-style-type: none"> - 14 verres/sem chez les hommes - 9 verres/sem chez les femmes 	<ul style="list-style-type: none"> - 20 à 30 g/j chez les hommes - 10 à 20 g/j chez les femmes
Poids	Maintenir un BMI ≤ 25 kg/m ²	Atteindre un BMI ≤ 25 kg/m ²	Diminution (même modeste) du poids pour les sujets obèses et en surpoids	<p>Maintenir un BMI ≤ 25 kg/m² et un TT < 102 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes</p> <p>Réduire le poids chez les sujets au-dessus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Au minimum : Maintenir son poids - Au mieux : Atteindre un BMI ≤ 25 kg/m² et un TT < 102 cm chez les hommes et < 88 cm chez les femmes
Activité physique	30 min/j d'exercice physique modéré la plupart des jours de la semaine	-	Activité physique régulière en augmentant la marche, les escaliers... dans la vie quotidienne	Prescription de 30 min/j d'exercice physique modéré 4 à 7 jours/semaines	30 min/j d'exercice physique modéré 5 à 7 jours/semaines
Autre				Gestion du stress si besoin chez les hypertendus	Arrêt du tabac surtout en raison du risque d'athérosclérose associé
Population cible	Sujets pré-hypertendus et hypertendus	Sujets pré-hypertendus et hypertendus	Sujets hypertendus	Recommandations pour les normo et hypertendus, excepté le management du stress recommandé uniquement chez les hypertendus	Population générale Pré-hypertendus pour retarder l'HTA et hypertendus pour améliorer la PA

Il est intéressant de voir que ces recommandations qui s'appuient sur des données ayant un niveau de preuves élevé (ayant généralement été démontrées par des essais randomisés), donnent finalement des recommandations qui peuvent être très différentes pour des populations pourtant similaires. En effet si tous les textes de recommandations s'accordent sur une limitation de la consommation de sel, le seuil diffère variant de 3.8 à 6 g/j de sel ; les recommandations sur le poids « exigent » un BMI 25 kg/m² pour certaines et une perte de poids même modeste pour d'autres ; l'activité physique relève d'une prescription dans les recommandations canadiennes et est à augmenter dans la vie quotidienne dans d'autre. A noter que pour la première fois et pour les sujets éventuellement exposés, la gestion du stress a été proposée comme mesure pour améliorer la prise en charge de l'HTA dans des recommandations.

En ce qui concerne la France, la prévention de l'HTA est un des objectifs du Programme National Nutrition Santé (PNNS) qui est un plan de santé publique visant à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition au sens large, c'est-à-dire l'alimentation et l'activité physique. Le PNNS émet ainsi des recommandations nutritionnelles pour la prévention des maladies chroniques et des facteurs de risque cardiovasculaires en particulier. La **figure 9** synthétise les recommandations en termes de repères nutritionnels du PNNS (en **annexe 2**, les repères de consommation pour le grand public), ainsi que l'estimation du pourcentage de la population adhérant à ces repères (d'après l'ENNS (**Vernay et al. 2012**)). Aussi, dans le cadre du PNNS, des recommandations plus ciblées pour la prévention de l'HTA ont été émises qui « s'adressent **en priorité** à toute personne ayant une PAS supérieure à 115 mm de mercure et/ou une PAD supérieure à 75 mm de mercure ; et plus généralement, à l'ensemble de la population à titre préventif et parce qu'elles permettent de prévenir plusieurs autres pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, les lithiases rénales ou l'ostéoporose » (**2006, Synthèses du PNNS**). Ces recommandations sont résumées dans la **figure 9**.

Figure 9 : Recommandations nutritionnelles françaises (PNNS) pour la prévention des maladies chroniques

Sujets adultes (18-74 ans) dont la consommation alimentaire correspond aux repères de consommation du PNNS (en %)

Groupe d'aliments	Repère	Indicateur	Femmes	Hommes	Adultes
Fruits et légumes	Au moins 5 par jour	% consommant au moins 5 portions par jour	43	43	43
Pain, céréales, pommes de terre, légumes secs	A chaque repas et selon l'appétit	% consommant de 3 à 6 portions par jour	38	60	49
Lait et produits laitiers	18-54 ans : 3 par jour	% de 18-54 ans consommant 2,5 à 3,5 portions par jour (et 2,5 à 4,5 chez les 55-74 ans)	27	31	29
	55 ans et + : 3 à 4 par jour				
Viandes, volailles, produits de la pêche, œufs	1 à 2 fois par jour	% consommant 1 à 2 portions par jour	54	51	52
	Poisson : au moins deux fois par semaine	% consommant au moins 2 portions de poisson par semaine	32	28	30
Matières grasses ajoutées	Limiter la consommation	% consommant moins de 16 % de l'apport énergétique sans alcool en matières grasses ajoutées	89	93	91
	Privilégier les matières grasses végétales	Part moyenne des matières grasses ajoutées d'origine végétale	55	50	53
Produits sucrés	Limiter la consommation	% consommant moins de 12,5 % de l'apport énergétique sans alcool en glucides simples totaux issus des produits sucrés	74	73	74
Boissons	De l'eau à volonté Limiter les boissons sucrées	% sujets consommant plus de 1l d'eau (y compris café, thé...) et moins de 250 ml de boissons sucrées	72	67	69
	Ne pas dépasser 2 verres d'alcool par jour pour les femmes et 3 pour les hommes	% femmes consommant moins de 20 g d'alcool par jour et % d'hommes consommant moins de 30 g d'alcool par jour	91	77	83
Sel	Limiter la consommation	% consommant moins de 8 g de sel par jour	74	34	54

Par ailleurs les recommandations françaises pour la prise en charge des adultes hypertendus émise par la Société Française d'HTA (SFHTA) (**Blacher et al. 2013**) prônent la mise en place de règles hygiéno-diététiques chez tout sujet hypertendu. Ces recommandations ont également été reprises par la HAS dans un mémo sur la prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte et sont résumées avec les recommandations du PNNS spécifiques à la prévention de l'HTA (tableau 8).

Tableau 8 : mesures non-médicamenteuses dans les recommandations françaises pour la prévention de l'HTA ou la prise en charge des hypertendus. D'après: 2006, synthèses du PNNS, Blacher et al. 2013.

	PNNS	SFHTA
Alimentation	Réduire l'apport en sel entre 6.9 et 8g/j et augmenter l'apport en potassium alimentaire de façon à diminuer le rapport sodium/potassium à moins de 2.	<ul style="list-style-type: none"> - Réduire une consommation excessive de sel - Privilégier la consommation de fruits et de légumes
Poids	Perdre du poids en fixant un objectif réaliste tenant compte des caractéristiques de chaque individu. Rappeler qu'une réduction de poids même modeste peut déjà avoir un effet hypotenseur significatif.	Réduire le poids en cas de surcharge pondérale
Activité physique	Privilégier les exercices dynamiques (marche, jogging, vélo, natation, etc.) dans le cadre des loisirs, du travail ou des transports entre le domicile et le lieu de travail	Pratiquer une activité physique régulière
Consommation d'alcool	Limiter la consommation journalière à 30g/j chez les hommes et 20g/j chez les femmes	Réduire une consommation excessive d'alcool
Autre		Interrompre une intoxication tabagique
Population cible	Toute la population adulte mais sujets pré-hypertendu et en priorité	Sujets hypertendus ou hypertendus « blouse blanche »

Ainsi, les recommandations de la SFHTA qui s'adressent aux sujets hypertendus et celles du PNNS ciblées sur la prévention de l'HTA, mettent essentiellement l'accent

sur la réduction des apports en sel associée à une augmentation des apports alimentaires en potassium, notamment à travers l'augmentation de la consommation en fruit et légumes, pour ce qui est de la partie « alimentation ». Les recommandations du PNNS sont originales dans la mesure où elles rapportent l'importance du rapport sodium/potassium et donnent des conseils pratiques pour améliorer ce rapport.

En conclusion, les mesures non-médicamenteuses issues des *guidelines* pour prévenir ou prendre en charge l'HTA concernent l'alimentation, la consommation de sel, la consommation d'alcool, l'activité physique et le poids. Cependant les cibles quantitatives ou qualitatives pour chacune de ces mesures diffèrent beaucoup à travers les différents *guidelines* (parfois pour un même pays).

Cette hétérogénéité rend leur promotion plus difficile et justifie l'étude de leur impact dans les populations spécifiques afin d'adapter et d'améliorer les recommandations si nécessaire.

Par ailleurs, les recommandations insistent sur les mesures non-médicamenteuses dont l'efficacité a été prouvée par des essais d'intervention qui sont surtout efficace dans les populations de sujets hypertendus. L'étude de leur effet en termes de prévention primaire reste donc nécessaire.

III. Epidémiologie nutritionnelle

L'épidémiologie est d'après l'OMS, « l'étude de la distribution et des déterminants des états ou événements de santé (maladies incluses), et son application afin d'améliorer le contrôle des maladies et des autres problèmes de santé. De nombreuses méthodes peuvent être utilisées en épidémiologie : des études descriptives de surveillance pour étudier la distribution des pathologies, des études analytiques afin d'en étudier leurs déterminants. »

Ainsi, d'après l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'épidémiologie nutritionnelle peut être considérée comme une sous-discipline de l'épidémiologie qui fournit différents types d'informations complémentaires.

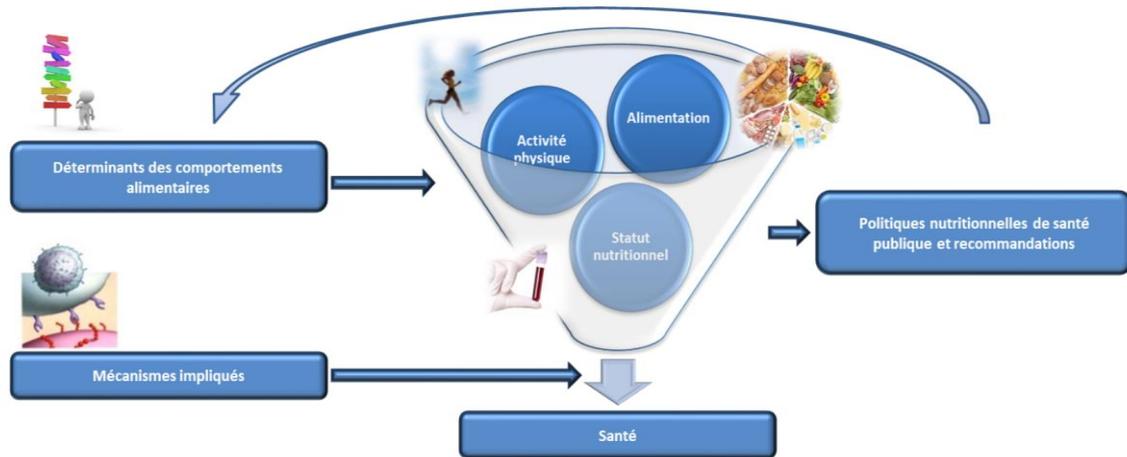
Appliquée au champ particulier de la nutrition humaine, l'épidémiologie nutritionnelle descriptive permet de caractériser les apports nutritionnels des populations et de déterminer les risques d'insuffisance d'apports en vitamines, minéraux et autres nutriments nécessaires à l'organisme, ainsi que les risques de dépassement des limites de sécurité ou des quantités maximales recommandées de nutriments tels que le sodium ou les acides gras saturés. Elle permet également d'identifier les principaux groupes d'aliments source qui apportent les nutriments.

L'épidémiologie nutritionnelle analytique permet, elle, d'identifier les facteurs nutritionnels et alimentaires associés au développement de certaines pathologies humaines. A cette fin, elle met en œuvre des cohortes de populations suivies pendant plusieurs années.

L'objectif final de la recherche en épidémiologie nutritionnelle est de fournir aux autorités de santé et aux agences gouvernementales des connaissances scientifiques afin notamment de guider le développement de politiques nutritionnelles de santé publique et d'évaluer les différentes actions éducatives ou politiques mises en place.

La **Figure 10** ci-dessous, représentant les thématiques de travail de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN) illustre différents aspects de la recherche en épidémiologie nutritionnelle :

Figure 10 : Thématique de l'EREN illustrant différents aspects de la recherche en épidémiologie nutritionnelle.



III.A. Phénotypage alimentaire

III.A.1 : méthodes de recueil

L'épidémiologie nutritionnelle repose sur un phénotypage alimentaire établi à partir de données déclarées. En effet, d'une part, il existe peu de marqueurs biologiques fiables de l'apport alimentaire et d'autre part le recueil de tels marqueurs est difficilement envisageable sur de larges échantillons pour des raisons de coût et de logistique.

Plusieurs méthodes permettant le phénotypage alimentaire existent donc, chacune avec des avantages et des limites qui leur sont propres :

- Les enregistrements alimentaires « prospectifs » (ou carnets) portant sur une ou plusieurs journées consécutives. Cette méthode consiste à noter de manière exhaustive toutes les consommations d'aliments et de boissons sur une période donnée, en prenant en considération les recettes et les quantités. Cette méthode bien que précise, implique une bonne coopération des participants, un traitement lourd des données et nécessite, afin d'estimer les apports alimentaires usuels, la répétition sur plusieurs jours étant donné la variabilité individuelle importante de l'alimentation ([Ma et al. 2009](#)). Cette méthode étant prospective, elle permet de limiter le biais de mémorisation, néanmoins le sujet peut avoir alors tendance à modifier, consciemment ou non, son alimentation (par exemple pour simplifier les recueils ou dans le cadre d'un biais de désirabilité). Un effet de lassitude est également observé lorsque les enregistrements (par carnet de 3 ou 7 jours) sont réalisés sur plusieurs jours consécutifs.
- Le rappel des 24 heures (R24) sous forme d'interview menée par un diététicien entraîné, représente la méthode de référence de recueil de données alimentaires en épidémiologie nutritionnelle, bien qu'imparfaite elle aussi. Cette méthode consiste à interroger le sujet sans qu'il soit prévenu à l'avance sur ses consommations alimentaires de la veille, de minuit à minuit. La conduite de l'entretien par le diététicien est standardisée et les questions posées permettent un maximum de précision et d'éviter les oublis, tout en évitant de l'influencer dans ses réponses ([Willett 1998](#)). Cependant cette méthode ne peut s'absoudre d'un potentiel biais de mémorisation.
- Les questionnaires fréquentiels (Food Frequency Questionnaire, FFQ) permettent eux d'évaluer les consommations habituelles sur une période donnée, en général à partir d'une liste fermée d'aliments. Cette méthode est plus simple que les deux autres,

raison pour laquelle elle a été largement utilisée en épidémiologie nutritionnelle. Les FFQ peuvent être purement fréquentiels: sans estimation des quantités consommées ou semi-quantitatifs intégrant des questions sur les tailles de portion et permettant ainsi une estimation des apports (**Thompson & Byers 1994**). Si la simplicité des FFQ est un de leur avantage majeur, cette méthode est **peu précise** dans la mesure où elle ne prend pas en considération la composition des repas, les modes de préparation et utilise des listes fermées d'aliments.

III.A.2 : Biais liés aux méthodes de recueil

Comme vu précédemment, chaque méthode de recueil alimentaire a des limites qui lui sont propres. Plus généralement, l'épidémiologie nutritionnelle est soumise à des biais inhérents au caractère auto-rapporté des données. Les principaux biais décrits correspondent à (**Willett 1998; Gibson 2005 ; Andreeva & Kesse-Guyot 2015; Hebert et al. 1995 ; Thompson & Byers 1994**):

- un biais de mémoire pour les rappels et FFQ
- un biais de prévarication pour les carnets
- des biais liés à l'imprécision de la méthode (listes fermées et estimation non systématique des quantités) pour les FFQ,
- des biais liés à l'erreur d'estimation des portions consommées,
- des biais liés aux imprécisions des tables de compositions,
- un biais de sous-déclaration qui est un phénomène complexe qui résulte de la tendance à sous-estimer les apports et les quantités consommées. Les oublis ou erreurs de déclaration de certains aliments peuvent être involontaires (problème de mémoire, estimation des quantités, etc.) ou volontaires en omettant préférentiellement des aliments ayant une image malsaine (biais de désirabilité sociale) (**Lafay et al. 2000**).

III.A.3. Gold standard et validation des méthodes de recueil :

Il existe pour quelques nutriments des biomarqueurs directement liés à l'apport alimentaire et dont la concentration n'est pas soumise à de substantielles différences interindividuelles liées au métabolisme. Ces biomarqueurs sont considérés comme des gold-standard pour l'estimation de ces nutriments. Ils sont peu nombreux et concernent :

- la dépense énergétique mesurée sur une période d'environ deux semaines à l'aide de la méthode de l'eau doublement marquée (Bingham SA. 2002)
- les apports en protéines, sodium et potassium par la mesure de l'azote, du potassium et du sodium excrétés dans des recueils d'urines de 24 heures. (Rhodes *et al.* 2013, Tasevska *et al.* 2006, Bingham 2003)

Plusieurs grandes études notamment Intersalt (Stamler *et al.* 1989), Intermap (Elliott *et al.* 2006) et PURE (Mente *et al.* 2014) ont utilisé cette méthode d'estimation à partir de biomarqueurs afin d'étudier les relations entre apports en sodium, potassium et protéines et PA, sur de larges échantillons (dans le cas de l'étude PURE, il s'agissait d'estimation à partir de spots urinaires). Cependant, les résultats reposent en général sur un unique recueil de 24h et ne permettent pas de prendre en considération la variabilité individuelle des apports selon les jours. D'autre part, ces études se limitent à quelques nutriments, et apportent donc une information partielle quand il s'agit d'étudier les relations entre nutrition et santé. Ainsi pour avoir une idée de la validité des recueils alimentaires, la réalisation d'études sur des sous-échantillons permettant de comparer les données estimées par déclaration à des mesures objectives s'est beaucoup développée en épidémiologie nutritionnelle (de Boer *et al.* 2011, Crispim SP *et al.* 2012).

II.B. Etude individuelle des facteurs nutritionnels et approche globale de l'alimentation :

II.B.1. Etude individuelle des facteurs nutritionnels

L'étude de l'association entre apports en nutriments ou consommation d'aliments spécifiques et pathologie est essentielle pour comprendre les mécanismes qui les lient ([Messina et al. 2001](#); [Jacobs & Steffen 2003](#)). Néanmoins, cette approche a des limites conceptuelles dans la mesure où l'alimentation est constituée d'un grand nombre d'aliments, eux-mêmes constitués de nombreux nutriments, et les apports au cours d'un repas ou d'une journée sont constitués d'une combinaison complexe de nutriments ([Jacques & Tucker 2001](#) ; [Jacobs et al. 2009](#)). Cette approche peut être réductionniste car elle ne tient pas compte des phénomènes d'interaction, de synergie ou d'additivité qui peuvent conduire à la modulation de l'effet d'un nutriment spécifique par d'autres.

Ces phénomènes d'interaction qui coexistent entre les différents nutriments ingérés, qui par ailleurs peuvent présenter des propriétés favorables ou délétères sur diverses fonctions physiologiques et sur la santé, peuvent donc induire de fortes corrélations entre les différents facteurs nutritionnels et rendre difficile la mise en évidence du rôle propre d'un nutriment donné.

De plus, certains de ces effets pourraient être de trop faible ampleur pour pouvoir être détectés dans les études épidémiologiques, alors que l'effet cumulatif de divers nutriments pourrait l'être plus facilement ([Hu 2002](#); [Jacobs et al. 2009](#)).

II.B.2. Etude de l'alimentation globale

Pour les raisons suscitées, une approche plus holistique considérant l'étude de l'alimentation globale (ou type de régimes alimentaires) plutôt que des nutriments, aliments ou groupe d'aliment s'est développée en épidémiologie nutritionnelle.

L'étude de l'alimentation globale s'appuie sur deux grands types de méthodes : les méthodes a priori et les méthodes a posteriori ([Newby & Tucker 2004](#); [Moeller et al. 2007](#); [Waijers et al. 2007](#)) :

- Les méthodes « a priori » ou théoriques reposent sur la connaissance des relations entre la nutrition et une pathologie ou la santé, et ont pour objectif de développer des scores d'adéquation à des recommandations ou à des profils alimentaires.

- Les méthodes « a posteriori » ou méthodes empiriques : elles reposent sur des techniques d'analyses statistiques multidimensionnelles de réduction de dimension permettant de définir empiriquement des typologies ou « *patterns* alimentaires ». Les méthodes les plus couramment utilisées sont au nombre de quatre : l'analyse en composantes principales, la régression en rangs réduits, l'analyse factorielle au sens strict, l'analyse en cluster ou partition.

- **Scores alimentaires et approche « a priori »**

Une grande variété de scores « a priori » ont été développés à ce jour. Une revue de la littérature ([Waijers et al. 2007](#)) a, en effet, recensé l'existence d'une vingtaine de scores publiés. Ces scores ont été développés soit pour évaluer :

- l'adhérence à des recommandations issues des politiques de santé publiques tels que le « Healthy Eating Index » (HEI) ([Guenther et al. 2013](#); [Kennedy et al. 1995](#)), le « Alternate Healthy Eating Index » (AHEI) ([McCullough et al. 2002](#), [Chiuve et al. 2012](#)), le « Dietary Guidelines for Americans Index (DGAI) ([Fogli-Cawley et al. 2006](#)), et en France le score PNNS mesurant l'adhérence au Programme National Nutrition Santé ([Estaquio et al. 2009](#)).
- l'adhérence à un type de régime particulier, reflétant l'alimentation d'une population spécifique, dont le plus connu et étudié est le régime méditerranéen qui est caractérisé par une consommation importante de produits végétaux (fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes, noix et huile d'olive), une consommation modérée de poisson, une consommation modérée mais régulière de vin, une consommation faible à modérée de produits laitiers et une faible consommation de produits animaux et de produits transformés comme les produits sucrés. Le premier score d'adéquation à un régime méditerranéen, le Mediterranean Diet Score (MDS) a été développé par Trichopoulou ([Trichopoulou et al. 1995](#)).
- l'adhérence à des régimes recommandés spécifiquement pour la prévention et le traitement de pathologie particulière comme le régime DASH pour lequel plusieurs scores d'adhérence ont été développés ([Miller et al. 2013](#))

Cette approche de l'alimentation « globale « a priori » présente également des limites. En effet, le choix des composantes des scores, les seuils choisis pour la construction, le choix de l'algorithme de pondération pour leur construction, restent souvent arbitraires. De plus,

en ne considérant que certains facteurs pour lesquels une association avec un état de santé a été prouvée ou est suspectée, ils ne permettent pas une prise en compte au sens strict de l'alimentation dans sa globalité ([Waijers et al. 2007](#); [Moeller et al. 2007](#)).

- **Approches « a postériori » :**

A la différence des approches « a priori » qui sont surtout confirmatoires d'hypothèses (comme par exemple l'association entre un régime DASH et l'amélioration de la PA, ou l'association entre l'adhérence aux recommandations nutritionnelles et la diminution de l'incidence de pathologie), l'utilisation des approches « a postériori » est plus exploratoire ([Andreeva & Kesse-Guyot 2015](#)). Les méthodes les plus utilisées sont l'analyse en composantes principales (ACP) et l'analyse par clusters. Leurs limites principales étant que les patterns alimentaires ainsi identifiés sont directement issus des comportements existants dans la population étudiée, ce qui n'implique pas nécessairement que ces comportements aient un quelconque lien avec des marqueurs de la santé.

En conclusion, L'épidémiologie nutritionnelle a pour vocation l'étude des relations entre la santé et la nutrition qui en est un déterminant majeur. Elle permet ainsi de guider les politiques de santé publique à la fois pour l'élaboration mais aussi pour la validation des recommandations sur le sujet.

Elle repose sur l'évaluation des comportements notamment sur le phénotypage alimentaire des individus en utilisant différentes méthodes qui ont leurs avantages et leurs limites :

- les méthodes reposant sur des données déclarées : enregistrements alimentaires, rappels des 24h, et questionnaires fréquents ; elles peuvent être utilisées à grande échelle dans les études de cohorte mais sont soumises à de nombreux biais notamment de mémoire, d'imprécision, et d'estimation
- les méthodes utilisant des biomarqueurs, beaucoup plus précises, mais qui se limitent à quelques nutriments et qui sont difficilement utilisables sur de grands échantillons

Présentation des travaux

I. Questions posées et objectifs :

La thématique générale de ce travail de thèse concerne la relation entre la pression artérielle et les mesures non médicamenteuses, en particulier nutritionnelles recommandées pour la prise en charge ou la prévention de l'hypertension artérielle dans les textes de recommandations dans un échantillon d'adultes français participant à l'étude NutriNet-Santé. La finalité étant d'évaluer les déterminants nutritionnels du niveau de pression artérielle, et les facteurs de risque de survenue d'HTA et de comparer ces résultats aux contenus des recommandations usuelles pour la prévention et le traitement de l'HTA.

Les différentes questions de recherches ayant conduit à des articles publiés ou soumis sont les suivantes :

- Quels sont les facteurs nutritionnels déterminants du niveau de PA d'une part et quels sont ceux associés au risque de survenue d'une HTA d'autre part (**article 1 et article 3**) ?
- Quelle est la relation entre les autres mesures non médicamenteuses (hors alimentation) recommandées pour prévenir ou traiter l'hypertension dans les textes de recommandations et le niveau de PA d'une part et le risque de survenue d'une HTA d'autre part (**article 1 et article 4**) ?
- Quelle est la relation entre l'alimentation globale estimée à travers l'adhérence à différents régimes alimentaires sains, notamment le régime DASH et le régime méditerranéen, l'adhésion aux recommandations nutritionnelles françaises et le niveau de PA. Le statut socio-économique, le BMI et le niveau d'activité physique sont-ils des facteurs modulateurs de cette relation ? Quelle est la relation entre l'alimentation globale, approchée par des scores d'adhérence au régime DASH et au PNNS et le risque de survenue d'une HTA (**article 2 et 3**) ?
- Quel est l'impact individuel ou combiné des mesures non médicamenteuses généralement préconisées pour prévenir ou traiter l'hypertension sur le niveau de PA d'une part et sur le risque de développer une hypertension artérielle d'autre part (**Article 1 et 4**) ?

II. Population et méthodes : L'étude NUTRINET-SANTE

II.A. Généralités

L'étude NutriNet-Santé est une étude de cohorte prospective d'observation ayant pour but d'investiguer les relations entre la nutrition au sens large (alimentation, facteurs comportementaux, statuts sociaux-économiques, etc.) et la santé (en particulier différents évènements de santé comme l'incidence des maladies cardiovasculaires, des cancers, du diabète, de l'obésité, la mortalité) ainsi que les déterminants de ces comportements (ex. déterminants sociologiques, économiques, culturels, biologiques, cognitifs, liés aux perceptions et aux préférences, etc.) (**Hercberg et al. 2010**). Elle vise à recruter une large population (objectif >500 000 sujets adultes de plus de 18 ans inscrits pour inclure 300000 participants réels) surveillée pendant une période suffisamment longue (au moins 5 ans). Le recrutement est permanent, soutenu par des campagnes multimédias grand public régulières, relayé par de nombreux sites Internet et par de multiples canaux professionnels (médecins, pharmaciens, professionnels, ...). En 2016, on compte plus de 150 000 participants inclus. Le suivi des participants de l'étude NutriNet-Santé se fait via un site internet dédié (www.etude-nutrinet-sante.fr) et développé à cet usage en s'appuyant sur des outils développés pour les études SU.VI.MAX (**Hercberg et al. 1998b**) et l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) 2006 (**Castetbon et al. 2009**). C'est une étude pionnière au niveau international au regard de l'épidémiologie qui permet une évaluation très détaillée et précise de l'exposition nutritionnelle et des comportements.

Tous les questionnaires ont été 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 (Avis favorables du Comité de Qualification Institutionnelle (IRB) INSERM 10 juillet 2008, n°IRB0000388 FWA00005831 ; du CCTIRS 11 juillet 2008, n°08.301 ; de la CNIL 24 février 2009, n°908450). L'étude NutriNet-Santé est conduite en accord avec les recommandations de la Déclaration d'Helsinki et un consentement éclairé électronique a été obtenu pour chaque participant (EudraCT n°2013-000929-31) :

Figure 11 : Page d'accueil du site de l'étude NutriNet-Santé

ETUDE NUTRINET SANTE

Accueil L'étude NutriNet-Santé Actualités Publications FAQ

Etude NutriNet-Santé Cohorte nationale pour étudier les relations entre la nutrition et la santé

Connexion

Accueil

Bienvenue sur le site de l'étude NutriNet-Santé

Une nouvelle interface pour vous connecter partout et tout le temps, sur mobiles et tablettes

Un socle applicatif moderne afin de renforcer la sécurité de vos données

Partagez nos contenus sur les réseaux sociaux

277 030
Nutri-autes inscrits depuis le lancement de l'étude

Attention : lors de votre 1ère connexion sur ce nouveau site, réinitialisez votre mot de passe en cliquant sur « Obtenir un nouveau mot de passe ».

Pour accéder à votre espace personnel et remplir vos questionnaires, cliquez sur « Je me connecte ».

JE ME CONNECTE JE M'INSCRIS OBTENIR UN NOUVEAU MOT DE PASSE

Actualités

10/07/2017 - Sciencesetavenir.fr

II.B. Données recueillies

Pour être inclus dans la cohorte NutriNet-Santé, les participants doivent remplir un ensemble de cinq questionnaires initiaux correspondant au « kit d'inclusion », incluant des questionnaires sociodémographiques, comportementaux, anthropométriques, et sur leur état de santé ainsi que des questionnaires alimentaires (3 rappels alimentaires de 24 heures répartis sur 15 jours).

Puis chaque année au cours de leur suivi, les participants doivent remplir un «kit anniversaire» comprenant l'ensemble de ces questionnaires afin d'actualiser leurs données. Des questionnaires alimentaires fréquentiels sont également proposés tous les 6 mois.

- **Données sociodémographiques et comportementales :**

Les données sociodémographiques à renseigner concernent le statut marital, le nombre d'enfants, la composition du foyer, la profession exercée et le statut par rapport à l'emploi, le niveau de diplôme(s), et le niveau de revenus.

Les données comportementales portent sur le tabagisme, la consommation d'alcool et l'activité physique :

- L'évaluation de la consommation de tabac comprend le type de tabac consommé, la fréquence, l'usage passé du tabac et le tabagisme passif.
- L'évaluation de la consommation d'alcool porte sur les 7 jours précédents le remplissage du questionnaire, et le participant doit préciser pour chaque jour en cas de consommation : le type d'alcool (vin, bière, cidre, apéritif), la quantité moyenne en nombre d'unités standard (verre, canette, etc.) et le nombre de jour où il a consommé de l'alcool au cours de la semaine passée.
- L'évaluation du niveau d'activité physique se fait à partir d'une version INTERNET en version française de l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Hallal & Victora 2004; Hagstromer *et al.* 2006). Il comporte 7 questions permettent d'évaluer la fréquence et la durée de la pratique d'une activité d'intensité élevée (ex : aérobic et cyclisme rapide), d'intensité modérée (ex : faire du vélo à un rythme modéré, porter des charges légères) et d'intensité légère comme la marche à pied, ainsi que le temps passé à être assis au cours d'un jour de semaine. Conformément aux recommandations du comité exécutif de l'IPAQ (www.ipaq.ki.se), le temps de chaque type d'activité est calculé et multiplié par un coût métabolique moyen (MET) selon l'intensité pour obtenir finalement pour chaque participant, un

indicateur de dépense énergétique en METxheures/ semaine qui peut être utilisé tel quel ou en classe en fonction du niveau total d'activité physique : élevé, intermédiaire ou modéré.

- **Données anthropométriques :**

Le questionnaire anthropométrique comporte, en plus des questions sur le poids et la taille, des questions sur l'histoire pondérale, la pratique de régimes restrictifs, l'auto-perception du poids et l'image corporelle évaluée par les silhouettes de Stunkard.

- **Données alimentaires**

Les caractéristiques du logiciel permettant le recueil d'enregistrements alimentaires de 24 heures utilisé dans l'étude NutriNet-Santé en font un outil performant permettant :

- l'exhaustivité: il 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).
- l'interactivité : il est conçu pour être utilisé en auto-questionnaire par le grand public sur Internet de façon conviviale. Notamment des messages d'information et de mises en garde sont précisés au fil de la saisie.
- l'accessibilité : son accès via Internet permet une saisie décentralisée tout en ayant une sauvegarde instantanée des données sur un serveur, sans contrainte d'horaire.
- le contrôle : le logiciel dispose d'un superviseur permettant de minimiser les oublis dans les types d'aliments déclarés.

Toute consommation d'un aliment et de boisson est associée à une prise alimentaire : 3 repas principaux (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et prise alimentaire hors repas (appelée «Autres prises alimentaires»). Chaque prise alimentaire est associée à une heure et à un lieu qui sont enregistrés. Les aliments consommés sont à sélectionner parmi une liste de plus de 3000 aliments, implémentée régulièrement par les diététiciens. Les aliments sont regroupés par catégories selon un arbre de classification qui est parcouru en sélectionnant chaque branche jusqu'à atteindre les aliments génériques (voir **figure 12**).

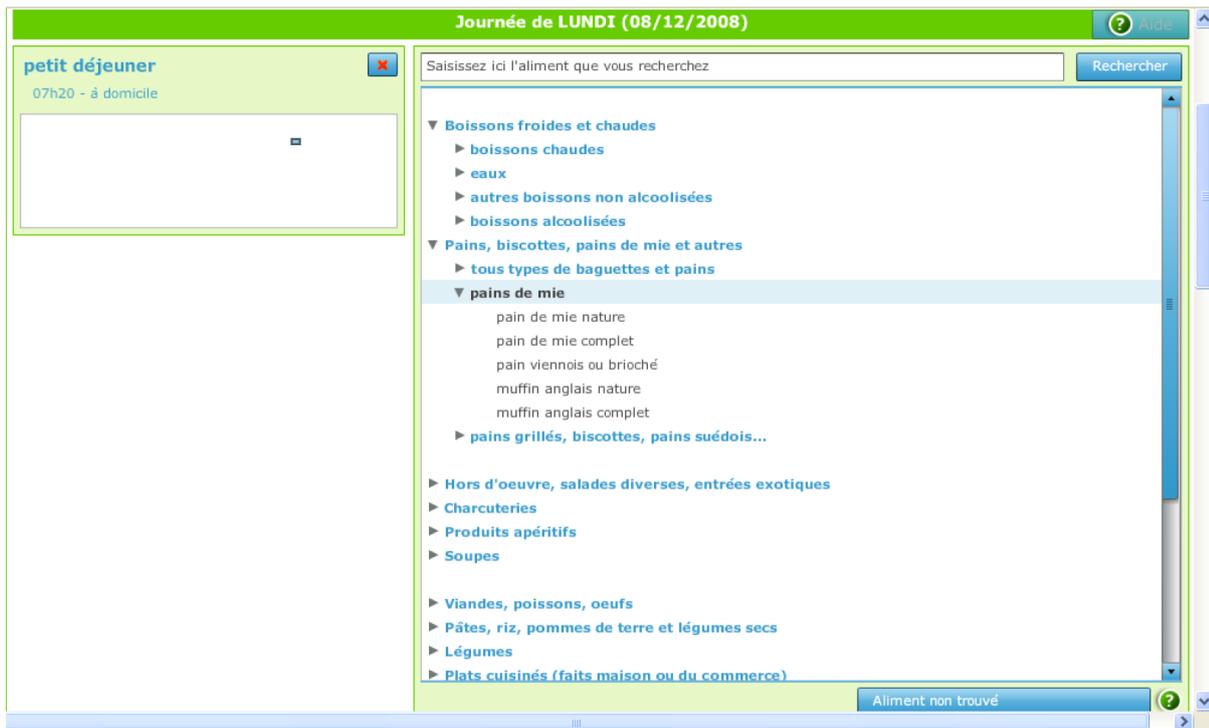


Figure 12 : Interface du site de l'étude NutriNet-Santé permettant d'atteindre l'aliment consommé

Un moteur de recherche est également disponible, autorisant les fautes d'orthographe et une saisie incomplète. Le résultat se présente sous forme d'arbre. Dans le cas où un utilisateur ne trouve pas un aliment qu'il a consommé parmi les choix proposés, il a la possibilité de le saisir manuellement dans un champ de saisie libre prévu à cet effet avec le libellé, et d'en saisir immédiatement la quantité dans un autre champ de saisie, puis l'unité d'après une liste déroulante (ml, g, unité standard). Pour certains aliments, les participants ont la possibilité de spécifier ensuite la marque s'il s'agit d'un produit du commerce (choix parmi une liste de marques), ceci afin de pouvoir faire correspondre une valeur nutritionnelle plus précise que celle d'un aliment générique. Si l'utilisateur ne trouve pas une marque de produit du commerce dans la liste proposée, il a la possibilité de la saisir en champ libre ou d'indiquer «ne sait pas».

Pour limiter de potentiels oublis, pour chaque aliment saisi, une liste des aliments habituellement associés à l'aliment sélectionné est proposée.

La saisie des quantités est ensuite réalisée pour chaque aliment saisi soit directement par la saisie libre du poids soit à travers un choix de portions, associé à une ou plusieurs photographies issues d'un livret validé ([Le Moullec N et al. 1996](#)) permettant une meilleure estimation des quantités.

Choisissez la quantité pour "fondue bourguignone"

petite part (80 g) grande part (160 g) grande part (240 g)

Sélectionnez la portion : A B C D E F G

Sélectionner le nombre de portions:

Si les portions proposées ne conviennent pas à votre consommation, vous pouvez préciser la quantité exacte : g

Annuler Précédent Suivant

Figure 13 : Exemple de photographies proposées aux participants pour l'estimation des quantités

- **Données de santé :**

Les questionnaires de santé renseignent sur les antécédants personnels (certaines pathologies sont systématiquement demandées, **notamment les facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires (CV) dont l'HTA** et les maladies cardiovasculaires) et les antécédants familiaux, les prise de médicaments (cette saisie reliée à la base VIDAL, permet une sélection selon un choix déroulant ou une saisie directe). Les femmes renseignent également leurs antécédants gynécologiques et obstétricaux (notamment leur statut ménopausique, et la prise de contraception et/ou de traitement hormonal substitutif).

Le suivi des données de santé est assuré par les questionnaires santé des kits anniversaires, mais les participants sont également invités à saisir tout événement de santé (hospitalisation, diagnostic, etc.) dont certains seront validés secondairement. Lorsqu'un participant ne répond pas aux questionnaires ou si une information est susceptible de correspondre à un critère principal de l'étude, une investigation est lancée par l'équipe médicale de l'unité responsable de l'étude, afin de collecter les informations (compte-rendu d'hospitalisation, compte rendu d'anatomo-pathologie, etc.) utiles auprès des médecins traitants ou des structures ayant pris en charge le problème de santé. Ces données sont revues par des Comités d'experts indépendants pour validation.

Le statut vital et les causes de décès sont obtenus selon la procédure décrite dans le Décret 98-37 autorisant l'accès au RNIPP et à la base de données du CépiDc-Inserm.

- **Autres données : les consultations clinico-biologiques :**

En plus des données déclarées à travers le site web, une consultation clinico-biologique facultative a été proposée aux participants. Cette consultation comportait un examen clinique complet selon une procédure standardisée couplé à un prélèvement de sang et d'urine.

L'examen clinique comprenait :

- Trois mesures de la pression artérielle en position assise, espacées d'une minute, après au moins 5 minutes de repos, à l'aide d'un appareil automatique validé (OMRON HEM-7015IT, Rosny-sous-Bois, France).
- un grip-test permettant l'évaluation de la force musculaire
- des mesures anthropométriques : taille, tour de taille et tour de hanche ; le poids au 0.1kg près ; la quantité et la répartition de la graisse corporelle totale, au niveau du tronc, de chaque jambe et de chaque bras (en kg et en % de la masse de la zone considérée) par un analyseur de composition corporelle à impédancemétrie VC-418MA de la marque TANITA © (Japon).

Un prélèvement sanguin et un prélèvement urinaire ont été effectués afin de réaliser les dosages de glycémie, et des lipides plasmatiques (cholestérol total, C-HDL et C-LDL, triglycérides). Une partie des prélèvements non utilisée pour les dosages a ensuite été anonymisée et stockée dans la «Biobanque NutriNet-Santé» à -80°C.

Au total, plus de 60 centres, répartis dans toute la France ont été ouverts et ont accueillis 19621 participants.

Ces consultations ont été mises en place après l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du 20 avril 2010 numéro 2780, du CCTIRS le 8 juillet 2010 numéro 10.367, de la CNIL le 25 octobre 2010 DR-2010-322).

II.C. Qualité des données recueillies

II.C.1. Données alimentaires :

Afin de valider la qualité des données alimentaires, plusieurs études de validations ont été réalisées au sein de l'étude NutriNet-Santé. Tout d'abord, la méthode même de recueil de données alimentaires via internet, pour laquelle l'étude NutriNet-Santé est précurseur a été comparée à la méthode traditionnelle par enquête d'une diététicienne permettant de valider son mode de passation (**Touvier *et al.* 2011**).

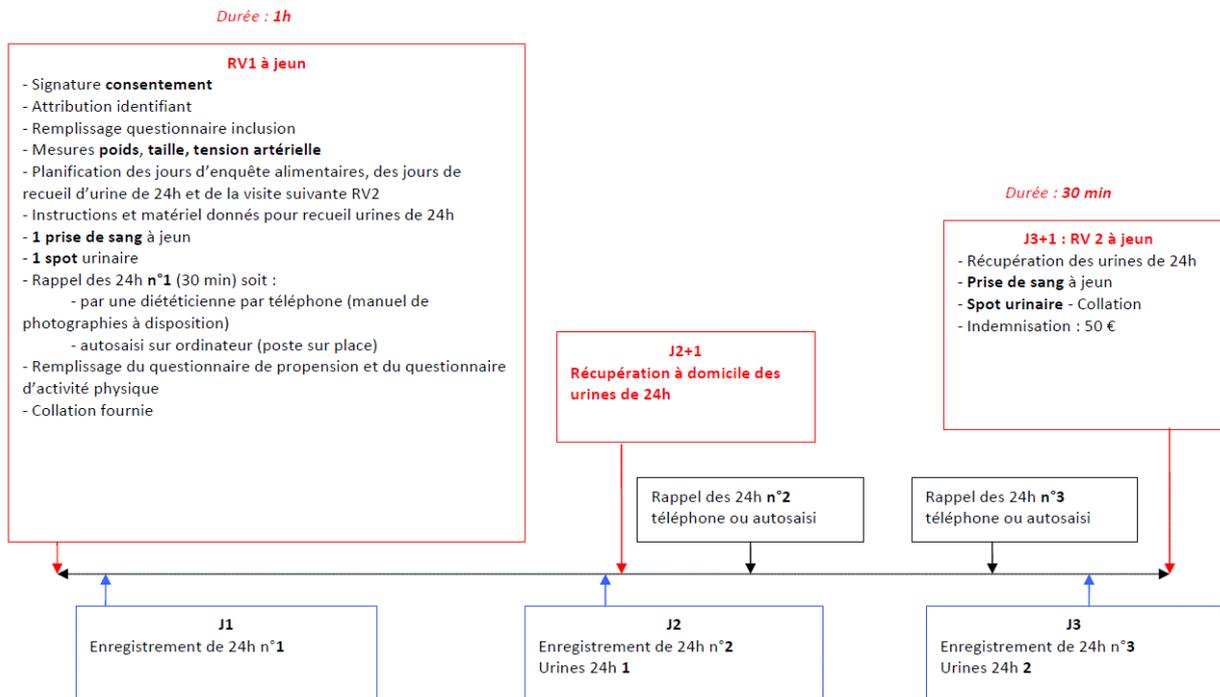
Ensuite, des études de validation sur des sous-échantillons ont été réalisées afin de préciser la qualité de la méthode d'enregistrement alimentaire de 24 h par Internet développée pour l'étude NutriNet-Santé (**Lassale *et al.* 2015, Lassale *et al.* 2016**). Les consommations alimentaires estimées par cet outil ont donc été comparées à des biomarqueurs mesurés dans le sang et les urines, mesures fiables de l'apport alimentaire mais impossibles à réaliser sur de grandes populations du fait de leur coût et de leur complexité.

Ces études ont inclus 199 participants (104 hommes et 95 femmes) tirés au sort parmi les participants de l'études Nutrinet-Santé et qui ont participé au protocole entre Octobre 2012 et Avril 2013. A la première visite, un bilan clinique et une prise de sang étaient effectués. Deux recueils d'urine de 24 heures étaient demandés au participant, correspondant à deux jours d'enregistrement alimentaire, planifiés lors des trois semaines suivantes. A la fin du protocole, une deuxième visite avec prise de sang était effectuée.

Trois méthodes de recueil alimentaire sur trois jours ont été utilisées : 3 enregistrements de 24 h (24h DR) en autosaisie en ligne, 3 rappels des 24 heures autosaisis en ligne (pour la moitié des participants) et 3 rappels des 24 heures conduits par un diététicien (pour l'autre moitié des participants).

La **figure 14** ci-après schématise le déroulement de cette étude de validation :

Figure 14 : Déroulement de l'étude de validation de la méthode d'enregistrement alimentaire utilisée dans l'étude NutriNet-Santé par des biomarqueurs.



Les résultats de l'étude de validations contre biomarqueurs urinaires rapportent une différence relative entre données déclarées et mesurées de -14.4% chez les hommes et -13.9% chez les femmes pour les protéines, de +2.6% chez les hommes et -3.6% chez les femmes pour le potassium et -2.1% chez les hommes et -8.3% chez les femmes pour le sodium. Aussi si ces différentes corrélations entre données déclarées et « mesurées » peuvent sembler relativement basses, elles sont équivalentes à celles retrouvées dans les études de validations de différentes études d'épidémiologie nutritionnelles.

II.C.2. Données socio-démographiques

Une autre étude qui a comparé les données socio-démographiques rapportées dans Nutrinet à travers l'interface du site aux données recueillies par des questionnaires papier selon une méthode plus traditionnelle, a retrouvé une bonne concordance entre les deux modes de collecte avec des coefficients kappa variant de 0.76 à 1 pour les données catégorielles et des coefficients de corrélation intra-classe variant de 0.81 à 1 pour les données continues (Vergnaud *et al.* 2011).

II.C.3. Données anthropométriques :

La validité des données anthropométriques déclarées via le site web de l'étude a été étudiée de deux façons :

- En comparant les données déclarées et les données mesurées lors des consultations clinico-biologiques pour le sous-échantillon d'environ 19600 participants de Nutrinet y ayant participé ([Lassale et al. 2013](#)). Cette étude rapporte un coefficient de corrélation intra-classe très élevé de 0.94 pour la taille et 0.99 pour le poids ainsi qu'une concordance pour la classification selon l'IMC de 93%.
- A travers une étude comparant les données déclarées via internet à celles déclarées à travers des questionnaires papiers selon une méthode plus traditionnelle ([Touvier et al. 2010](#)). Cette étude montre la bonne concordance entre les données déclarées via internet et celles via un questionnaire papier avec des coefficients de corrélation intra-classe de 0.86 à 1 pour les données continues et des coefficients kappa de 0.69 à 1 pour les catégorielles.

II.C.4. Données de santé :

En France, il existe une base de données médico-administrative : le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) dans laquelle chaque individu est répertorié sous son numéro de sécurité sociale unique, le Numéro d'Identification au Répertoire (NIR). Les données issues du SNIIR-AM portent sur la consommation de soins (médicaments, hospitalisations...) et de prise en charge de l'Assurance Maladie.

L'étude NutriNet-Santé a obtenu le droit de recueillir le NIR des participants, par décret du Conseil d'Etat (Décret du 26 février 2013), ce qui permettra, avec l'accord des participants, d'effectuer le chaînage avec le SNIIR-AM afin de valider au moins sur des sous-échantillon, la qualité des données santé rapportées.

II.D. Traitements des données :

- **Données alimentaires :**

Les apports en nutriments correspondant aux aliments consommés ont été estimés à partir d'une table de composition alimentaire incluant plus de 3300 aliments (**NutriNet-Santé coordination 2013**). Les quantités journalières ont été calculées à partir des moyennes pondérées des 3 enregistrements de 24h afin de tenir compte de la variabilité individuelle entre les jours de semaines et ceux de week-end).

Par ailleurs, pour améliorer la qualité des données alimentaires, la sous-déclaration potentielle du participant a été systématiquement recherchée pour chaque enregistrement alimentaire. La sous-déclaration est un phénomène complexe qui résulte de la tendance à sous-estimer les apports et les quantités consommées et qui conduit à un biais de mesure systématiquement décrit dans les études d'épidémiologie nutritionnelle. Ces oublis ou erreurs de déclaration de certains aliments peuvent être involontaires (problème de mémoire, estimation des quantités, etc.) ou volontaires en omettant préférentiellement des aliments ayant une image malsaine (biais de désirabilité sociale) (**Lafay et al. 2000**). Dans Nutrinet, la sous-déclaration est identifiée au moyen de la méthode de Black (**Black 2006**) qui consiste à comparer les apports énergétiques totaux déclarés au métabolisme de base théorique, calculé selon le sexe, l'âge, le poids et la taille.

A partir des données alimentaires, différents scores alimentaires ont été calculés pour les différentes analyses:

- Le score PNNS-GS modifié (mPNNS-GS). Le score PNNS-GS a été établi afin de mesurer l'adhérence aux recommandations nutritionnelles française (ou Plan National Nutrition Santé) (**Estaquio et al. 2009** ; et **annexe 3**). Il est composé de :
 - 12 composantes nutritionnelles pour lesquelles des points sont attribués en fonction de la consommation recommandée pour le sexe et l'âge correspondant : fruits et légumes (0-2 points), féculents (0-1 point), aliments complets (0-1 point), produits laitiers (0-1 point), viande poisson œufs (0-1 point), produits de la pêche (0-1 point), graisses ajoutées (0-1 point), graisses végétales (0-1 point), produits sucrés (-0.5 à 1 point), boissons (eau vs boissons sucrées) (0-1 point), alcool (0-1 point), sel (-0.5 à 1.5 point).

- 1 composante relative à l'activité physique : 0-1.5 pt
- Une pénalité sur l'apport énergétique est ensuite appliquée si les apports énergétiques totaux sont trouvés supérieurs d'au moins 5% aux besoins énergétiques calculés selon l'équation de Schofield (**Schofield 1985**).

Il atteint un maximum de 15 points et peut-être négatif en raison de la pénalité sur l'énergie. Le score modifié mPNNS-GS, correspond au score PNNS sans la composante activité physique. Il peut donc atteindre un maximum de 13.5 points.

- Le score DASH développé par Fung (**Fung et al. 2008** ; et **annexe 4**) permettant de mesurer l'adhérence à un régime de type DASH. Ce score comprend 8 composantes alimentaires correspondants aux aliments dont la consommation doit être augmentée (fruits, légumes, oléagineux et légumineuse, produits laitiers non-gras, céréales complètes) ou au contraire réduite (sel, soda, viandes rouges et transformées) dans une alimentation type « DASH ». Pour chaque composante, les consommations des participants est classée en quintiles dans chaque sexe permettant d'assigner 1 à 5 points selon le rang de consommation. La somme des points obtenus pour chaque composante permet alors d'obtenir un score DASH variant de 8 à 40 pour chaque participant.
- Le score MDS (Mediterranean Diet Score) développé par Trichopoulou et al. (**Trichopoulou et al. 2003** ; et annexe 5) permettant de mesurer l'adhérence à un régime de type méditerranéen. Le score MDS inclus 9 composantes correspondant :
 - aux consommations devant être favorisées: légumes, céréales, fruit et oléagineux, légumineuses, produits de la mer, et au ratio acide gras mono-insaturés sur acides gras saturés
 - aux consommations devant être diminuées : produits laitiers et viandes.
 - à la consommation d'alcool

Pour chaque aliment à favoriser et par sexe, 1 point est attribué si la consommation est supérieure ou égale à la médiane de consommation ; et pour chaque aliment à éviter, 1 point est attribué si la consommation est inférieure ou égale à la médiane de consommation. Pour la consommation d'alcool, 1 point est attribué pour une consommation comprise entre 5 et 25g/j d'éthanol pour les femmes et entre 10 et 50g/j d'éthanol pour les hommes.

- **Données de santé :**

Les données de santé sont issues des questionnaires santé des Kit d'inclusion et anniversaires, ainsi que des déclarations possibles spontanées des participants. La définition des **cas prévalents** et des **cas incidents d'HTA** a été faite en tenant compte des pathologies et/ou des traitements médicamenteux déclarées dans les questionnaires santé.

- Définition des cas d'HTA prévalent dans l'étude (**Figure 15**) :

Trois variables sont disponibles pour déterminer le statut de HTA prévalent :

1. Etes-vous hypertendus ? (oui/non)
2. Prenez-vous un traitement pour l'hypertension artérielle ? (oui/non)
3. Déclaration d'un traitement antihypertenseur selon la classification ATC

Ces trois variables doivent être utilisées de la façon suivante pour définir le statut hypertensif ou non des participants à l'inclusion :

1. Les participants qui ont cliqué « oui » à la question « êtes-vous hypertendu ? » ET qui ont déclaré prendre des médicaments hypotenseurs sont considérés comme hypertendus à l'inclusion (qu'ils aient ou pas listé les médicaments hypotenseurs consommés).
2. Les participants qui ont cliqué « oui » à la question « êtes-vous hypertendu? », qui n'ont pas déclaré prendre des médicaments hypotenseurs, mais qui en ont listé parmi les médicaments consommés à l'inclusion ou au plus tard 18 mois après l'inclusion (N0) sont considérés comme hypertendus à l'inclusion.
3. Les participants qui ont répondu « non » à la question «êtes-vous hypertendu ?» ET qui ont déclaré prendre des médicaments hypotenseurs **UNIQUEMENT** à N0, **SANS** que cette prise de médicaments ne soit associée à une pathologie contemporaine pouvant expliquer la prescription (voir ci-dessous) sont considérés comme hypertendus à l'inclusion.

Pathologies (autre que HTA) justifiant l'utilisation des bêtabloquants : Infarctus du myocarde, angor, Insuffisance cardiaque, Troubles du rythme cardiaque, Migraine, Glaucome, Cirrhose (hypertension portale, prévention de rupture de varices), Hyperthyroïdie.

Pathologies (autre que HTA) justifiant l'utilisation des IEC : Insuffisance cardiaque congestive, Infarctus du myocarde, Insuffisance rénale.

Pathologies (autre que HTA) justifiant l'utilisation des inhibiteurs calciques : Infarctus du myocarde, Troubles du rythme cardiaque

Pathologies (autre que HTA) justifiant l'utilisation des diurétiques : Insuffisance cardiaque, Insuffisance rénale,

Pathologies (autre que HTA) justifiant l'utilisation des sartans : Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque, Insuffisance rénale

- Définition des cas incidents : elle suit les mêmes règles que la sélection des cas prévalents chez les participants non hypertendus à l'inclusion qui déclare l'apparition d'une HTA dans les questionnaires de suivi des kits anniversaires (**Figure 16**).

Figure 15 : Algorithme pour la définition des cas prévalents d'HTA (*effectifs au 19/01/2016)

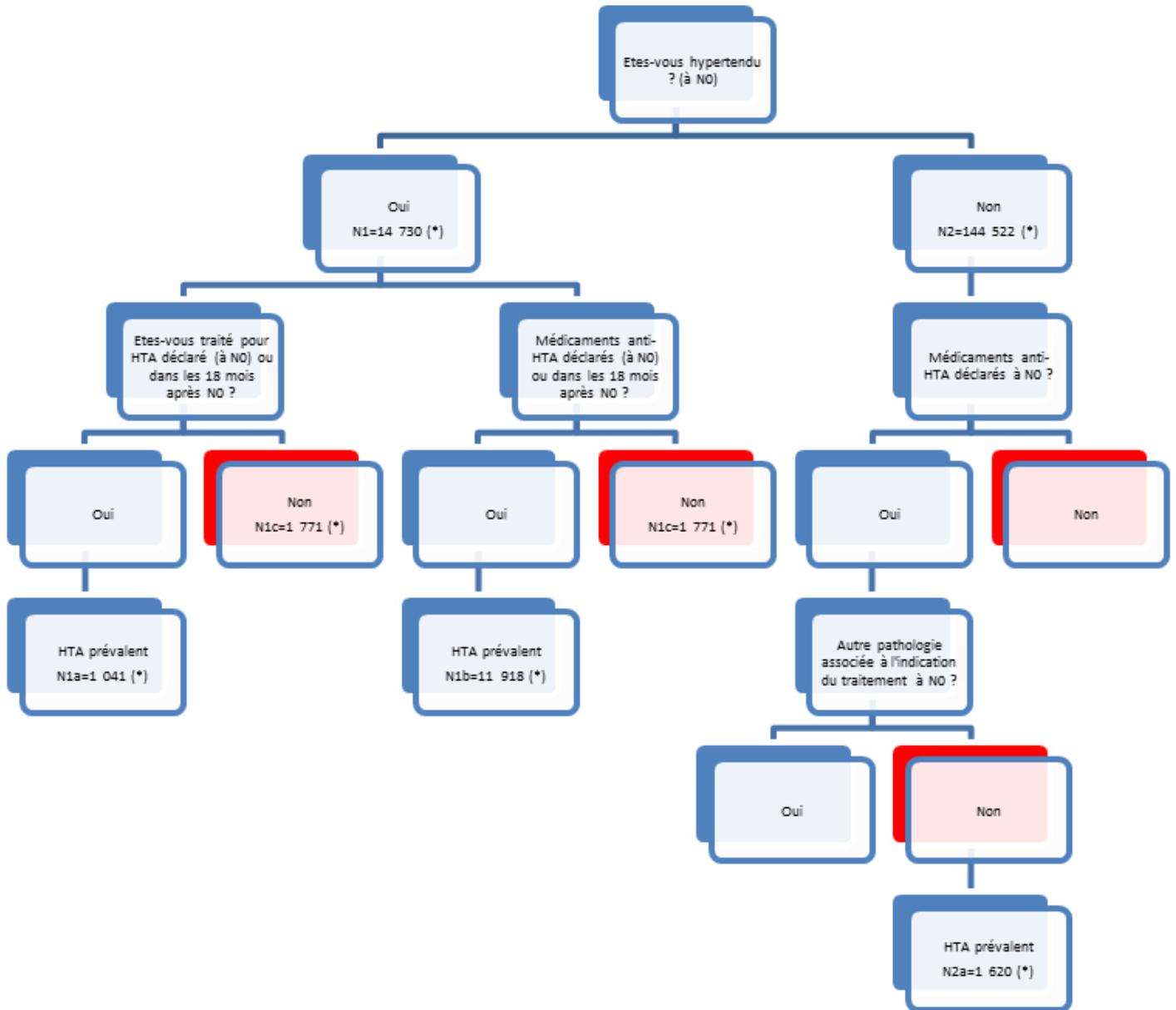
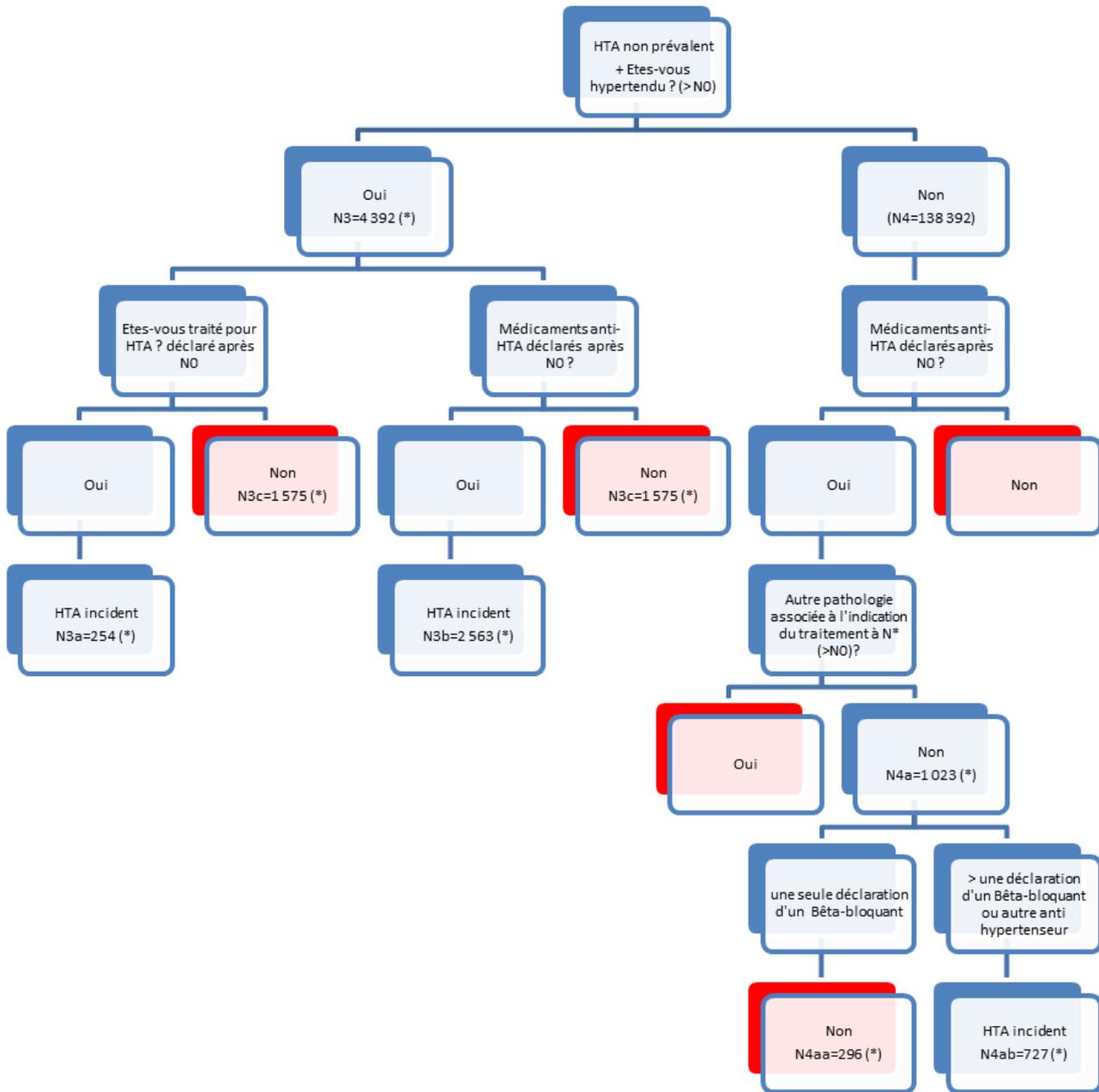


Figure 16 : algorithme pour la définition des cas incidents d'HTA (*effectifs au 19/01/2016)



- **Autres données :**

- le niveau de PA en mm Hg pour chaque participant correspond à la moyenne des 3 mesures prises à 1 minute d'intervalle lors des consultations clinico-biologiques.
- le BMI a été calculé en Kg/m^2 , à partir du poids et de la taille mesurée lors des consultations clinico-biologiques dans les études transversales et à partir des mesures auto-déclarées dans les questionnaires anthropométriques dans les études prospectives.

- Healthy Lifestyle Index (HLI, article 4):

Cet index permet l'étude des relations entre une pathologie et une approche multidimensionnelle du mode de vie. Le HLI a tout d'abord été développé et utilisé dans des études évaluant les relations entre mode de vie et cancers ([Aleksandrova et al. 2014](#) ; [Buckland et al. 2015](#), [McKenzie et al. 2015](#)) et très récemment dans une étude évaluant la mortalité totale associée aux facteurs comportementaux ([Krokstad et al. 2017](#)). Les composantes du HLI sont spécifiques de l'*outcome* considéré ne comprenant donc que les facteurs de risques qui y sont associés selon les données de la littérature. Ainsi par exemple, l'IMC étant identifié comme un facteur associé au cancer colo-rectal, il fera partie des composantes d'un HLI si l'on s'intéresse à la survenue de ces cancers ([Aleksandrova et al. 2014](#)) mais sera absent d'un HLI servant aux études portant sur la survenue d'un cancer gastrique dont il n'est pas un FDR identifié ([Buckland et al. 2015](#)).

Ainsi, pour nos analyses, les composantes du HLI correspondaient aux mesures non médicamenteuses identifiées par la littérature et/ou nos résultats antérieurs comme associées à la PA à savoir (**voir table 1 article 4**) :

- l'IMC ; avec l'attribution d'un point pour les participants ayant un IMC $<25\text{kg/m}^2$, 0 pour les autres
- la qualité de l'alimentation globale approchée par un score d'adhérence à un régime DASH comprenant la consommation de sel ; avec l'attribution d'un point pour les participants du 4^e quartile du score DASH calculé 0 pour les autres.
- le niveau d'activité physique ; avec l'attribution d'un point pour les participants ayant un niveau d'activité physique modéré ou intense, i.e.

correspondant au minimum à 30 min de marche rapide 5 à 7 jours/semaines, 0 pour les autres

- la consommation d'alcool ; avec l'attribution d'un point pour les participants ayant une consommation ≤ 20 g/j d'éthanol, 0 pour les autres.

Le HLI utilisé pour nos analyses varie donc de 0 à 4 points. A noter que contrairement aux HLI utilisés dans les études portant sur les cancers, la consommation de tabac n'est pas prise en compte dans le HLI utilisé dans nos analyses, dans la mesure où bien que la consommation de tabac soit un FDR CV avéré, la relation entre PA et tabac n'est pas établie ni d'après les données de la littérature, ni d'après les différentes analyses réalisées pour ce travail de thèse (l'association ayant systématiquement été recherchée et jamais objectivée).

II.E. Sélection des échantillons pour les différentes analyses réalisées :

Les participants inclus dans les différentes analyses devaient avoir 3 journées d'enregistrement alimentaire par enquête et ne pas être « sous-déclarants ».

Les femmes enceintes étaient systématiquement exclues des analyses.

Par ailleurs, ce travail de thèse comporte :

- **des analyses transversales** pour lesquelles la population éligible correspondait aux participants chez qui une mesure de PA avait été réalisée lors d'une consultation clinico-biologique et qui n'avaient pas déclaré de prise de traitement vaso-actifs. La classification ATC a été utilisée pour sélectionner les traitements vaso-actifs qui regroupaient :
 - les différents antihypertenseurs : Sartan (codes ATC commençant par C09C et C09D ; Inhibiteur de l'enzyme de conversion (codes ATC commençant par C09A, C09B + code C10BX04) ; Autres bloqueurs du SRAA (classe ATC C09X et C09DX02) ; Diurétiques thiazidiques (codes ATC C02LA01, C03AA01 à C03AA03, C03BA04 à BA11, C03BX03, C03EA à C03EA04, C07B, C07BA02, C07BB, C07BB02 à C07BB52, C07CA03, C07DA06, C09BA01 à C09BA15, C09DA01 à C09DA08, C09DX01, C09XA52) ; Diurétique agissant au niveau de l'anse de Henlé : furosémide, bumétanide, pirétanide (codes ATC commençant par C03C + code C03EB01) ; Anti-aldostérones : spironolactone, canréonate de potassium, éplérénone, amiloride, et association à thiazidique ou furosémide (codes ATC commençant par C03D ou C03E et code C07DA06) ; Bêtabloquant (codes ATC commençant par C07) ; Inhibiteur calcique (codes ATC C07FB02 et C07FB03, codes commençant par C08, C09BB, C09DB et code C10BX0) ; Autre médicament à action antihypertensive : codes ATC commençant par C02 à l'exclusion de VIDORA indiqué dans la migraine (code C02CA02).
 - mais également alpha-bloquants utilisés à visée urologique (codes ATC commençant par G04CA).
- **des analyses prospectives** pour lesquelles la population éligible correspondait aux participants inclus dans l'étude indemnes d'HTA mais aussi de pathologie cardiovasculaire, de cancer ou de diabète .

II.F. Analyses statistiques :

II.F.1. Données, Modèles statistiques et facteurs d'ajustements utilisés pour les analyses transversales :

Les études transversales réalisées pour ce travail de thèse ont visé à étudier :

- Les relations entre niveau de pression artérielle mesurée et facteurs comportementaux, à savoir : IMC, niveau d'activité physique, consommation de fruits et légumes, consommation de sel, consommation d'alcool. Les données utilisées pour ces études provenaient des questionnaires les plus proches mais toujours antérieurs à la consultation clinico-biologique pour ce qui est des données déclarées (données alimentaires, niveau d'activité physique, consommation d'alcool, niveau d'éducation) et directement des consultations pour les données mesurées (taille, poids, et PA). La relation a été étudiée par l'utilisation de modèles de régressions linéaires multivariées comprenant l'âge et le niveau d'éducation comme facteurs d'ajustement et stratifiés sur le sexe, permettant de calculer pour chaque modèle, le coefficient de détermination R^2 , représentant la variabilité du niveau de PA expliquée par l'ensemble des paramètres du modèle ainsi que les coefficients de détermination partiels r^2 , expliquant la part de chaque paramètre du modèle.
- Les relations entre niveau de pression artérielle mesurée et alimentation globale approchée par 3 différents scores d'adhérence au PNNS, à un régime DASH et à un régime méditerranéen calculés à partir des données alimentaires déclarées dans le questionnaire le plus proche mais antérieur à la consultation. Des modèles de régressions linéaires multivariées stratifiés sur le sexe et comprenant pour le modèle le plus ajusté : l'âge, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, la consommation de tabac, le niveau d'éducation, les revenus et l'IMC comme facteurs d'ajustement, ont été utilisés pour étudier la relation à travers les quartiles de score d'adhérence.

Pour chacun des trois scores, les analyses ont été répétées en utilisant un score standardisé afin de pouvoir comparer l'association entre niveau de PA et chacun des scores à travers les coefficients de régression (β) obtenus.

II.F.1. Modèles et facteurs d'ajustements utilisés pour les analyses prospectives :

Les analyses prospectives ont visé à calculer le risque de survenue d'HTA incidente lié :

- A l'alimentation, en utilisant les **données alimentaires issues des questionnaires d'inclusion**. Pour chaque nutriment, aliment et pour l'alimentation globale (approchée par un score d'adhérence au régime DASH) le risque de survenue d'HTA a été calculé par des modèles de Cox multi-ajustés fournissant les *hasard ratios* (HRs) associés à chaque quartile de consommation ou de score, avec le premier quartile comme référence. Le modèle multi-ajusté comprenait comme facteurs d'ajustement : l'âge (échelle de temps), traitée comme variable temps-dépendante, le sexe, le niveau d'éducation, les apports énergétiques totaux, l'IMC, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique et les antécédents familiaux d'HTA. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement. Le suivi de chaque participant était censuré à l'âge de la déclaration d'une HTA, du décès du participant ou du gel des bases en fonction de l'évènement survenant le premier.
- Aux facteurs comportementaux considérés de manière individuelle ou en combinaison à travers le calcul du score HLI par l'utilisation de modèles de Cox ajustés sur l'âge (variable temps-dépendante), le sexe, le niveau d'éducation, la consommation de tabac, et les antécédents familiaux d'HTA.

Par ailleurs, afin d'estimer le pourcentage d'HTA incidents liées aux différents facteurs comportementaux, nous avons calculé le pourcentage de part attribuable (PAR) associé à chacun des facteurs en utilisant l'équation développée par Miettinen ([Miettinen 1974](#)) :

$$\text{PAR} = p_{E|D} (\text{RR} - 1) / \text{RR}$$

Où $p_{E|D}$ correspond à la prévalence de l'HTA dans le groupe des individus « exposés » (correspondants aux participants qui ne sont pas dans la catégorie bas risque pour le facteur considéré), et RR le risque relatif de survenue d'HTA correspondant à l'inverse du HR multi-ajusté associé au facteur protecteur. Les bornes inférieures et supérieures des intervalles de confiance ont été estimées par *bootstrapp* avec 500 tirages.

III. Publications : résumés et articles

III.A. Article 1 (publié)

Titre: Relationship Between Nutrition and Blood Pressure: A Cross-Sectional Analysis from the NutriNet-Santé Study, a French Web-based Cohort Study

Auteurs : Helene Lelong^{1,2}, Pilar Galan², Emmanuelle Kesse-Guyot², Leopold Fezeu², Serge Hercberg^{2,3} et Jacques Blacher^{1,2}

1. Université de Médecine Paris-Descartes; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu de Paris, France.

2. Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France.

3. Département de Santé Publique, Hôpital Avicennes, Bobigny, France.

Références : Am J Hypertens. 2015 Mar;28(3):362-71. doi: 10.1093/ajh/hpu164. Epub 2014 Sep 3.

Résumé :

Contexte : L'hypertension est la maladie chronique la plus fréquente dans le monde. Aussi, des mesures non médicamenteuses ou facteurs comportementaux modifiables sont largement recommandés dans les textes de recommandations des sociétés savantes afin de prévenir l'hypertension et/ou d'améliorer le contrôle tensionnel des individus hypertendus. Cependant, la relation entre le niveau de pression artérielle et les mesures non médicamenteuses recommandées a été peu investiguée notamment en population générale. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'impact de facteurs comportementaux sur le niveau de pression artérielle (PA) dans une population d'adultes non traités pour hypertension.

Méthodes : L'association entre facteurs comportementaux et niveau de pression artérielle a été étudiée par des analyses transversales réalisées à partir des données de 8 670 volontaires participants à l'étude NutriNet-Santé, une e-cohorte française. Les données alimentaires ont été recueillies à partir de trois rappels de 24 heures et les données liées au mode de vie par des questionnaires spécifiques. Le niveau de pression artérielle a été calculé par la moyenne de trois mesures cliniques recueillis selon un protocole standardisé. Les associations entre niveau de PA et facteurs comportementaux ont été estimés à partir de modèles de régression linéaire bivariés (ajustés sur l'âge) et multi-ajustés.

Résultats : En analyse bivariée, une relation positive significative a été retrouvée entre niveau de PA et Indice de Masse Corporelle (IMC) ; la consommation de sel était positivement

associée au niveau de PA chez les hommes mais pas chez les femmes ; une relation significative négative entre consommation de fruits et légumes et PA a été retrouvée chez les femmes et chez les hommes ; la consommation d'alcool était positivement associée au niveau de PA dans les deux sexes ; l'activité physique n'a pas été retrouvée associée au niveau de PA.

Les résultats des analyses multivariées rapportent que les 5 paramètres représentant les facteurs comportementaux associés à la PA d'après les données de la littérature, expliquent avec l'âge et le niveau d'éducation 19.7% de la variance du niveau de PA chez les femmes et 12,8% chez les hommes. Au regard des coefficients de corrélation partiels, l'âge et l'IMC sont les paramètres prépondérants. La consommation de sel n'était pas associée de manière significative dans aucun des deux sexes après ajustements multiples.

Conclusion : Parmi les mesures non médicamenteuses destinées à améliorer la PA largement recommandées par les sociétés savantes, l'IMC représente le déterminant le plus important du niveau de PA dans une population d'adultes non traités.

ORIGINAL ARTICLE

Relationship Between Nutrition and Blood Pressure: A Cross-Sectional Analysis from the NutriNet-Santé Study, a French Web-based Cohort Study

Helene Lelong,^{1,2} Pilar Galan,² Emmanuelle Kesse-Guyot,² Leopold Fezeu,² Serge Hercberg,^{2,3} and Jacques Blacher^{1,2}

BACKGROUND

Hypertension is the most prevalent chronic disease worldwide. Lifestyle behaviors for its prevention and control are recommended within worldwide guidelines. Nevertheless, their combined relationship with blood pressure (BP) level, particularly in the general population, would need more investigations. Our aim in this study was to evaluate the relative impact of lifestyle and nutritional factors on BP level.

METHODS

Cross-sectional analyses were performed using data from 8,670 volunteers from the NutriNet-Santé Study, an ongoing French web-based cohort study. Dietary intakes were assessed using three 24-hour records. Information on lifestyle factors was collected using questionnaires and 3 BP measurements following a standardized protocol. Age-adjusted associations and then multivariate associations between systolic BP (SBP) and lifestyle behaviors were estimated using multiple linear regressions.

RESULTS

SBP was higher in participants with elevated body mass indices (BMIs). Salt intake was positively associated with SBP in men but not in women. The negative relationship between consumption of fruits

and vegetables and SBP was significant in both sexes. Alcohol intake was positively associated with SBP in both sexes; physical activity was not. The 5 parameters representing the well-accepted modifiable factors for hypertension reduction plus age and education level, accounted for 19.7% of the SBP variance in women and 12.8% in men. Considering their squared partial correlation coefficient, age and BMI were the most important parameters relating to SBP level. Salt intake was not associated with SBP in either sex after multiple adjustments.

CONCLUSIONS

BMI was the main contributory modifiable factor of BP level after multiple adjustments.

Keywords: blood pressure; body mass index; dietary survey; epidemiology; hypertension; nutritional factors.

doi:10.1093/ajh/hpu164

Hypertension is the most prevalent chronic disease, affecting more than 30% of adults aged ≥ 25 years worldwide.¹ Complications of hypertension account for 9.4 million deaths every year. In France, its estimated prevalence is 31% for adults aged 18–74 years.² Furthermore, most epidemiological studies have shown that among people with treated hypertension, only a minority have blood pressure (BP) in the desired range.² With such an increasing prevalence of hypertension and the difficulty in managing it, strategies are required to prevent its incidence. Hypertension has a multifactorial origin that includes genetic and behavioral factors. Different lifestyle behaviors have been shown to be associated with the prevalence of hypertension.³ On this basis, the following

5 nonpharmacological measures are usually recommended within worldwide guidelines, with the aim of preventing and improving the risk of complications related to high BP^{4–6}: maintaining or attaining a normal weight, that is, a body mass index (BMI) of < 25 kg/m²; increasing physical activity; limiting alcohol consumption to 2 drinks a day for men and 1 drink a day for women; controlling dietary salt intake at 6g/day; and having a dietary approach to stop hypertension (DASH), that is, a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products and reduced in saturated and total fat.^{7,8} However, it appears to be difficult to implement and maintain these lifestyle

Correspondence: Jacques Blacher (jacques.blacher@htd.aphp.fr).

Initially submitted May 15, 2014; date of first revision June 9, 2014; accepted for publication July 10, 2014.

¹Paris-Descartes University, Faculty of Medicine; Hôtel-Dieu Hospital; Assistance Publique-Hopitaux de Paris; Diagnosis and Therapeutic Center, Paris, France; ²Paris 13, Sorbonne Paris Cité University; Nutritional Epidemiology Research Unit-UMR U1153 INSERM, U1125 INRA, CNAM, Paris 13, Centre de Recherche en Epidémiologies et Biostatistiques Sorbonne Paris Cité, UFR SMBH, Bobigny, France; ³ Department of Public Health, Avicenne Hospital, Bobigny, France.

© American Journal of Hypertension, Ltd 2014. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Lelong et al.

behaviors in daily life; some research suggests that their combination has a subadditive effect on BP reduction.⁹

In addition to these 5 recommended measures, several other nutritional factors including intake of fiber, magnesium, phosphorus, and calcium may affect BP. However, findings from controlled trials have shown a modest, inconsistent effect on BP level.

Nutritional policies have been implemented in several countries for hypertension prevention in the general population. In France, the prevention of high BP through nutrition is one objective of the French Nutrition and Health Program (Programme National Nutrition Santé) launched in 2001 by the French Ministry of Health.¹⁰ However, lifestyle changes are recommended for patients at each BP level and with each risk level, while few data are available in this field, particularly in untreated populations.

Our aim in this study was to evaluate and quantify the association between an individual's characteristics, modifiable lifestyle behaviors (in particular, dietary intake), and BP among a general population of untreated French adults. A second goal was to quantify the extent to which the recommended lifestyle factors were determinants of BP level in order to promote their individual or general implementation.

METHODS

Study design

The NutriNet-Santé cohort Study is an ongoing French web-based study. Details concerning study protocol, design, and methods have been detailed elsewhere.¹¹ Briefly, the NutriNet-Santé Study was implemented in a general population, targeting Internet-using adult volunteers aged ≥ 18 years. Launched in May 2009, the study is planned for a scheduled follow-up of 10 years. Using a dedicated website, participants were asked to complete questionnaires at baseline and every year thereafter. The baseline and annual questionnaires provide information on sociodemographics, lifestyle characteristics, health status, medication use, physical activity, and diet. In addition to the web study, a subsample of volunteer participants was asked to visit a local consultation center (60 sites disseminated throughout France) where blood samples are collected and clinical examinations performed. All participants signed an informed consent form. The International Research Board of the French Institute for Health and Medical Research (0000388FWA00005831) and the Comité National Informatique et Liberté (CNIL; 908450 and 909216) approved the NutriNet-Santé Study. The Consultation Committee for the Protection of Participants in Biomedical Research (C09-42; 5 May 2010) and the CNIL (1460707) approved the collection of biological samples and clinical data.

The ancillary study is a cross-sectional analysis using data from the NutriNet-Santé Study, which was carried out in the subsample of volunteers who took part in a consultation between January 2010 and February 2013.

Study population

The eligible population included volunteer participants from the NutriNet-Santé cohort who underwent a clinical

examination after exclusion of pregnant women and participants who reported taking vasoactive treatment (antihypertensive medication or α (1)-adrenergic receptor for benign prostatic hyperplasia treatment). Volunteers who reported being hypertensive but not taking any antihypertensive drugs were not excluded. To include participants in analyses, the dietary questionnaire they completed prior to the visit had to be validated (see details below).

A total of 14,191 volunteers underwent a clinical consultation between January 2010 and February 2013. After exclusion of pregnant women and participants treated with vasoactive drugs, 11,739 were eligible. Of them, both dietary data and valid BP and anthropometric measurements were available for 8,670 participants who were included in analyses (Figure 1).

Data collection and treatment

Dietary intake assessment. At inclusion and on a yearly basis, participants completed three 24-hour dietary records on 3 randomly selected days using a user-friendly web interface; this collection method has been validated.¹² For the present study, dietary data from the nutritional assessment preceding the clinical visit were used. Daily dietary intake was calculated as the weighted average of at least 2 records (a weighting coefficient was used to take into account intraindividual variability of weekdays vs. weekend days). Nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé food composition table, which includes more than 2,000 food items. Composite dishes were divided and categorized into food groups using French recipes. Participants with fewer than 2 valid records were excluded. A record was considered not valid if underreporting was detected regarding a participant's weight and height according to the method developed by Black.¹³ Total energy intake was calculated with and without energy from alcohol intake. Mineral intake, that is, sodium, potassium, calcium, magnesium, and phosphorus, was calculated in milligrams per day. Dietary questionnaires provided sodium intake from foods. Salt consumption was reported by multiplying sodium consumption by 2.54. Moreover, in order to take into account addition of salt during cooking and eating, 1.5 g of salt per day was added to estimated total salt consumption as advised by a French nutrition agency.¹⁴ Macronutrients were reported in percentage of total energy intake (without alcohol). Dietary questionnaires covered alcohol consumption, which was reported in grams of ethanol per day.

Demographic, health, and lifestyle data collection. Demographic, health, and lifestyle data were collected at baseline and yearly thereafter using web-based questionnaires. Data from the survey prior to the clinical visit were used for the present analyses. Self-administrated questionnaires provided data on educational level, occupation, vasoactive medication use, pregnancy, and smoking status. Physical activity and sedentary behaviors were reported with a web version of the International Physical Activity Questionnaire in its short form (IPAQ-sf).¹⁵ This tool allows estimating either with 3 levels of physical activity, that is,

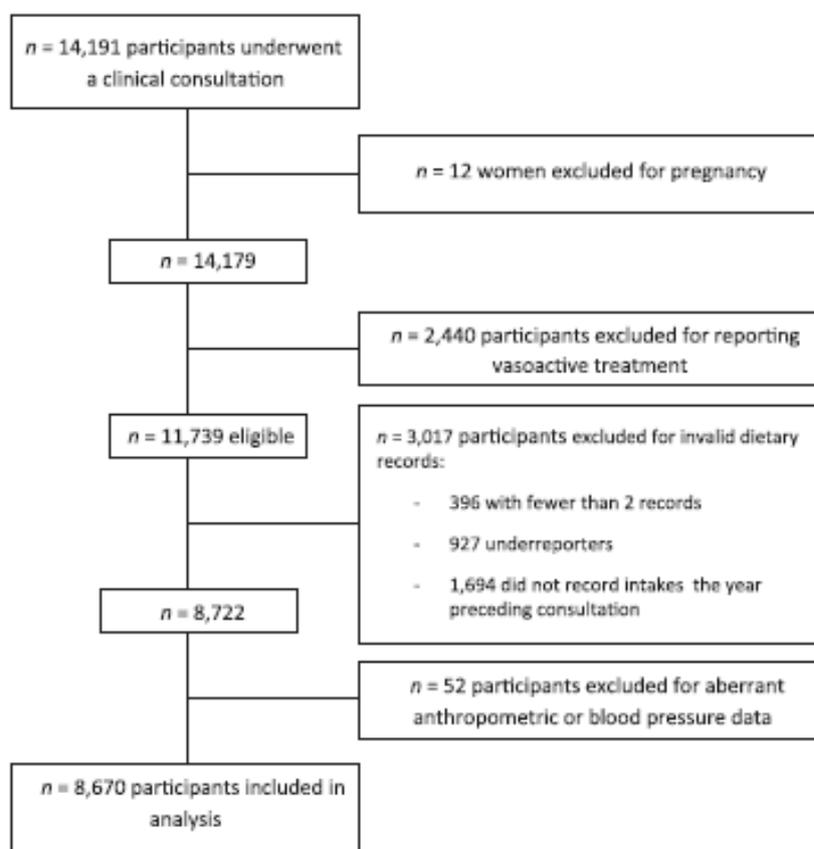


Figure 1. Selection of study's population (flow chart).

low, medium, and high, or with weekly energy expenditure, expressed in metabolic equivalent (MET) * minute/week as a continuous variable. Sedentary lifestyle was estimated by daily time spent in front of a screen (television, computer, or game play).

Anthropometrics and blood pressure measurement. Anthropometrics and BP measurements were taken during the medical visit by trained technicians using standardized protocol. Systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were measured 3 times at 1-minute intervals in a seated position after 5 minutes of rest and using an automatic validated device (OMRON HEM-7015IT, Rosny-sous-Bois, France). The average of the 3 measurements was used for the analyses. An SBP value >180 mm Hg or <90 mm Hg and a DBP value >120 mm Hg or <50 mm Hg were considered to be outliers and were eliminated. Participants with fewer than 2 valid measurements were excluded. Pulse pressure (PP = SBP – DBP) and mean arterial pressure (MAP = 2/3 * DBP + 1/3 * SBP) were calculated according to the usual formula.

Weight measurement was performed with an electronic scale with participants wearing only underwear. Height was measured with a wall-mounted measuring rod. BMI was calculated by dividing weight, in kilograms, by height, in square meters, and reported as a continuous variable.

Statistical analysis

Descriptive analyses are reported as means \pm standard deviation (SD) for quantitative variables or frequency and percentage for categorical variables for the entire population and for each gender. Student *t* test and χ^2 test were used to compare variables for males and females. Crude relationships between BP parameters, specific preselected nutrients, and the other covariates of interest were calculated using the Pearson correlation coefficient. Age-adjusted relations were also performed using linear regression models to assess the association between covariables of interest and BP parameters that provide regression coefficients (β). Additional adjustments with total energy intake were performed.

To investigate determinants of BP, we used a multiple linear regression for each gender. Model-evaluated parameters included age; BMI; and consumption of alcohol, salt, and fruits and vegetables as continuous variables; physical activity level and education level were categorical variables. Results reported for each model were the adjusted coefficient of determination, R^2 , and the squared partial correlation coefficient, r^2 , which were used to describe the contribution to BP variability for each parameter. Regression diagnostics were assessed by checking homoscedasticity and normality of the residuals; multicollinearity was checked using the variance inflation factor.

All tests were 2-sided; $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Participant characteristics and dietary intakes of those included are given in Table 1.

A total of 3,017 participants with no clinically different characteristics were excluded for invalid dietary records, including 813 (27%) men and 2,204 (73%) women. Mean \pm SD age was 50.3 ± 13.8 years. Mean \pm SD BMI was 24.5 ± 4.5 kg/m². Mean \pm SD SBP was 124.6 ± 15.5 mm Hg. Smokers represented 13.6% of participants. Education level was high, with 63.7% having a superior educational level (data not tabulated).

Of the 8,670 volunteers, 84 (4%) men and 229 (3.5%) women reported being hypertensive (without hypertensive drug use). Regarding BP measurements, 586 (28.2%) men and 775 (11.8%) women were hypertensive, that is, SBP ≥ 140 mm Hg and/or DBP ≥ 90 mm Hg. Globally, salt consumption was higher in hypertensive participants compared with those who were nonhypertensive (mean \pm SD: 8.7 ± 2.6 g/day vs. 8.1 ± 2.3 g/day, respectively; $P < 0.0001$). Hypertensive participants displayed higher BMI (mean \pm SD: 25.8 ± 4.4 kg/m²) than those who were normotensive (23.4 ± 3.9 kg/m²; $P < 0.0001$) and they were more active ($3,663 \pm 3,228$ MET \cdot min/day vs. $2,828 \pm 2,623$ MET \cdot min/day; $P < 0.0001$; data not tabulated).

The age-adjusted associations between SBP and lifestyle recommended behaviors are shown in Table 2. The relationships with other BP parameters (DBP, PP, MAP) were not reported because they did not add more information and because SBP is the more important BP parameter associated with hypertension complications.¹⁶ The relationship between BMI and SBP level was strong in both sexes, with a SBP level increase of approximately 1 mm Hg for a 1-kg/m² change in BMI. Salt intake was positively associated with SBP in men but not in women (results were similar using sodium intake from foods). Further adjustments of total energy intake (without alcohol) did not modify the results. The negative relationship between consumption of fruits and vegetables was significant in both sexes ($\beta = -0.003$, $P = 0.01$ in men; $\beta = -0.004$, $P < 0.0001$ in women). SBP increased significantly with the dietary sodium-potassium ratio in both sexes. Alcohol consumption was positively associated with SBP in both sexes ($\beta = 0.05$, $P = 0.01$ in men; $\beta = 0.06$, $P = 0.0004$ in women). Physical activity level and being sedentary were not associated with SBP.

The age-adjusted associations between SBP and other nutritional factors are shown in Table 3. Fiber intake was negatively and significantly associated with SBP in both sexes ($\beta = -0.08$, $P = 0.02$ in men; $\beta = -0.12$, $P < 0.0001$ in women). A significant negative association was found between magnesium intake and SBP in women but not in men. A significant positive association was found between protein intake and SBP in men but not in women. There was no significant association between SBP and total energy intake (without alcohol), dairy product consumption, starch

consumption, total fat and carbohydrate intake, and calcium and phosphorus intake in both sexes.

Results of multiple linear regression models are shown in Table 4. The 5 parameters representing the classic lifestyle recommendations for reducing hypertension (BMI, alcohol consumption, physical activity, intake of salt, and intake of fruits and vegetables), when added to age and education level, accounted for 19.7% of the SBP variance in women and 12.8% in men. Age and BMI were the most strongly associated with SBP (squared partial correlation coefficient $r^2 = 8.6\%$ for age and $r^2 = 6.8\%$ for BMI in women; $r^2 = 4.1\%$ for age and $r^2 = 5.1\%$ for BMI in men). Salt intake was not associated with SBP in either sex after multiple adjustments (results were similar using sodium intake from foods). Consumption of fruits and vegetables as well as alcohol remained associated with SBP in women but not in men. Medium vs. low physical activity was not associated with SBP level; unexpectedly, high vs. low physical activity was found to be positively associated with SBP in women. Further adjustment of total energy intake (without alcohol) did not modify the results. Use of waist circumference (WC) instead of BMI in the model provided similar results (squared partial correlation coefficient $r^2 = 6.2\%$ for WC in women and $r^2 = 4.1\%$ for WC in men).

A significant SBP increase was related to BMI increase within the 4 categories (lean, BMI < 18.5 ; normal, BMI ≤ 18.5 to < 25 ; overweight, BMI ≤ 25 to < 30 ; and obese, BMI ≥ 30) in both sexes (P for trend < 0.0001). These results persisted after age adjustment for both sexes (Figure 2).

An additional multivariable model was established for both sexes by adding smoking status. It was shown that SBP was significantly higher in women who smoked vs. women who did not smoke. No significant association was found in men.

DISCUSSION

The main result of our study was that, aside from age, BMI had the strongest association with BP level; an SBP increase of almost 20 mm Hg across the BMI categories was shown. Furthermore, after multiple adjustments, BMI persisted as the main contributory modifiable factor in the SBP multivariate model.

Body mass index. The literature shows that obese people are more likely to be hypertensive compared with nonobese people.¹⁷ In a representative sample of the French population, the French National Nutrition and Health Survey showed that obese adults were at higher risk of hypertension than those who were nonobese.¹⁸

A strong association between obesity and BP level was shown in a large-scale cross-sectional survey that did not take into account other potential confounding factors; it was shown that 60% of hypertension may be attributable to obesity.¹⁹ The hypothesis that the relation could be mediated by another factor, in particular, salt, alcohol, or total energy intake, could not be ruled out. Our study confirmed this association and also highlighted that BMI is the main determinant of BP variability among the recommended lifestyle factors of consumption of salt, alcohol, and fruits and

Table 1. Characteristics of the study population

Characteristic	All	Men	Women	P value
n (%)	8,670 (100)	2,075 (24)	6,595 (76)	<0.0001
Age (years)	50.9±13.6	53.5±14	50.1±13.3	<0.0001
Occupation				
Unemployed/other	1,342 (15.5)	192 (9.3)	1,150 (17.4)	<0.0001
Retired	2,400 (27.7)	805 (38.8)	1,595 (24.2)	
Self-employed farmer	18 (0.2)	3 (0.1)	15 (0.2)	
Entrepreneur	121 (1.4)	41 (2)	80 (1.2)	
Manual worker	56 (0.7)	29 (1.4)	27 (0.4)	
Manager	2,202 (25.4)	617 (29.8)	1,585 (24)	
Employee	1,051 (12)	132 (6.4)	912 (13.8)	
Intermediate professional	1,487 (17.2)	256 (12.3)	1,231 (18.6)	
Education level				
Primary	253 (2.9)	74 (3.6)	179 (2.7)	0.0051
High school	2,562 (29.6)	660 (31.8)	1,902 (28.8)	
University or equivalent	5,855 (67.5)	1,341 (64.6)	4,514 (68.5)	
Body mass index (kg/m ²)	23.8±4.1	24.7±3.4	23.5±4.2	<0.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	123.5±15.2	131.8±14.3	120.9±14.6	<0.0001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.2±9.2	78.3±9.2	74.1±8.9	<0.0001
Pulse pressure (mm Hg)	48.4±10.3	53.4±9.9	46.8±9.9	<0.0001
Mean arterial pressure (mm Hg)	91.3±10.5	96.2±10.2	89.7±10.1	<0.0001
Alcohol intake (g/day)	9.1±12.6	15.3±16.8	7.2±10.4	<0.0001
Smoking status				
Never	4,437 (51.2)	878 (42.3)	3,359 (54.0)	<0.0001
Former	3,277 (37.8)	951 (45.8)	2,326 (35.3)	
Current	956 (11.0)	246 (11.9)	710 (10.8)	
Physical activity ^a				
Low	1,524 (17.6)	318 (15.3)	3,359 (54.0)	<0.0001
Medium	3,549 (40.9)	734 (35.4)	2,326 (35.3)	
High	2,964 (34.2)	898 (43.2)	710 (10.8)	
Continuous variable (metabolic equivalent ^b min/week)	2,960±2,744	3,466±2,976	2,797±2,645	
Sedentary ^c (min/day)	364±189	372±195	361±187	<0.0001
Dietary intake				
Total energy intake ^c (kcal/day)	1,890±494	2,241±523	1,780±429	<0.0001
Fruits and vegetables (g/day)	430±238	448±264	424±229	<0.0001
Milk products (g/day)	205±158	223±173	199±153	<0.0001
Fiber (g/day)	21±8	24±9	21±7	<0.0001
Starch (g/day)	229±113	298±136	208±95	<0.0001
Salt (g/day)	8.2±2.3	9.6±2.7	7.8±2.0	<0.0001
Total fat (%EI ^c)	39±7	39±7	40±7	<0.0001
Proteins (%EI ^c)	17±4	17±4	17±4	<0.0001
Total carbohydrate (%EI ^c)	43±7	44±7	43±7	<0.0001
Potassium (mg/day)	3,186±881	3,692±939	3,059±821	<0.0001
Calcium (mg/day)	960±325	1,079±360	922±303	<0.0001
Phosphorus (mg/day)	1,315±379	1,507±395	1,255±353	<0.0001
Magnesium (mg/day)	365±126	415±138	349±117	<0.0001

Data are mean ± standard deviation for quantitative variables or frequency (percent) for categorical variables.

Abbreviation: EI, energy intake.

^a Data were available for n = 8,037 for physical activity and n = 8,331 for being sedentary.

^b Sedentary corresponds to the time spent in front of a screen.

^c Total energy intake without alcohol.

Lelong et al.

Table 2. Age-adjusted associations between systolic blood pressure and lifestyle recommendations in women and men

Lifestyle recommendation parameter	Systolic blood pressure	
	β (standard error)	P value
Women		
Salt (g/day)	0.0001 (0.0001)	0.08
Potassium intake (mg/day)	-0.001 (0.0002)	0.01
Sodium-to-potassium ratio	2.3 (0.61)	0.0001
Alcohol intake (g/day)	0.058 (0.016)	0.0004
BMI (kg/m ²)	0.88 (0.04)	<0.0001
Fruits and vegetables intake (g/day)	-0.004 (0.0008)	<0.0001
Physical activity		0.17
Medium ^a	-0.59 (0.47)	0.21
High ^a	0.10 (0.50)	0.84
Sedentary (min/day)	-0.001 (0.001)	0.53
Men		
Salt (g/day)	0.0003 (0.0001)	0.01
Potassium intake (mg/day)	0.0002 (0.0003)	0.64
Sodium-to-potassium ratio	2.1 (1.03)	0.05
Alcohol intake (g/day)	0.051 (0.018)	0.006
BMI (kg/m ²)	1 (0.90)	<0.0001
Fruits and vegetables intake (g/day)	-0.0030 (0.0012)	0.01
Physical activity		0.31
Medium ^a	-1.19 (0.93)	0.20
High ^a	-0.28 (0.91)	0.75
Sedentary (min/day)	-0.002 (0.002)	0.18

Abbreviation: BMI, body mass index.

^aReference: physical activity = low.

vegetables and physical activity level. In other words, stopping weight increase should be the first target in the general population to counteract the hypertension epidemic reported in epidemiological surveys.²⁰

Salt. Despite the widespread knowledge that salt consumption is a major nutritional factor associated with BP level,^{21,22} we found that age-adjusted SBP was not significantly associated with salt intake in women and not associated with either sex when adjusted for all parameters. Nevertheless, hypertensive participants consumed salt at a significantly higher rate than did those who were nonhypertensive. Several hypotheses can explain this finding. First, in our study, people who were treated with antihypertensive drugs and who could have a greater salt consumption were excluded. This may have led to minimization of the salt consumption range and, thus, the expected association. Second, dietary questionnaires covered only sodium intake from foods; total consumption was estimated by adding a constant for cooking meals and eating, which could have reduced the interindividual variation and, hence, made the potential association more difficult to identify.

Another explanation is that the known relationship between salt and BP in the general population was overstated

and is more complex than once believed. Indeed, the lack of the expected relationship between salt and BP was found in 2 recent surveys carried out in Europe—1 in Croatia²³ and another in France.²⁴

Intake of fruits and vegetables, potassium, and fiber. Intake of fruits and vegetables is known to be associated with lower BP levels.^{24–26} This association has been explained by the high potassium and fiber contents of these foods, which have been shown to reduce BP levels.^{27,28} Our data were consistent with those in the literature in that we found a significant negative age-adjusted relationship between SBP and intake of both fruits and vegetables and fiber in both sexes. Compared with BMI, the effects of these nutritional factors were small in our study. Nevertheless, promotion of their consumption would be one way to fight against weight gain, in addition to their direct antihypertensive effect.

Dietary sodium-to-potassium ratio. We found a significant positive age-adjusted relationship between the dietary sodium-to-potassium ratio and SBP in both sexes, while an association with sodium was positively significant only in men and an association with potassium was negatively significant only in women. The relationship between BP and

Table 3. Age-adjusted associations between systolic blood pressure and other dietary, lifestyle, and socioeconomic characteristics in women and men

Characteristic	Systolic blood pressure	
	β (standard error)	P value
Women		
Smoking status ^a	-1.58 (0.55)	0.004
Education level		<0.0001
Secondary ^b	-3.09 (1.07)	0.004
University ^b	-5.4 (1.05)	<0.0001
Dietary intake		
Total energy intake ^c (kcal/day)	0.001 (0.0004)	0.09
Dairy products (g/day)	-0.002 (0.001)	0.11
Fiber (g/day)	-0.12 (0.02)	<0.0001
Starch (g/day)	-0.002 (0.002)	0.27
Total fat (%EI)	1.3 (2.5)	0.61
Proteins (%EI)	3.3 (4.3)	0.44
Total carbohydrate (%EI)	-2.2 (2.4)	0.37
Calcium (mg/day)	-0.0001 (0.001)	0.92
Phosphorus (mg/day)	0.00002 (0.001)	0.97
Magnesium (mg/day)	-0.004 (0.001)	0.002
Men		
Smoking status ^a	-0.95 (0.95)	0.32
Education level		0.01
Secondary ^b	3.97 (1.69)	0.02
University ^b	2.35 (1.66)	0.16
Dietary intake		
Total energy intake ^c (kcal/day)	0.0006 (0.0006)	0.34
Dairy products (g/day)	0.001 (0.002)	0.46
Fiber (g/day)	-0.08 (0.03)	0.02
Starch (g/day)	-0.0002 (0.002)	0.91
Total fat (%EI)	3.2 (4.6)	0.49
Proteins (%EI)	19.7 (0.02)	0.021
Total carbohydrate (%EI)	-7.9 (4.3)	0.07
Calcium (mg/day)	0.001 (0.001)	0.14
Phosphorus (mg/day)	0.001 (0.001)	0.28
Magnesium (mg/day)	-0.001 (0.002)	0.53

^a Former smokers were considered to be nonsmokers.

^b Reference: education level = primary.

^c Total energy intake without alcohol.

sodium-to-potassium ratio has been shown to be stronger than the relationship between BP and either sodium or potassium alone.²⁹ This was pointed out as a success factor of the DASH dietary pattern.³⁰ The dietary sodium-to-potassium ratio seems to be an interesting global parameter that makes it possible to take into account intake of salt and fruits and vegetables and their potential interaction with BP level.

Physical activity. Regarding physical activity, the association with age-adjusted SBP was not significant in both sexes. More surprising in the full model, we found a weak but significant positive association between SBP and high physical activity level (vs. low physical activity level as a reference) in women. The possible explanation of these findings is that some volunteers could have recently modified their physical activity level based on their knowledge of elevated

Lelong et al.

Table 4. Multivariate association between lifestyle factors and systolic blood pressure in women and men

Model	Adjusted R ² (%)	P value	
	19.7	<0.0001	
Parameters	Partial R ² (%)	β (standard error)	P value
Women			
Age	8.6	0.33 (0.01)	<0.0001
BMI	6.8	0.87 (0.04)	<0.0001
Alcohol intake	0.2	0.05 (0.02)	0.002
Physical activity	0.3		0.008
Physical activity medium vs. low		0.40 (0.45)	0.38
Physical activity high vs. low		1.37 (0.49)	0.01
Salt intake	–	–0.00001 (0.0001)	0.86
Fruits and vegetables intake (g/day)	0.3	–0.003 (0.001)	<0.0001
Education level	0.3		<0.0001
Secondary vs. primary		–2.12 (1.09)	0.05
University vs. primary		–3.73 (1.08)	0.001
Men			
Age	4.1	0.22 (0.02)	<0.0001
BMI	5.1	0.97 (0.09)	<0.0001
Alcohol intake	–	0.02 (0.02)	0.32
Physical activity	–		0.50
Physical activity medium vs. low		–0.02 (0.91)	0.98
Physical activity high vs. low		0.71 (0.89)	0.42
Salt intake	–	0.0001 (0.0001)	0.41
Fruits and vegetables intake (g/day)	–	–0.001 (0.001)	0.44
Education level	0.3		0.01
Secondary vs. primary		4.71 (1.74)	0.01
University vs. primary		3.34 (1.72)	0.05

Abbreviation: BMI, body mass index.

BP, introducing a reverse-causality bias. Indeed, in our study population, there were 15% of hypertensive participants for whom physical activity level was significantly higher than for those who were nonhypertensive.

Another potential explanation is that the IPAQ-sf failed to report a valid estimation of physical activity. The really low proportion of women in the high physical activity level (10.8%) although the IPAQ-sf is known to overestimate the moderate and vigorous physical activity, supports this hypothesis.¹⁵ Furthermore, a recent review of the literature challenged the IPAQ in its short form.³¹

Tobacco use. We found a negative association between smoking status and BP level in women. This finding has been reported in several epidemiological studies.³² However, even though no independent chronic effect of smoking on BP has been proven to date,⁴ smoking remains a powerful cardiovascular risk factor, and smoking cessation should be promoted.

Alcohol consumption. We report the possible relationship between BP level and alcohol consumption.⁴ It should

be noted that, as is expected in a French cohort, wine was the primary type of alcohol consumed (66% of alcohol consumption in both sexes); thus, BP was highly correlated with wine consumption. This suggests that the cardiovascular protection of wine consumption reported in the literature³³ is probably not mediated by BP level.

Strengths and limitations. The main strength of our study was that we investigated the relationship between a BP measurement using standardized protocol and lifestyle factors in a large general population of untreated French adults. Furthermore, the quality and completeness of the dietary investigation obtained with a validated method enabled us to closely investigate the relationships between the different nutritional factors and BP.

Nevertheless, there were some limitations. First, the sample of volunteers (both for the study and for the consultation participation) was probably not representative of the global French population, particularly in terms of health conscientiousness. Indeed, compared with the characteristics reported in the ENNS, which used a multistage random

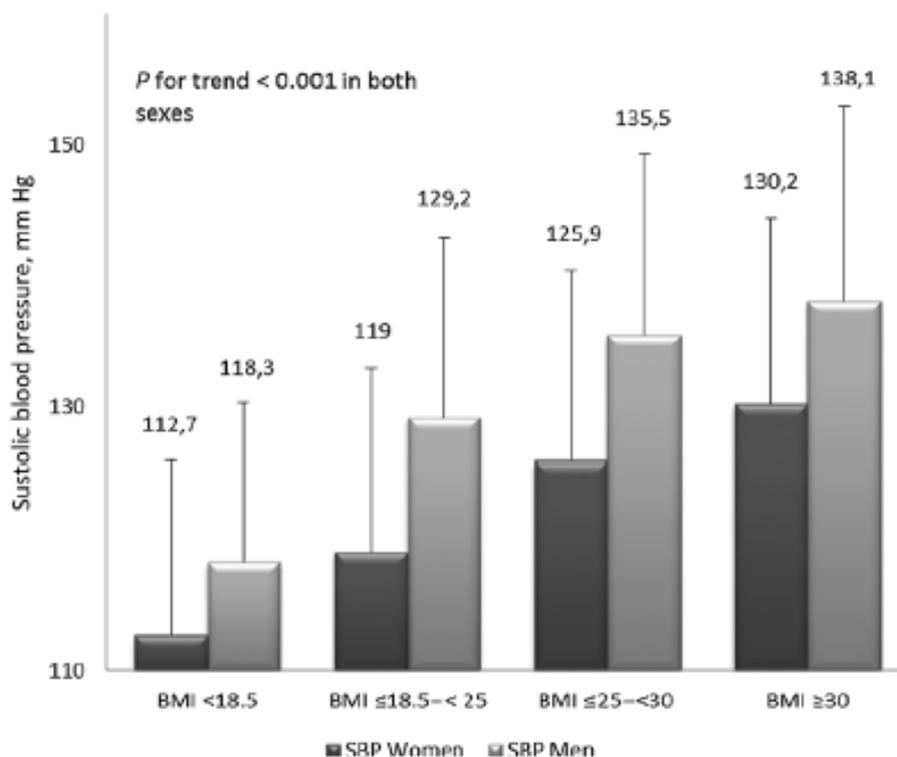


Figure 2. Mean systolic blood pressure by body mass index categories.

sample of the French population.³⁴ In our study there were fewer smokers, participants had lower BMIs, and fruit and vegetable intake was higher, particularly in men. Internet-based recruitment could be another limitation; however, there is a wide range in Internet use across socioeconomic strata in France.¹¹ Second, the cross-sectional design of our study did not take into account that many participants could have recently modified their lifestyle in response to elevated BP, introducing a reverse-causality bias. With such a design, collected data could then be poorly representative of previous years. In this respect, the future analyses of the ongoing cohort study, which is planned for follow-up of the participants over a 10-year period, will investigate the nutritional and behavioral factors associated with hypertension incidence.

In conclusion, the salient result of our study is that of all well-accepted modifiable factors, BMI was the main determinant of BP level. This finding introduces the hypothesis that the main target among modifiable factors for fighting an increase in BP in the general population should be prevention of BMI increase.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all volunteers who participated in the NutriNet-Santé Study and all healthcare professionals and staff at the coordinating center. We extend special thanks to Laurent Bourhis and Fabien Szabo de Edelenyi, the data managers. The NutriNet-Santé Study is supported by and has received

grants from the following institutions: Ministère de la Santé, Institut de Veille Sanitaire, Institut National de la Prévention et de l'Éducation pour la Santé, Fondation pour la Recherche Médicale, Institut de Recherche en Santé Publique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National de la Recherche Agronomique, Conservatoire National des Arts et Métiers, and Université Paris 13.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension. WHO/DCO/WHO/2013.2 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHO_2013.2_eng.pdf 2013. Accessed 15 July 2013.
2. Godet-Madirrossian H, Glrerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:213–220.
3. Greenlund KJ, Daviġlus ML, Croft JB. Differences in healthy lifestyle characteristics between adults with prehypertension and normal blood pressure. *J Hypertens* 2009; 27:955–962.
4. Manca G, Pagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Rullope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sletight P, Vliġmaa M, Waerber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
5. Appel LJ, Brands DW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and

- treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296–308.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
 7. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117–1124.
 8. Harrington JM, Fitzgerald AP, Kearney PM, McCarthy VJC, Madden J, Browne G, Dolan E, Perry JJ. DASH Diet score and distribution of blood pressure in middle-aged men and women. *Am J Hypertens* 2013; 26:1311–1320.
 9. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289:2083–2093.
 10. Hercberg S, Chat-Yung S, Chauliac M. The French National Nutrition and Health Program: 2001–2006–2010. *Int J Public Health* 2008; 53:68–77.
 11. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The NutriNet-Santé 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.
 12. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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; 105:1055–1064.
 13. 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; 24:1119–1130.
 14. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Rapport Sel: Evaluation et recommandations. (Report on Salt: Evaluation and recommendations). January 2002. <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Sel.pdf>.
 15. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381–1395.
 16. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B, Girerd X; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28:1–9.
 17. Jordan J, Engell S, Redon J, Sharma AM, Luft FC, Narkiewicz K, Grassi G. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens* 2007; 25:897–900.
 18. Czernichow S, Castetbon K, Salanave B, Vernay M, Barry Y, Batty G, Hercberg S, Blacher J. Determinants of blood pressure treatment and control in obese people: evidence from the general population. *J Hypertens* 2012; 30:2338–2344.
 19. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523–1529.
 20. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). 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* 2011; 377:568–577.
 21. Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Renal Nutr* 2009; 19:57–60.
 22. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1–15.
 23. Uhernik AI, Erceg M, Milanovic SM. Association of BMI and nutritional habits with hypertension in the adult population of Croatia. *Public Health Nutr* 2008; 12:97–104.
 24. Vernay M, Aidara M, Salanave B, Deschamps V, Malon A, Oleko A, Mallon JM, Hercberg S, Castetbon K. Diet and blood pressure in 18 74-year-old adults: the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *J Hypertens* 2012; 30:1920–1927.
 25. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996; 27:1065–1072.
 26. Sacks FM, Kass EH. Low blood pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:795–800.
 27. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624–1632.
 28. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005; 23:475–481.
 29. Khaw KT, Barrett-Connor E. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study. *Circulation* 1988; 77:53–61.
 30. Lin PH, Allen JD, Li YJ, Yu M, Lin LF, Svetkey LP. Blood pressure-lowering mechanisms of the DASH dietary pattern. *J Nutr Metab* 2012; 2012:472396. doi: 10.1155/2012/472396. Epub 2012 Jan 30.
 31. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8:115.
 32. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87:558–564.
 33. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol* 2013; 48:270–277.
 34. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Hercberg S. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006–2007). *Br J Nutr* 2009; 102:733–743.

III.B. Article 2 (publié)

Titre: Association Between Blood Pressure and Adherence to French Dietary Guidelines

Auteurs : Helene Lelong^{1,2}, Jacques Blacher^{1,2}, Mehdi Menai², Pilar Galan², Leopold Fezeu², Serge Hercberg^{2,3} et Emmanuelle Kesse-Guyot²

1. Université de Médecine Paris-Descartes ; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu de Paris, France.

2. Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France.

3. Département de Santé Publique, Hôpital Avicennes, Bobigny, France.

Référence : Am J Hypertens. 2016 Aug;29(8):948-58. doi: 10.1093/ajh/hpw017. Epub 2016 Feb 22.

Résumé :

Contexte et objectif : L'adhérence à une alimentation globale saine tel qu'un régime DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) ou de type méditerranéen est une des mesures non médicamenteuses recommandées pour l'amélioration du niveau de pression artérielle (PA) dans la population. Des politiques de santé publiques visant à améliorer le statut nutritionnel de la population, tel que le Programme National Nutrition Santé (PNNS) en France, ont été implémentées dans de nombreux pays dans le but de prévenir la survenue de maladies chroniques telle que l'HTA mais plus généralement les maladies cardiovasculaires, les cancers...

L'objectif de cette étude était d'investiguer l'association entre le niveau de pression artérielle et l'adhérence aux recommandations du PNNS en comparaison à l'adhérence à une alimentation type DASH ou à un régime de type méditerranéen.

Méthodes : Les données alimentaires de 11 302 participants de l'étude NutriNet-Santé, une e-cohorte française, ont été utilisées afin de calculer trois scores reflétant l'adhérence aux recommandations du PNNS, à un régime type DASH et à un régime méditerranéen à partir de 3 rappels de 24 heures. Le niveau de PA de chaque participant a également été mesuré suivant un protocole standardisé et des données socio-économiques et de mode de vie, collectées à travers des questionnaires spécifiques. L'association entre les scores d'adhérence et le niveau de PA a été étudiée de manière transversale en utilisant des modèles de régression linéaire

multivariés. Enfin les analyses ont été répétées en utilisant des scores standardisés pour chacun des trois scores d'adhérence de manière à pouvoir comparer leur association respective avec le niveau de PA.

Résultats : Chez les femmes et indépendamment de l'âge, du statut socio-économique, de l'indice de masse corporelle, de la consommation de tabac et d'alcool et du niveau d'activité physique, l'adhérence aux recommandations du PNNS a été retrouvée inversement associée avec le niveau de pression artérielle systolique ($\beta = -0.63$, $P < 0.0001$) de même que l'adhérence à un régime de type DASH ($\beta = -0.66$, $P < 0.0001$) ou de type méditerranéen ($\beta = -0.63$, $P = 0.0002$). Aucune association significative n'a été retrouvée chez les hommes.

Parmi le niveau d'activité physique, le niveau d'éducation et l'indice de masse corporelle (IMC), seul l'IMC a été retrouvé comme facteur modulateur des relations entre chacun des scores d'adhérence et le niveau de PA.

Conclusion : l'adhérence aux recommandations du PNNS a été retrouvée négativement associée avec le niveau de PA. La force de l'association était comparable à celle de l'adhérence aux régimes alimentaires sains reconnus comme bénéfiques pour prévenir l'hypertension ou améliorer le contrôle tensionnel des hypertendus.

ORIGINAL ARTICLE

Association Between Blood Pressure and Adherence to French Dietary Guidelines

Helene Lelong,^{1,2} Jacques Blacher,^{1,2} Mehdi Menai,² Pilar Galan,² Leopold Fezeu,² Serge Hercberg,^{2,3} and Emmanuelle Kesse-Guyot²

BACKGROUND

Adopting a healthy diet like the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) or Mediterranean diet (MD) represents a major lifestyle for blood pressure (BP) control in general population. Nutritional policies, such as the French Nutrition and Health Program (*Programme National Nutrition Santé* or PNNS), have been implemented in several countries with the aims of preventing chronic diseases. The objective of our study was to investigate association between BP and adherence to PNNS guidelines compared with adherence to DASH or MD.

METHODS

We conducted a cross-sectional study in 11,302 untreated participants from the NutriNet-Santé study, a French web-based cohort study. Three validated scores reflecting adherence to PNNS guidelines, DASH diet, and MD were calculated from repeated 24-hour records. Three BP measurements using a standardized protocol were collected. Multivariate linear models were used to assess the associations between the dietary scores and BP.

RESULTS

In women, independent of age, socioeconomic status, body mass index, tobacco use, alcohol consumption, and physical activity, adherence to PNNS guidelines was inversely significantly associated with systolic BP ($\beta = -0.63$, $P < 0.0001$). This association was of similar amplitude that between BP and adherence to DASH-style diet ($\beta = -0.66$, $P < 0.0001$) or MD ($\beta = -0.63$, $P = 0.0002$). No significant association was found in men.

CONCLUSION

Adherence to French nutritional recommendations was found negatively associated with BP at the same magnitude as adherence to well-known dietary pattern in the prevention and treatment of hypertension.

Keywords: blood pressure; dietary scores; epidemiology; hypertension; nutritional policies.

doi:10.1093/ajh/hpw017

Hypertension is the most prevalent chronic disease affecting more than 30% of adults aged ≥ 25 years worldwide and the number of people with the condition rose from 600 million in 1980 to 1 billion in 2008.¹ Recent data reported that raised blood pressure (BP) is to be the most important contributor to the global burden of disease and to global mortality, leading to 9.4 million deaths each year.² In France, hypertension estimated prevalence is 31% for adults aged 18–74 years.³ With such an increasing prevalence, preventive strategies from a public health perspective are urgently needed. Literature on the relationship between nutrition and BP is abundant linking the effect of several nutrients (salt, potassium, fiber...) or foods (fruits, vegetables...) on BP⁴; but more recently, studies in the area focused on whole diet considering that dietary components may interact with each other. Indeed, global dietary pattern takes into account the potential synergistic effects of individual components of the diet.⁵ Healthy diet like the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)⁶ and the Mediterranean diet (MD)⁷

have been shown to improve BP level. The DASH trial was a clinical randomized trial which showed a beneficial effect on BP reduction in both normotensive and hypertensive individuals when adopting a DASH dietary pattern rich in fruits, vegetables, low-fat dairy and reduced in saturated and total fat.⁶ Observational studies reported that adherence to a DASH-style diet was associated with lower BP⁸ but also with reduced risk of incident hypertension,^{9,10} coronary heart disease, and stroke.¹¹ Besides the DASH dietary pattern which could be the better dietary style to improve BP control, the MD, traditional food pattern in Mediterranean basin, showed through a dietary intervention trial, beneficial reduction in BP⁷ and cardiovascular events.¹² To tackle the rise of BP in general population and the burden of its public health consequences, nutritional policies have been implemented in several countries for hypertension prevention in the general population. In France, the prevention of high BP through nutrition is one of the objectives of the French Nutrition and Health Program (*Programme*

Correspondance: Helene Lelong (helene_levong@hotmail.com).

Initially submitted November 30, 2015; date of first revision December 17, 2015; accepted for publication January 29, 2016; online publication February 22, 2016.

¹Paris-Descartes University, Faculty of Medicine, Hôtel-Dieu Hospital, AP-HP, Diagnosis and Therapeutic Center, Paris, France; ²Paris 13, Sorbonne Paris Cité University, UREN (Nutritional Epidemiology Research Unit) - U557 INSERM, U1125 INRA, CNAM, CRNH IdF, Bobigny, France; ³Department of Public Health, Avicenne Hospital, Bobigny, France.

© American Journal of Hypertension, Ltd 2016. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

National Nutrition Santé (PNNS)) launched in 2001 by the French Ministry of Health.¹³ The PNNS Guideline Score (PNNS-GS) was also developed to evaluate adherence to this French Nutrition and Health Program.

The main objective of the present study was to investigate the association between BP and the PNNS-GS assessing adherence to French nutritional recommendations compared with adherence to DASH or Mediterranean dietary pattern among a general population of untreated French adults. Furthermore, we aimed to assess if factors among socioeconomic status (SES), body mass index (BMI), or physical activity (PA) could modulate the relationship between BP and adherence to those 3 dietary patterns.

METHODS

Study design

The NutriNet-Santé cohort study is an ongoing French web-based study. Details concerning study protocol, design, and methods have been detailed elsewhere.¹⁴ Briefly, the NutriNet-Santé study was implemented in a general population, targeting Internet-using adult volunteers aged ≥ 18 years. Launched in May 2009, this observational prospective study is planned for a scheduled follow-up of 10 years. Using a dedicated website, participants were asked to complete questionnaires at baseline and every year thereafter providing informations on sociodemographics, lifestyle characteristics, health status, medication use, PA, and diet. In addition to the web study, a subsample of volunteer participants was asked to visit a local consultation center (90 sites disseminated throughout France) where blood samples were collected and clinical examinations performed. All participants signed an informed consent form.

The International Research Board of the French Institute for Health and Medical Research (0000388FWA00005831) and the "Comité National de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n° 908450 and n° 909216) approved the NutriNet-Santé study. The Consultation Committee for the Protection of Participants in Biomedical Research (C09-42 on 5 May 2010) and the CNIL (n° 1460707) approved the collection of biological samples and clinical data.

The present ancillary study is a cross-sectional analysis using observational data from the NutriNet-Santé study, which was carried out in the subsample of volunteers who took part in a clinical consultation between January 2010 and June 2014.

Study population

The eligible population included volunteer participants from the NutriNet-Santé study who underwent a clinical examination and for whom a complete dietary questionnaire to compute PNNS-GS (dietary data from three 24HR, frequency of alcohol and of fish consumption, PA) filled in the year preceding the clinical visit was available. Pregnant women and subject who reported taking vasoactive treatment (antihypertensive medication or $\alpha(1)$ -adrenergic receptor for benign prostatic hyperplasia treatment) were excluded. Volunteers who reported being hypertensive but not taking any antihypertensive drugs were included (Figure 1).

Data collection and treatment

Demographic, health, and lifestyle data collection. Demographic, health, and lifestyle data were collected at baseline and yearly thereafter using web-based

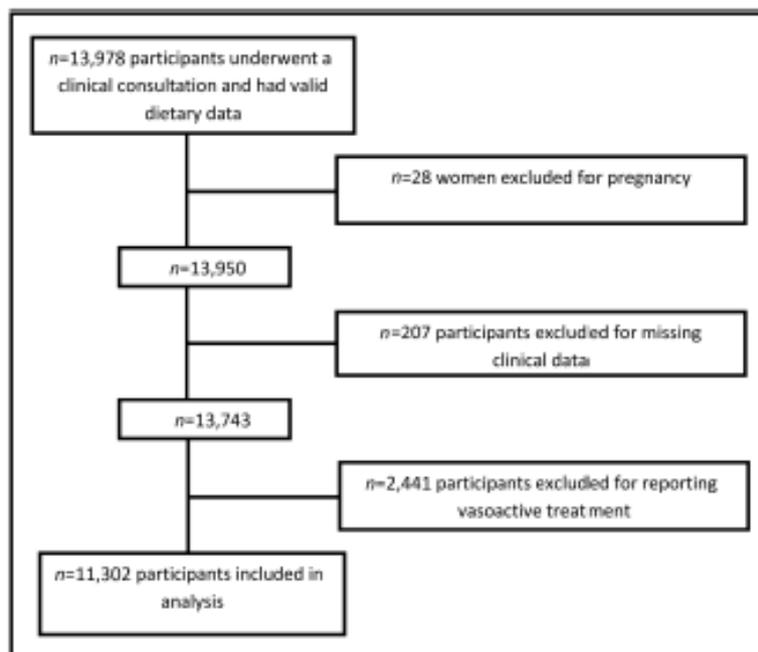


Figure 1. Flow chart.

questionnaires. Data from the survey prior to the clinical visit were used for the present analyses. Self-administrated questionnaires provided data on SES: educational level (highest level achieved), occupation (either current job or most recent occupation for unemployed or retired individuals), monthly household income and household composition (which allowed calculating income per unit consumption in euros), vasoactive medication use, hypertensive status, pregnancy, smoking status.

Leisure-time PA was assessed using the short form of the International Physical Activity Questionnaire (sf-IPAQ), in the French language¹⁵⁻¹⁷ which allows estimating 3 levels of PA: low, medium, and high and weekly energy expenditure expressed in MET-min/week as continuous variable.

Anthropometrics and BP measurement. Anthropometrics and BP measurements were taken during the medical visit by trained technicians using standardized protocol. Systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were measured 3 times at 1-minute intervals in a seated position after 5 minutes of rest and using an automatic validated device (HEM-7015IT; OMRON, Rosny-sous-Bois, France). The average of the 3 measurements was used for the analyses. Participants with fewer than 2 measurements were excluded. Pulse pressure (PP = SBP – DBP) and mean arterial pressure (MAP = $2/3 * DPB + 1/3 * SBP$) were calculated according to the usual formula. Weight measurement was performed with an electronic scale (BC-418MA; TANITA, Tokyo, Japan) with participants wearing only underwear. Height was measured with a wall-mounted measuring rod. BMI was calculated by dividing weight, in kilograms, by height, in square meters, and reported as a continuous variable.

Dietary intake assessment. At inclusion and on a yearly basis, participants completed three 24-hour dietary records (24HR) randomly allocated over a 2-week period, including 2 week days and 1 weekend day; this collection method has shown high agreement with the reference method (interview with a dietician)¹⁸ and was validated using urinary biomarkers.¹⁹ Participants reported all foods and beverages consumed at each eating occasion. Nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé food composition table, which includes more than 2,000 food items.²⁰ Portion sizes were either estimated with the help of photographs, derived from a validated picture booklet²¹ presenting 3 different portions sizes, or quantity consumed was directly entered by participants. Daily dietary intake was calculated as the weighted average from the three 24HR (a weighting coefficient was used to take into account intra-individual variability of weekdays vs. weekend days). Alcohol intake (g ethanol/day) was calculated from the 24HR or from an alcohol use frequency questionnaire when no consumption in the 24HR was reported. Fish and seafood intake per week was assessed by a specific frequency question. Identification of underreporting participants was based on the method developed by Black.²² Participants detected as underreporters were excluded from the analysis.

Computation of dietary scores. We computed 3 different dietary scores. An *a priori* score assessing adherence to the French nutritional recommendation: the modified

PNNS-GS (mPNNS-GS).²³ The DASH score as previously developed by Fung *et al.*²⁴ assessing adherence to a DASH-style diet and the Mediterranean diet score (MDS) as previously developed by Trichopoulou *et al.*²⁵ The 13.5-point mPNNS-GS, which has been extensively described elsewhere,²³ includes 12 dietary components: 8 of which refer to food-serving recommendations. Negative points apply for overconsumption of salt and added sugars and when energy intake exceeds the energy requirement—as assessed by PA level and basal metabolic rate calculated using Schofield equations²⁶—by more than 5%. Details on computation of this score are in Supplementary Table S1. The 40-points DASH score includes 8 dietary components which consumption should be increased (fruits, vegetables, nuts and legumes, low-fat dairy, whole grains) or minimized (sodium, sweetened beverages, red and processed meats) in the DASH diet. For each component, participants' intakes were classified into sex-specific quintiles; 1–5 points were assigned according to their gender-specific intake ranking. The DASH score ranging from 8 to 40 was obtained by adding the scores of each component. The 9-points MDS includes 9 components (vegetables without potatoes, grains, fruits and nuts, seafood, legumes, monounsaturated to saturated fatty acids ratio as positive components; dairy products, meat as negative components). For positive components, 1 point was allocated if consumption was equal or above the gender-specific median value. For negative components, 1 point was allocated if consumption was below the gender-specific median value. For alcohol consumption, 1 point was allocated in case of ethanol consumption between 5 and 25 g/day for women and 10 and 50 g/day for men.

Statistical analysis

The study participants' characteristics were compared across mPNNS-GS quartile, stratified by sex. Tests for linear trend were performed for continuous variable and Mantel-Haenszel chi-square tests for categorical variables. Crude associations between dietary scores were studied using Pearson's correlation coefficient.

Crude and multi-adjusted associations between BP parameters and each of the 3 dietary scores were studied across quartiles scores. The linear trends were estimated through the *P* value corresponding to each scores treated as an ordinal variable corresponding. Unadjusted and adjusted mean ± SEM of BP parameters were reported. The first model was adjusted for age, alcohol consumption, PA, tobacco use, education level, occupation, and incomes. BMI was added in the fully model. To the extent that BMI was found to be a mediator between BP and nutritional factors in one of our previous work, the association was studied without and then with it.²⁷

For each of the 3 score, a standardized score, enabling comparisons between the 3 scores while they have different ranges, was also computed by divided the score by the SD. We used gender-specific multivariate linear regression models to assess the association between BP parameters and each standardized dietary scores providing regression coefficients (β) and their 95% confidence intervals (95% CIs) and to determine the score most associated with BP.

Association Between BP and Adherence to French Dietary Guidelines

Table 1. Participants' characteristics

	All	Men	Women	P
n (%)	11,302	2,779 (24.6)	8,523 (75.4)	
Age (years)	51.7±13.5	54.3±13.6	50.8±13.3	<0.0001
mPNNS-GS	8.0±1.7	7.8±1.7	8.0±1.8	<0.0001
DASH score	24.4±4.7	24.4±4.7	24.4±4.7	0.5
MDS	4.3±1.6	4.4±1.6	4.2±1.6	0.004
BMI (kg/m ²)	23.8±4.0	24.7±3.4	23.5±4.2	<0.0001
SBP (mm Hg)	124.5±15.7	132.7±14.9	121.8±15.0	<0.0001
DBP (mm Hg)	75.5±9.3	78.7±9.3	74.4±9.0	<0.0001
MAP (mm Hg)	91.8±10.7	96.7±10.4	90.2±10.3	<0.0001
PP (mm Hg)	49.0±10.7	54.0±10.4	47.4±10.3	<0.0001
SBP ≥ 140 and/or DBP ≥ 90 (%)	17.7	30.4	13.6	<0.0001
SBP ≥ 135 and/or DBP ≥ 80 (%)	37.0	53.5	31.6	<0.0001
Alcohol intake (g/day)	9.3±11.9	15.3±15.8	7.4±9.4	<0.0001
Smoking status (%)				<0.0001
Never smoker	49.5	42.1	54.9	
Former smoker	39.6	46.7	37.3	
Current smoker	10.9	11.2	10.8	
Physical activity (%)				<0.0001
Low	19.0	16.4	19.9	
Medium	43.8	37.6	45.8	
High	37.2	46.0	34.3	
Occupational category (%)				<0.0001
Never employed	1.2	0.8	1.4	
Self-employed, farmer	31.6	25.	33.5	
Manual workers	4.5	7.7	3.4	
Blue-collar	22.2	11.0	25.9	
Managerial staff	40.5	54.9	35.8	
Education level (%)				0.0002
Primary	2.4	3.1	2.1	
High school	29.4	32.6	28.8	
University or equivalent	68.2	65.4	69.1	
Monthly income ^a (%)				<0.0001
<900€	6.6	5.0	7.1	
900 ≤ rev <1,200€	3.9	3.6	3.9	
1,200 ≤ rev <1,800€	20.7	19.4	21.1	
1,800 ≤ rev <2,300€	16.0	15.2	16.3	
2,300 ≤ rev <2,700€	10.2	11.6	9.7	
2,700 ≤ rev <3,700€	18.9	21.1	18.1	
≥3,700	13.8	17.8	12.5	
Missing	10.1	6.3	11.3	

Data are means ± SD for quantitative variables or percent for categorical.

Abbreviations: BMI, body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure.

^aPer consumption unit.

Lelong et al.

Table 2. Women's characteristics and dietary data according to adherence to nutritional guidelines (quartiles of mPNNS-GS)

PNNS	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
<i>n</i>	2,172	2,184	1,878	2,289	
Age (year)	46.8±13.4	49.6±13.3	52.9±12.7	54.3±12.3	<0.0001
mPNNS-GS	5.8±1.0	7.5±0.3	8.6±0.3	10.1±0.7	
DASH score	21.3±4.3	23.4±3.9	25.1±3.8	27.8±3.8	<0.0001
MDS	3.7±1.5	4.1±1.6	4.4±1.6	4.8±1.6	<0.0001
Total energy intake (kcal/day)	1,965±526	1,738±399	1,710±361	1,666±321	<0.0001
Nutrients					
Proteins ^a	15.9±3.6	17.0±3.8	17.8±4.1	18.5±3.9	<0.0001
Fats ^a	41.6±6.2	40.3±6.6	39.2±6.7	37.7±6.7	<0.0001
Total carbohydrates ^a	42.2±6.8	42.4±7.0	42.6±7.1	43.4±6.8	<0.0001
Saturated fat (g/day)	39.8±14.3	32.1±10.9	29.1±10.1	26.6±9.1	<0.0001
Monounsaturated fat (g/day)	33.7±12.4	29.4±10.1	28.3±10.0	27.2±9.6	<0.0001
Polyunsaturated fat (g/day)	12.0±6.0	11.0±5.0	11.2±5.2	11.4±5.1	0.01
Omega-3 fatty acids (g/day)	1.3±0.8	1.4±0.8	1.5±0.9	1.7±1.0	<0.0001
Fiber (g/day)	18.5±7.2	18.8±6.6	21.2±7.2	24.0±7.1	<0.0001
Sodium (mg/day)	3,037±1,026	2,663±862	2,496±784	2,316±687	<0.0001
Cholesterol (mg/day)	347.9±151.1	300.9±128.5	284.4±126.7	270.2±116.3	<0.0001
Iron (mg/day)	13.7±5.5	12.7±4.5	13.5±4.7	14.4±4.7	<0.0001
Calcium (mg/day)	949.7±357.4	881.5±284.9	892.1±280.9	943.3±255.5	0.80
Folic acid (µg/day)	304.3±114.3	301.3±100.9	341.6±113.2	382.7±111.8	<0.0001
B-carotene (µg/day)	3,049±2,425	3,401±2,346	3,981±2,789	4,609±3,273	<0.0001
Vitamin C (mg/day)	100.9±77.0	106.7±56.9	123.5±64.7	146.5±77.6	<0.0001
SBP (mm Hg)	120.9±14.1	121.7±14.9	122.2±15.3	122.4±15.5	0.007
DBP (mm Hg)	74.3±8.6	74.6±9.2	74.3±9.2	74.5±9.1	0.99
MAP (mm Hg)	89.8±9.8	90.3±10.5	90.3±10.5	90.4±10.5	0.19
PP (mm Hg)	46.6±9.7	47.0±10.1	47.9±10.5	47.9±10.6	<0.0001
SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 (%)	11.4	13.8	14.1	15.0	0.0007
SBP ≥ 135 or DBP ≥ 80 (%)	29.4	31.3	32.0	33.5	0.004
BMI (kg/m ²)	23.3±4.3	23.6±4.2	23.6±4.2	23.3±4.0	0.95
Alcohol intake (g/day)	9.9±12.0	7.9±9.9	6.6±8.0	5.2±5.9	<0.0001
Smoking status (%)					
Never smoker	49.4	52.7	50.5	55.0	
Former smoker	35.0	36.0	40.1	38.1	
Current smoker	15.6	11.3	9.0	6.9	
Physical activity (%)					
Low	27.2	21.4	17.8	13.1	<0.0001
Medium	46.5	46.1	45.1	45.6	
High	27.2	32.5	37.1	41.3	
Continuous variable (MET*min/week)	2,936±3,764	3,139±3,639	3,437±3,665	3,540±3,378	<0.0001
Monthly incomes ^b (€)	2,151±1,091	2,342±1,176	2,401±1,164	2,563±1,205	<0.0001
Education level (%)					
Primary	2.0	1.8	2.3	2.4	0.04
High school	27.5	28.3	30.2	29.2	
University or equivalent	70.5	69.9	67.5	68.4	

Table 2. Continued

PNNS	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
Occupational category (%)					—
Blue-collar	27.9	27.3	25.4	22.9	
Managerial staff	33.1	34.2	35.4	40.2	
Manual workers	4.7	3.6	3.1	2.5	
Never employed	1.6	1.2	1.5	1.2	
Self-employed, farmer	32.7	33.8	34.7	33.2	

Data are means \pm SD for quantitative variables or percent for categorical.

Abbreviations: BMI, body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure.

^a% of total energy intake.

^bPer consumption unit.

To investigate some factors could modulate the relationship between dietary scores and BP, interactions between each of the 3 scores and SES factors (i.e., occupation, income, and education), BMI, or PA on BP parameters were tested. In case of a significant interaction, additional stratified analyses were performed.

All tests were 2-sided, $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Of 13,978 volunteers who underwent a clinical consultation and had valid dietary data in the previous year, 28 women were excluded for pregnancy, 207 participants were excluded for missing clinical data, and 2,441 were excluded for reporting vasoactive treatment. Therefore, 11,302 participants were included in analyses (flow chart in Figure 1).

Participants' characteristics by sex are reported in Table 1. Tables 2 and 3 summarize participants' characteristics and dietary data according to mPNNS-GS quartiles. Both DASH score and MDS were higher across mPNNS-GS quartiles. Age, monthly incomes, high education level, and PA were higher across mPNNS-GS quartiles, whereas alcohol consumption, tobacco use, and salt intakes were lower.

Crude associations between the 3 dietary scores were significant in both genders. This association was stronger between DASH score and mPNNS-GS (Pearson's correlation coefficient = 0.5, $P < 0.0001$ in both sexes) than between DASH score and MDS (Pearson's correlation coefficient = 0.4, $P < 0.0001$ in both sexes) and between mPNNS and MDS (Pearson's correlation coefficient = 0.3, $P < 0.0001$ in both sexes).

Relationships between dietary scores and SBP are reported in Tables 4 and 5 (the relationship with DBP, MAP, and PP were similar and then not tabulated). In women, after taking into account the effect of age, alcohol, PA, tobacco use, education level, occupation, and incomes, for each dietary score, participants in the higher quartiles had significantly lower values of SBP. This relationship remained significant when adding BMI in the previous model. In men, participants in the higher quartiles of DASH score or MDS expressed lower

values of SBP when adjusting for age, alcohol, PA, tobacco use, education level, occupation, and incomes; but the association remained not significant when adding BMI in the model. There was no association between mPNNS-GS and SBP in men.

Standardized score coefficients are presented in Table 6. In women, the inverse associations between each dietary score and SBP were similar.

No significant interaction on BP parameters was found between any of the 3 scores and SES factors, neither PA. In women, we found significant interaction on pulse pressure between each dietary scores and BMI ($P = 0.007$ for mPNNS-GS; $P = 0.05$ for Dash score; and $P = 0.01$ for MDS) and a significant interaction between BMI and DASH score ($P = 0.02$) and BMI and MDS ($P = 0.02$) on SBP. The analyses stratified according 3 BMI categories: normal weight: BMI < 25 ($n = 6,196$ women and 1,610 men); overweight: $25 \leq$ BMI < 30 ($n = 1,698$ women and 1,001 men); obesity: BMI ≥ 30 ($n = 629$ women and 168 men), showed a strongest inverse association between SBP and mPNNS-GS and SBP and DASH score among overweight women than among normal weight women. No significant association was found among obese women. In men, associations between scores and BP parameters were not significant whatever the BMI category (data available in Supplementary Table S2).

DISCUSSION

Our study found first that in untreated women, independent of age, SES, BMI, tobacco use, alcohol consumption, and PA, adherence to French nutritional recommendations was inversely significantly associated with BP level. Second, this association was as strong as that between BP and adherence to DASH-style diet, the most recognized healthy diet in prevention and treatment of hypertension. And third, the relationship between dietary scores and BP was not modulated by SES neither PA. Only BMI was found as modulating factor in women.

The primary objective of the French Nutrition and Health Program was to improve nutrition in order to decrease the occurrence of chronic diseases (cardiovascular disease, diabetes mellitus, cancer...) in the general population in so far

Table 3. Men's characteristics and dietary data according to adherence to nutritional guidelines (quartiles of mPNNS-GS)

PNNS	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
<i>n</i>	701	754	628	696	
Age	51.0±14.9	53±13.7	55.9±12.7	57.7±12.0	<0.0001
mPNNS-GS	5.6±0.9	7.3±0.4	8.4±0.3	9.9±0.7	
DASH score	21.3±4.3	23.3±4.0	25.2±3.9	27.9±3.7	<0.0001
MDS	3.6±1.5	4.1±1.6	4.6±1.6	5.1±1.5	<0.0001
Total energy intake (kcal/day)	2,463±666	2,238±502	2,140±502	2,114±440	<0.0001
Nutrients					
Proteins ^a	16.5±3.5	16.8±3.5	17.2±3.3	17.6±4.0	<0.0001
Fats ^a	41.0±6.5	39.4±6.4	38.6±6.5	37.0±6.2	<0.0001
Total carbohydrates ^a	42.3±7.2	43.5±7.2	44.0±7.0	45.0±6.7	<0.0001
Saturated fat (g/day)	49.5±17.6	41.2±14.0	36.7±12.3	33.0±11.6	<0.0001
Monounsaturated fat (g/day)	41.1±14.7	37.0±12.0	34.6±11.4	33.3±11.4	<0.0001
Polyunsaturated fat (g/day)	14.9±9.6	13.9±5.6	13.7±6.6	14.7±7.2	0.60
Omega-3 fatty acids (g/day)	1.6±1.0	1.6±0.9	1.8±1.1	2.0±1.2	<0.0001
Fiber (g/day)	21.6±8.6	23.2±8.3	24.5±8.5	28.1±8.8	<0.0001
Sodium (mg/day)	3,866±1,296	3,491±1,089	3,262±1,065	2,917±926	<0.0001
Cholesterol (mg/day)	447.9±188.5	382.2±168.7	350.6±150.7	316.4±142.5	<0.0001
Iron (mg/day)	17.2±7.1	16.6±6.0	16.6±6.4	17.6±6.1	0.20
Calcium (mg/day)	1,116±430	1,077±383	1,009±325	1,070±307	0.002
Folic acid (µg/day)	361.3±139.2	378.1±135.3	382.3±128.8	432.2±130.6	<0.0001
B-carotene (µg/day)	3,050±2,569	3,571±2,993	4,001±2,681	4,889±3,501	<0.0001
Vitamin C (mg/day)	108.7±65.0	123.4±67.6	133.1±83.0	159.0±79.2	<0.0001
SBP (mm Hg)	132.2±14.2	132.9±14.9	132.4±14.3	133.5±16.3	0.38
DBP (mm Hg)	78.8±9.3	78.8±9.4	78.8±9.2	78.5±9.4	0.35
MAP (mm Hg)	96.9±10.3	96.6±10.3	96.7±10.4	96.7±10.7	0.87
PP (mm Hg)	53.4±9.9	54.0±10.1	53.9±10.4	54.7±11.1	0.04
SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 (%)	30.0	29.7	31.0	30.8	0.64
SBP ≥ 135 or DBP ≥ 80 (%)	53.8	55.3	52.9	52.1	0.36
BMI (kg/m ²)	24.9±3.4	24.9±3.6	24.6±3.3	24.3±3.0	<0.0001
Alcohol intake (g/day)	20.0±19.9	16.1±16.5	13.8±13.2	11.4±11.0	<0.0001
Smoking status (%)					
Never smoker	39.1	42.7	40.4	46.0	—
Former smoker	44.8	45.2	50.5	46.0	
Current smoker	16.1	12.0	9.1	8.0	
Physical activity (%)					
Low	24.4	17.5	13.3	11.0	<0.0001
Medium	33.9	38.9	40.8	36.6	
High	41.7	43.6	45.9	52.4	
Continuous variable (MET*min/week)	3,637±3,764	3,893±3,902	3,715±3,303	4,104±3,556	<0.0001
Monthly incomes ^b (€)	2,315±1,097	2,486±1,276	2,702±1,302	2,772±1,301	<0.0001
Education Level (%)					
Primary	3.4	4.0	1.8	3.0	0.02
High school	34.0	32.8	28.7	30.5	
University or equivalent	62.6	63.3	69.6	66.7	

Association Between BP and Adherence to French Dietary Guidelines

Table 3. Continued

PNNS	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
Occupational category (%)					—
Blue-collar	13.1	12.5	9.4	8.5	
Managerial staff	49.1	52.3	61.6	57.5	
Manual workers	8.8	8.6	5.9	7.2	
Never employed	1.8	1.1	0.2	0.3	
Self-employed, farmer	27.0	25.6	22.9	26.6	

Data are means \pm SD for quantitative variables or percent for categorical.

Abbreviations: BMI, body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure.

^a% of total energy intake.

^bPer consumption unit.

Table 4. Crude and adjusted mean SBP according to quartiles of dietary scores in women

	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
Women					
mPNNS-GS					
SBP ^a	120.9 \pm 0.3	121.6 \pm 0.3	122.2 \pm 0.3	122.4 \pm 0.3	0.0007
SBP ^b	124.1 \pm 0.5	123.7 \pm 0.5	123.4 \pm 0.6	122.6 \pm 0.5	0.0006
SBP ^c	123.8 \pm 0.5	123.2 \pm 0.5	123.0 \pm 0.5	122.4 \pm 0.5	0.0007
DASH score					
SBP ^a	121.7 \pm 0.3	122.1 \pm 0.3	122.3 \pm 0.3	121.1 \pm 0.3	0.28
SBP ^b	124.7 \pm 0.5	123.7 \pm 0.5	123.1 \pm 0.5	121.9 \pm 0.5	<0.0001
SBP ^c	123.9 \pm 0.5	123.2 \pm 0.5	122.9 \pm 0.5	122.3 \pm 0.5	0.0002
MDS					
SBP	122.0 \pm 0.3	122.0 \pm 0.3	122.3 \pm 0.3	120.9 \pm 0.3	0.05
SBP ^b	124.4 \pm 0.5	123.7 \pm 0.5	123.4 \pm 0.6	121.8 \pm 0.6	<0.0001
SBP ^c	123.7 \pm 0.5	123.2 \pm 0.5	123.2 \pm 0.5	122.1 \pm 0.5	0.0001

Abbreviations: BMI, body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; SBP, systolic blood pressure.

^aUnadjusted mean \pm SEM.

^bModel 1: adjusted for age, alcohol consumption, physical activity, tobacco use, education level, occupation, incomes.

^cModel 2: model 1 + BMI.

as nutrition is one of the most behavioral factors associated with their development.^{28,29} Indeed, nutritional status that corresponded to PNNS indicators has been shown to be associated with a 36% reduced risk of chronic disease (including cardiovascular disease and cancer) or mortality after 8 years of follow-up in men.³⁰ PNNS-GS has been shown to accurately describe nutritional behaviors as a whole²³ and a better PNNS-GS was found to be associated with reduced risk of cardiovascular disease.³¹ In the present cross-sectional analysis, mPNNS-GS was negatively associated with BP in women. Relationship between specific dietary patterns such as the DASH or MD and hypertension has been often described^{6,7,9,10}; however, if there are strong and consistent evidence that adopting a DASH diet results in reduced BP in adults with hypertension and high BP, the

relationship between adherence to healthy diet and BP in general untreated population is less reported. Two observational studies reported a negative association with DASH diet^{8,32} and one with MD,³³ which was consistent with our results; but to our knowledge, no other study reported this association with a dietary pattern reflecting adherence to official nutritional recommendations in a general untreated population. Moreover, after multi-adjustment, the association between mPNNS-GS and BP was found as strong as the association between BP and adherence to DASH and MD introducing the hypothesis that adherence to PNNS could have a similar impact on BP. It is important to note that although we observed a statistical difference in BP level through the different quartiles of scores in women, the absolute effect between groups was small. However, at

Lelong et al.

Table 5. Crude and adjusted mean SBP according to quartiles of dietary scores in men

	Q1	Q2	Q3	Q4	P trend
mPNNS-GS					
SBP ^a	132.1±0.6	132.9±0.6	132.4±0.6	133.5±0.6	0.35
SBP ^b	131.9±1.0	132.3±1.0	131.2±1.0	131.8±1.0	0.66
SBP ^c	131.4±0.9	131.8±0.9	131.0±1.0	131.9±1.0	0.13
DASH score					
SBP ^a	133.1±0.5	133.6±0.6	132.2±0.6	132.0±0.5	0.06
SBP ^b	132.8±0.9	132.4±1.0	130.7±1.0	130.4±1.0	0.0003
SBP ^c	131.9±0.9	132.1±1.0	130.8±1.0	131.0±1.0	0.10
MDS					
SBP	132.9±0.5	133.1±0.6	133.0±0.6	132.0±0.6	0.25
SBP ^b	132.6±0.9	132.0±1.0	131.6±1.0	130.6±1.0	0.006
SBP ^c	131.8±0.9	131.7±1.0	131.6±1.0	131.0±1.0	0.30

Abbreviations: BMI, body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; SBP, systolic blood pressure.

^aUnadjusted mean ± SEM.

^bModel 1: adjusted for age, alcohol consumption, physical activity, tobacco use, education level, occupation, incomes.

^cModel 2: model 1 + BMI.

Table 6. Crude and adjusted linear relationships between SBP and each diet standardized score in women

	β^a	SE	95% CI	P value
mPNNS-GS				
Unadjusted	0.51	0.16	0.19 to 0.82	0.002
Model 1 ^b	-0.62	0.16	-0.94 to -0.30	0.0001
Model 2 ^c	-0.63	0.16	-0.94 to -0.33	<0.0001
DASH score				
Unadjusted	-0.19	0.16	-0.50 to 0.13	0.25
Model 1 ^b	-1.17	0.16	-1.48 to -0.86	<0.0001
Model 2 ^c	-0.66	0.15	-0.96 to -0.36	<0.0001
MDS				
Unadjusted	-0.28	0.16	-0.60 to 0.03	0.08
Model 1 ^b	-0.94	0.15	-1.24 to -0.64	<0.0001
Model 2 ^c	-0.56	0.15	-0.85 to -0.27	0.0002

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; MDS, Mediterranean diet score; mPNNS-GS, modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; SBP, systolic blood pressure.

^aStandardized score coefficient.

^bModel 1: adjusted for age, alcohol, physical activity, tobacco use, education level, occupation, incomes.

^cModel 2: model 1 + BMI.

the population level, even a 1-mm Hg difference is associated with lower rates of subsequent events. Regarding men, we found no relationship between dietary scores and BP. Nevertheless, adherence to PNNS has been shown to be protective with regard to weight gain and obesity³⁴ especially in men and we have previously shown that BMI was the most strongly associated modifiable factor with BP on the same

cohort in both sexes.²⁷ In turn, the absence of an association with BP in men should not lead to questioning the promotion of such recommendations even in men. Finally, given that the modest but significant effect on BP is independent from BMI in women and the well-known protective association between adherence to these recommendations and weight gain but also chronic diseases in men, this overall healthy diet, devoid of adverse effects, could have a significant impact in the general population.

Several studies showed that low SES was associated with cardiovascular disease³⁵ but also with hypertension.³⁶ Previous work from the Nutrinet-Santé study reported that BP level decreased with educational level independently of BMI, alcohol and salt intakes, fruit and vegetables consumption, and PA.²⁷ Moreover, SES was found strongly associated with adherence to nutritional recommendations in a survey including a representative sample of the French population.³⁷ In our study, a secondary aim was to examine whether the association between overall diet and BP differed across SES categories. We found no significant interaction on BP between SES and any dietary scores suggesting that better adherence to nutritional recommendations could have the same beneficial impact on BP in all socioeconomic categories.

We found a significant interaction between BMI and dietary scores on BP with a stronger association in overweight women than in normal weight. Despite a cross-sectional design which does not allow affirming with certainty causality relationship, this result could suggest that a better adherence to nutritional recommendation could be even more impactful in overweight women. The absence of significant association among obese women could be explained by the low number of obese people in our sample and it would have to be investigated in this population.

Our study pointed out gender differences in the association between BP and nutritional factors. Few observational

studies have reported this discrepancy but with inconsistent results.^{27,32} Data from a controlled dietary trial suggested that low dietary sodium intake may be more effective in reducing BP among women due to higher salt sensitivity than men.³⁸ In another trial reporting differential responses in BP between men and women to a MD, it has been suggested that some sex-related characteristics such as the level of sex hormones may interact with the complex synergistic effect between food components.³⁹ Further research is needed to clarify this, particularly in women at different stages of their sexual life.

The main strength of our study was the quality of dietary data assessing with repeated 24HR and a BP measurement using standardized protocol collected at the latest within the following year, in a large general population of untreated French adults. In so far as, 24HR are known to provide more accurate estimates of individuals' intakes than food frequency questionnaire.⁴⁰ Moreover, many observational studies only assessed dietary intake once at baseline and collected outcomes long after, whereas dietary patterns are likely to change over time due to many factors. Moreover, data on relationship between BP and diet in untreated individuals are scarce which add value to these findings. Nevertheless, there were some limitations. First, this sample of compliant volunteers (both for the study and even more for the consultation participation) is not representative of the global French population. Indeed, it has been shown that well-educated individuals were overrepresented compared with national data in the NutriNet-Santé cohort study.⁴¹ Nevertheless, this could have limited the investigation of SES as modulating factor, but not the association between BP and diet, which could have only been underestimated. Second, the cross-sectional design which does not allow to conclude for a causal relationship in our results; the future analyses of the ongoing cohort study will allow to provide such data prospectively.

In conclusion, adherence to French nutritional recommendations was found associated with BP at the same magnitude as adherence to well-known dietary pattern in the prevention and treatment of hypertension.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary materials are available at *American Journal of Hypertension* (<http://ajh.oxfordjournals.org>).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all volunteers who participated in the NutriNet-Santé study and all the health professionals, and staff at the coordinating center. We especially thank Laurent Bourhis and Fabien Szabo de Edelenyi, data managers. This ancillary study from the NutriNet-Santé is supported by "Fondation cœurs et Artères (FCA)". The NutriNet-Santé study is supported and has received grants by the following institutions: Ministère de la Santé (DGS), Institut de Veille Sanitaire (InVS), Institut National de la Prévention et de l'Éducation

pour la Santé (INPES), Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP), 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.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension. WHO/DCO/WHO/2013.2. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1&bcsl_scan_43167910db6ab4d9=08bcsl_scan_filename=WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. April 2013. Accessed 15 Jun 2015.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner G, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes PG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD III, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipschultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Oltve C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA III, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton I, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shieff K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Wettrahub R, Wettsman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zaslavsky JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2224-2260.
3. Godet-Mardrossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:213-220.
4. Savica V, Bellingeri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr* 2010; 30:365-401.
5. Jacobs DR Jr, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1543S-1548S.
6. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Linn PH, Karanja N. A

- clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117–1124.
7. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Costales P, Corella D, Salas-Salvado J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Sorlí JV, Martínez-González MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013; 11:207.
 8. Harrington JM, Fitzgerald AP, Kearney PM, McCarthy VJ, Madden J, Browne G, Dolan E, Perry IJ. DASH diet score and distribution of blood pressure in middle-aged men and women. *Am J Hypertens* 2013; 26:1311–1320.
 9. Toledo E, de A Carmona-Torre E, Alonso A, Puchau B, Zulet MA, Martínez JA, Martínez-González MA. Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort. *Public Health Nutr* 2010; 13:338–349.
 10. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009; 302:401–411.
 11. Pung TT, Chitve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:713–720.
 12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–1290.
 13. Hercberg S, Chat-Yung S, Chaulia M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health* 2008; 53:68–77.
 14. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Méjean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The NutriNet-Santé 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.
 15. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006; 9:755–762.
 16. Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:556.
 17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JE, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381–1395.
 18. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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; 105:1055–1064.
 19. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Validation of a web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015; 113:953–962.
 20. NutriNet-Santé Coordination. *Table de composition des aliments- Etude NutriNet-Santé*. Economica: Paris, 2013.
 21. Le Moullec N, Deheeger M, Prezost P, Montet P, Valet P, Rolland-Cachera ME, Potier de Courcy G, Christides JP, Cherouvirer F, Galan P, Hercberg S. Validation of photographic document used to estimate the amounts of foods eaten by subjects in SU.VI.MAX study. *Cah Nutr Diet* 1996; 31:158–164.
 22. 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; 24:1119–1130.
 23. Estaquilo C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrals S, Dauchet L, Galan P, Hercberg S, Castetbon K. Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:1031–1041.
 24. Pung TT, Chitve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:713–720.
 25. Trichopoulos A, Costacou T, Bamla C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599–2608.
 26. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39(Suppl 1):5–41.
 27. 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-Santé Study, a French web-based cohort study. *Am J Hypertens* 2015; 28:362–371.
 28. WHO. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Technical Report Series 916*. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
 29. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. American Institute for Cancer Research: Washington, DC, 2007.
 30. Estaquilo C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Bertrals S, Deschamps V, Dauchet L, Péneau S, Galan P, Hercberg S. The French National Nutrition and Health Program score is associated with nutritional status and risk of major chronic diseases. *J Nutr* 2008; 138:946–953.
 31. Kesse-Guyot E, Touvier M, Henegar A, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Castetbon K. Higher adherence to French dietary guidelines and chronic diseases in the prospective SU.VI.MAX cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:887–894.
 32. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrals S, Estaquilo C, Péneau S, Vergnaud AC, Chat-Yung S, Castetbon K, Deschamps V, Brindel P, Hercberg S. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1650–1656.
 33. van de Laar RJ, Stehouwer CD, van Bussel BC, Prins MH, Twisk JW, Ferreira I. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Intern Med* 2013; 273:79–93.
 34. Lassale C, Fezeu L, Andreeva VA, Hercberg S, Kengne AP, Czernichow S, Kesse-Guyot E. Association between dietary scores and 13-year weight change and obesity risk in a French prospective cohort. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:1455–1462.
 35. Elovainio M, Ferrle JE, Singh-Manoux A, Shipley M, Batty GD, Head J, Hamer M, Jokela M, Virtanen M, Brunner E, Marmot MG, Kivimäki M. Socioeconomic differences in cardiometabolic factors: social causation or health-related selection? Evidence from the Whitehall II Cohort Study, 1991–2004. *Am J Epidemiol* 2011; 174:779–789.
 36. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maitre A, Diène E. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension* 2002; 39:1119–1125.
 37. Malon A, Deschamps V, Salanave B, Vernay M, Szego E, Estaquilo C, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Castetbon K. Compliance with French nutrition and health program recommendations is strongly associated with socioeconomic characteristics in the general adult population. *J Am Diet Assoc* 2010; 110:848–856.
 38. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, Chen JC, Duan X, Huang JF, Chen CS, Kelly TN, Bazzano LA, Whelton PK; GenSalt Collaborative Research Group. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009; 27:48–54.
 39. Leblanc V, Hudon AM, Royer MM, Corneau L, Dodin S, Bégin C, Lemieux S. Differences between men and women in dietary intakes and metabolic profile in response to a 12-week nutritional intervention promoting the Mediterranean diet. *J Nutr Sci* 2015; 4:e13.
 40. Day N, McKeown N, Wong M, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. *Int J Epidemiol* 2001; 30:309–317.
 41. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69:893–898.

Supplemental tables:

Table S1: construction of the modified Programme National Nutrition Santé - Guideline Score (mPNNS-GS)

	Recommandation*	Scoring criteria**	score
1. Fruits and vegetables	At least 5/d	[0-3.5 [0
		[3.5-5[0.5
		[5-7.5[1
		≥7.5	2
2. Bread, cereals, potatoes and legumes	At each meal according to appetite	[0-1[0
		[1-3[0.5
		[3-6[1
		≥6	0.5
3. Whole grain food	Choose whole grains and whole grains breads more often	[0-1/3[0
		[1/3-2/3[0.5
		≥2/3	1
4. Milk and dairy products	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
5. Meat, poultry seafood and eggs	1 to 2/d	0	0
]0-1[0.5
		[1-2]	1
		>2	0.5
6. Seafood	At least 2/week	<2/week	0
		≥2/week	1
7. Added fat	Limit consumption	Lipids from added fat >16% EI*** /d	0
		Lipids from added fat ≤16% EI /d	1
8. Vegetable added fat	Favor fat of vegetable origin	No use of vegetable oil or ratio vegetable oil/total added fat ≤0.5	0
		No use of added fats or ratio vegetable oil/total added fat >0.5	1
9. Sweetened foods	Limits 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
10. Non-alcoholic beverages	Drink water as desired Limit sweetened Beverages: no more than 1 glass/d	< 1l water and > 250 ml soda/d	0
		≥ 1l water and > 250 ml soda/d	0.5
		< 1l water and ≤ 250 ml soda/d	0.75
11. Alcoholic beverages	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
12. Salt	Limits 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

*Recommendations of the Programme National Nutrition Santé (PNNS)

** serving per day unless otherwise indicated

***EI: energy intake without alcohol

Table S2: Adjusted linear relationships between SBP and each diet standardized score in BMI categories in women and men

	β^s	SE	95% CI		p-value	β^s	SE	95% CI		p-value
	women					men				
mPNNS-GS										
Bmi<25	-0.63	0.18	-0.99	-0.28	0.0005	0.16	0.36	-0.54	0.85	0.66
25≤bmi<30	-0.94	0.38	-1.68	-0.20	0.01	-0.41	0.51	-1.41	0.59	0.42
bmi≥30	0.40	0.61	-0.79	1.60	0.50	-1.73	1.37	-4.42	0.97	0.21
DASH score										
Bmi<25	-0.86	0.18	-1.21	-0.51	<0.0001	-0.45	0.35	-1.15	0.25	0.21
25≤bmi<30	-0.92	0.37	-1.63	-0.20	0.01	-0.86	0.50	-1.84	0.12	0.09
bmi≥30	0.14	0.58	-1.00	1.27	0.81	-0.70	1.40	-3.47	2.06	0.62
MDS										
Bmi<25	-0.73	0.17	-1.07	-0.39	<0.0001	-0.69	0.34	-1.37	-0.01	0.05
25≤bmi<30	-0.59	0.35	-1.28	0.10	0.09	0.31	0.47	-0.62	1.24	0.51
bmi≥30	-0.20	0.58	-1.34	0.93	0.72	0.79	1.35	-1.87	3.45	0.56

III.C. Article 3 (publié) :

Titre: Individual and Combined Effects of Dietary Factors on Risk of Incident Hypertension. Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort

Auteurs : Helene Lelong^{1,2}, Jacques Blacher^{1,2}, Julia Baudry², Solia Adriouch², Pilar Galan², Leopold Fezeu², Serge Hercberg^{2,3}, Emmanuelle Kesse-Guyot²

1. Université de Médecine Paris-Descartes ; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu de Paris, France.

2. Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France.

3. Département de Santé Publique, Hôpital Avicennes, Bobigny, France.

Référence : Hypertension. 2017 ;70:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09622.

Résumé :

Contexte : Les facteurs environnementaux et en particulier l'alimentation sont des déterminants majeurs du développement de l'hypertension artérielle. La plupart des données de la littérature sur le sujet proviennent d'études transversales. Ainsi, l'objectif de cette étude était d'investiguer l'association prospective entre d'une part certains facteurs nutritionnels alimentaires considérés individuellement ; et d'autre part l'adhérence à une alimentation globale équilibrée, à savoir un régime de type DASH (pour Dietary Approach to Stop Hypertension) ; et le risque d'hypertension incidente dans une large cohorte d'adultes français.

Méthodes : Le risque de survenue d'hypertension incidente a été étudié à partir des données prospectives de 80 426 adultes, participants à l'étude NutriNet-Santé, une e-cohorte française. Pour chaque participant les données socio-démographiques, de mode vie, et de santé ont été collectées à l'inclusion et renouvelées annuellement à travers des questionnaires spécifiques ; un phénotypage alimentaire détaillé a été réalisé à l'inclusion à partir de trois recueils de 24 heures. Les associations entre les quartiles d'apports en nutriments, d'apports de certains groupes d'aliments et d'adhérence à un régime DASH ont été évaluées à l'aide de modèles de Cox multivariés.

Résultats : Durant un suivi moyen de 3.4 ± 2.1 ans, 2 413 cas d'hypertension incidente ont été documentés. Comparés au risque des participants des premiers quartiles de consommation, le risque d'hypertension incidente des participants du quatrième quartile était :

- augmenté de 17% (Hazard Ratio (HR) = 1.17 (Intervalle de Confiance (IC) à, 1.02-1.35) pour les apports en sodium ;
- diminué de 18% (HR=0.82 (IC 95% CI, 0.72-0.94)) pour les apports en potassium ;
- augmenté de 26% (HR=1.26 (IC 95%, 1.11-1.43) pour les apports en protéines animales ;
- diminué de 15% (HR=0.85 (CI 95%, 0.75-0.95)) pour les apports en protéines d'origine végétale ;
- diminué de 19% (HR =0.81 (IC 95%,0.71-0.93)) pour les apports en fibres ;
- diminué de 23% (HR=0.77 (IC 95%, 0.67-0.89)) pour les apports en magnésium ;
- diminué de 15% (HR=0.85 (IC 95%, 0.74-0.97)) pour les apports en fruits et légumes ;
- diminué de 16% (HR=0.84 (IC 95%, 0.76-0.93)) pour les apports en céréales complètes ;
- diminué de 28% (HR=0.72 (IC 95%, 0.63-0.83)) pour les apports en oléagineux ;
- et augmenté de 25% (HR=1.25 (IC 95%, 1.11-0.42)) pour les apports en viandes rouges et transformées.

L'adhérence à un régime DASH était fortement associée à une diminution du risque d'hypertension avec un HR=0.66 (95% CI, 0.58-0.75) pour les participants du quatrième quartile du score d'adhérence à un régime DASH versus ceux du 1er quartile.

Conclusion : Nos résultats confirment l'association entre le risque d'hypertension et les apports alimentaires de plusieurs nutriments et aliments et soulignent qu'une alimentation globalement équilibrée et saine pourrait fortement contribuer à prévenir l'hypertension.

Original Article

Individual and Combined Effects of Dietary Factors
on Risk of Incident Hypertension

Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort

Helene Lelong, Jacques Blacher, Julia Baudry, Solia Adriouch, Pilar Galan, Leopold Fezeu,
Serge Hercberg, Emmanuelle Kesse-Guyot

Abstract—Dietary intake is pointed as one of the major determinants in hypertension development. Data in the area are mostly obtained from cross-sectional studies. We aimed to investigate the prospective association between (1) individual nutritional factors and (2) adherence to the Dietary Approach to Stop Hypertension and the risk of incident hypertension in a large cohort study. We prospectively examined the incidence of hypertension among 80 426 French adults participating in the NutriNet-Santé cohort study. Self-reported sociodemographic, lifestyle health questionnaires and dietary consumption assessed by three 24-hour records were completed at baseline and yearly thereafter. Associations between quartiles (Q) of nutrients and food groups and adherence to Dietary Approach to Stop Hypertension diet and hypertension risk were assessed by multivariable Cox proportional hazards models. During a mean follow-up of 3.4±2.1 years, 2413 cases of incident hypertension were documented. Dietary intakes of sodium (Q4 versus Q1): hazard ratio (HR)=1.17 (95% confidence interval [CI], 1.02–1.35), potassium: HR=0.82 (95% CI, 0.72–0.94), animal protein: HR=1.26 (95% CI, 1.11–1.43), vegetable protein: HR=0.85 (95% CI, 0.75–0.95), fiber: HR=0.81 (95% CI, 0.71–0.93), magnesium: HR=0.77 (95% CI, 0.67–0.89), fruit and vegetables: HR=0.85 (95% CI, 0.74–0.97), whole grain: HR=0.84 (95% CI, 0.76–0.93), nuts: HR=0.72 (95% CI, 0.63–0.83), and red and processed meat: HR=1.25 (95% CI, 1.11–0.42) were associated with risk of hypertension. Besides, adherence to the Dietary Approach to Stop Hypertension was strongly inversely associated with incident hypertension: (Q4 versus Q1) HR=0.66 (95% CI, 0.58–0.75). Our results confirmed the association of several nutritional factors intake and incident hypertension and highlighted that adopting a global healthy diet could strongly contribute to the prevention of hypertension. (*Hypertension*. 2017;70:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09622.) • [Online Data Supplement](#)

Key Words: blood pressure ■ diet ■ epidemiology ■ hypertension ■ meat

Hypertension is the most prevalent chronic disease affecting >30% of adults aged ≥25 years worldwide.¹ Its prevalence is still rising, making it the most important contributor to the global burden of disease and to global mortality.² In that context, preventive strategies from a public health perspective are urgently needed, and primary nutritional prevention has been advanced to fight the hypertension epidemic. Effect of several nutrients (eg, salt, potassium, fiber, etc) or foods (eg, fruits, vegetables, etc) on blood pressure (BP) is well established³⁻⁶ but remains unclear for others, in particular, magnesium, calcium, dairy products, and nuts.^{7,8} Moreover, epidemiological data on the relationships between nutrition and hypertension are numerous but often result from cross-sectional analyses rather than prospective analyses, and the latter have been conducted in specific populations presumably similar in socioeconomic status and health consciousness.^{9,10} Although research on the effect of different nutrients on BP is important to understand potential biological mechanisms underlying the associations, these studies are constrained by the

correlation of dietary intakes disregarding their potential interaction and synergistic effect and the inability to detect small effects of individual dietary/nutritional components.^{11,12} In that context, the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)¹³ is a healthy diet rich in fruits, vegetables, whole grains, nuts, and low-fat dairy and reduced in saturated and total fat, red and processed meat, sweet products beverages, which has been shown, using a clinical randomized trial design, to improve BP level in both normotensive and hypertensive individuals. However, findings of epidemiological observational studies investigating the role of adherence to a DASH-type diet on the primary prevention of hypertension are inconsistent. In western countries, no apparent reduced risk was found in 2 large cohort studies,^{14,15} whereas a positive association was reported in 2 others.^{16,17} There is, therefore, still a need to ascertain the effect of healthy diet on hypertension risk as adopting a healthy diet is usually recommended by guidelines worldwide with the aim of preventing and improving the risk of hypertension.^{18,19}

Received April 24, 2017; first decision May 11, 2017; revision accepted July 11, 2017.

From the AP-HP, Diagnosis and Therapeutic Center, Faculty of Medicine, Hôtel-Dieu Hospital, Paris-Descartes University, France (H.L., J.B.); UREN (Nutritional Epidemiology Research Unit), U557 INSERM, U1125 INRA, CNAM, CRNH IdF, Paris 13 Sorbonne Paris Cité University, Bobigny, France (H.L., J. Blacher, J. Baudry, S.A., P.G., L.F., S.H., E.K.-G.); and Department of Public Health, Avicenne Hospital, Bobigny, France (S.H.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09622/-/DC1>.

Correspondence to Jacques Blacher, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, Place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France. E-mail jacques.blacher@htd.aphp.fr

© 2017 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09622

The aim of the present study was to investigate and compare the associations between (1) individual nutritional factors and (2) adherence to the DASH and the risk of incident hypertension in a large cohort of French adults with an accurate assessment of nutritional intake.

Population and Methods

Study Design

The NutriNet-Santé cohort study is an ongoing French web-based study, launched in May 2009 to investigate the relationship between nutrition and chronic diseases. Details concerning study protocol, design, and methods have been detailed elsewhere.²⁰ Briefly, the NutriNet-Santé study was implemented in the general population, targeting Internet-user volunteers aged ≥ 18 years recruited by a vast multimedia campaign. Using a dedicated secured website, participants were asked to complete self-administered questionnaires at baseline and every year thereafter, providing information on sociodemographics, lifestyles, health status, and dietary behaviors. All participants provided an informed consent form. The International Research Board of the French Institute for Health and Medical Research (0000388FWA00005831) and the Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL number: 908450 and number: 909216) approved the NutriNet-Santé study.

Data Collection and Treatment

Dietary Intake Assessment

At inclusion, participants completed three 24-hour dietary records (24HR) randomly allocated during a 2-week period, including 2 week days and 1 weekend day. This collection method is known to provide more accurate estimates of individuals' intakes than food frequency questionnaire.²¹ Participants reported all foods and beverages consumed at each eating occasion. Nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé food composition table, which includes >3000 food items.²² Portion sizes were either estimated with the help of photographs, derived from a validated picture booklet²³ presenting 3 different portions sizes, or quantity consumed was directly entered by participants. Daily dietary intake was calculated as the weighted average from the three 24HR (a weighting coefficient was used to take into account intraindividual variability of weekdays and weekend days). Several validation studies, in particular against biomarkers, were performed on subgroups to assess the quality of nutritional data collected.²² Alcohol intake (grams of ethanol per day) was calculated from an alcohol use frequency questionnaire or from the 24HR when no consumption in the frequency questionnaire was reported.

We also computed a 40-points DASH score developed by Fung et al,²⁴ assessing adherence to a DASH-style diet. The DASH score includes 8 dietary components, the consumption of which should be elevated (fruits, vegetables, nuts and legumes, low-fat dairy, and whole grains) or limited (sodium, sweetened beverages, and red and processed meats). For each component, participants' subscores (ranging from 1 to 5) were based on sex-specific quintiles. The final DASH score ranging from 8 to 40 was then obtained by adding the subscores of each component.

Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Data Collection

Baseline questionnaires provided data on educational level, smoking status, self-reported weight and height (which permit to calculate the body mass index by dividing weight, in kilograms, by height, in square meters). Physical activity was assessed using the French version of the short form of the International Physical Activity Questionnaire, in French language.²⁵

Case Ascertainment

At inclusion, participants filled self-administered health questionnaire providing their personal and familial history of hypertension and medication use allowing exclusion of prevalent cases. Incident cases were identified through annual follow-up questionnaires in 2413 participants who reported a new diagnosis of hypertension and use of relevant BP medication. In the cohort, case ascertainment was based for 73% on self-reported diagnosis of hypertension and adequate vasoactive treatment, for 7% on self-reported diagnosis of hypertension only, and for 20% on adequate vasoactive treatment report without having declared other pathology requiring such treatment.

Study Sample

Of the 140001 volunteers included between May 2009 and October 2015, we selected those with 3 validated 24HR: 16570 participants were not included because they were identified as energy under-reporters based on the method developed by Black²⁶ and 26998 because they provided <3 valid 24HR. Second, participants with prevalent hypertension, cancer, diabetes mellitus, and cardiovascular disease and women who were pregnant at baseline ($n=11\,731$) were excluded, as well as participants with missing or invalid data on health status, anthropometric measurements, or physical activity ($n=4276$), leaving 80426 participants for the analyses Figure.

Statistical Analysis

The participants' characteristics were compared across DASH score quartile. Tests for linear trend were performed for continuous variable and Mantel-Haenszel χ^2 tests for categorical variables. We estimated the risk of hypertension with Cox proportional hazards models. We provided hazards ratios and 95% confidence intervals across quartiles of nutritional factor consumption (the first as reference) except for whole grains, legumes, nuts, and soda for which hazards ratios express the relative risk in consumers' tertiles of intakes relative to participants reporting no consumption. Age was used as primary time-dependent variable. Participants contributed person-time until age at diagnosis of hypertension, death, or last completed health follow-up questionnaire, whichever occurred first. The assumptions of proportionality were checked through examination of the log-log (survival) versus log-time plots. The first model was adjusted for age (time scale) and sex. The multivariable model was further adjusted for educational level, total energy intake, and known factors related to hypertension: body mass index, smoking status and alcohol consumption, physical activity, and familial history of hypertension. These models were computed for potential hypertension-related nutrients, major food groups, and both dietary indexes reflecting DASH-type diet.

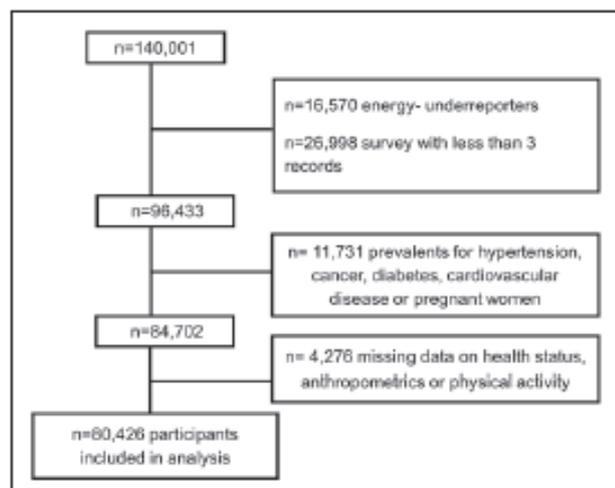


Figure. Flow chart.

Two additional models were performed in adding first all nutrients and second all food groups, which were significantly associated with hypertension risk in the fully previous model.

All tests were 2-sided; $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

We analyzed data from 80 426 participants of whom 2413 reported a new diagnosis of hypertension. Mean follow-up was 3.4 ± 2.1 years.

Table 1 summarizes participants' characteristics and dietary data at baseline and according to DASH score quartiles. Age; education level; physical activity; and dietary intake of plant proteins, potassium, magnesium, calcium, fruits and vegetables, whole grains, legumes, low-fat dairy products, and nuts were increased across DASH score quartiles, whereas body mass index; tobacco use; alcohol and soda consumption; and intake of animal proteins, fats, and sodium decreased.

Tables 2 and 3 report multivariable-adjusted hazards ratios across dietary factors. In the fully adjusted models, risk of incident hypertension, comparing the fourth to the first quartile, was significantly increased by 17% for sodium intake, 22% for sodium/potassium ratio, 26% for animal protein, and 25% for red and processed meat consumption. Besides, risk of incident hypertension was significantly reduced by 18% for dietary potassium, 15% for plant proteins, 19% for dietary fiber, 23% for magnesium, 15% for fruits and vegetables, 16% for wholegrain, and 28% for nuts consumption.

The relationships remained significant for sodium, potassium, magnesium, and animal and vegetable proteins, when adding simultaneously sodium, potassium, magnesium, animal and plant proteins, and fibers in the same model and similarly for red and processed meat, whole grains, and nuts intake when adding simultaneously in the same model (data not tabulated). There were no significant association between the risk of hypertension and intake of lipids (total and subtypes of fatty acids), phosphorus, calcium, vitamin D, and consumption of low-fat dairy products, starchy refined foods, or soda. Association between risk of hypertension and overall diet

using DASH score is reported in Table 4. In the fully adjusted model, participants with a DASH score in the fourth quartile had a 34% lower risk than those in the first quartile.

Discussion

In a large cohort of healthy French adults, using accurate dietary data, our results confirmed some previously documented associations between incidence of hypertension and several nutrient and food groups such as sodium, potassium, fruits and vegetables, and fibers; but also showed associations that are less consistently reported in the scientific literature like the strong protective role of magnesium and nuts consumption or the magnitude of harmful role of animal protein consumption. Moreover, to the best of our knowledge, our study was the first to investigate the overall diet, nutrients, and foods on hypertension in the same sample, making it possible to balance their respective role.

Nutrients and Foods

Sodium and Potassium

We confirmed the widely described inverse association between sodium consumption and risk of hypertension.³⁴ However, this association was found only for high consumption. Indeed, we found a greater risk only for participants in the fourth quartile, with an average sodium consumption of 3901 mg/d without accounting for the salt added to table. Average consumption in the first quartile was 1669 mg/d. This is consistent with the recent results from the PURE study (Prospective Urban Rural Epidemiology)²⁷ that reported a nonuniform relation between sodium excretion and BP, challenging the current guidelines to limit sodium intake to ≤ 2400 mg/d to prevent hypertension.^{18,19} In line with our results as regards sodium/potassium ratio, the authors of the PURE study found that potassium excretion counterbalanced the adverse effect of high sodium excretion on BP and suggested that diets rich in potassium might be more effective than an aggressive salt reduction to prevent hypertension. Consistent with previous observational studies^{5,27-29} and meta-analysis,³⁰ we also observed an inverse relationship between potassium intake and risk of hypertension.

Fiber, Whole Grain

Association between high dietary fibers and lower risk of hypertension has been reported in observational studies in both men and women but did not remain significant after multiple adjustments for confounding factors in women.^{9,10} The potential protective effect on BP has been linked to their ability to increase insulin sensitivity³¹ and improve endothelial function.³² Although our results were consistent with a protective role of fiber intake on BP, we cannot determine whether this can be ascribed specifically to the dietary fibers or to other components of foods highly correlated to fiber intake like potassium and magnesium. Indeed, the association did not remain significant when adding these nutrients in the same model. A synergistic effect of these nutrients is also possible because fibers have been shown to improve mineral absorption, in particular magnesium, in the gastrointestinal system.^{33,34}

Magnesium and Nuts

The largest decreases in risk of hypertension were observed for magnesium intake consistently with other observational

4 Hypertension October 2017

Table 1. Baseline Characteristics of 80 426 Participants and According to Adherence to DASH Diet (Quartiles of DASH Score)

Characteristics	All	Q1	Q2	Q3	Q4	PTrend
DASH score	23.9±4.9	17.6±2.3	22.1±0.8	25.4±1.1	30.3±2.1	...
n	80426	19967	17489	23647	19323	...
% Men	20.1	21.5	20.3	19.5	19.2	<0.0001
Age, y	41.9±14.0	36±12.5	41±13.6	43.9±13.9	46.4±13.9	<0.0001
BMI, kg/m ²	23.3±4.1	23.8±4.7	23.6±4.2	23.3±4	22.7±3.6	<0.0001
Alcohol intake, g/d	7.5±10.7	8.3±12.5	7.8±10.9	7.5±10.4	6.3±8.8	<0.0001
Smoking status, %						<0.0001
Never smoker	51.4	48.7	51.5	51.7	53.6	
Former smoker	31.8	25.8	30.9	33.9	36.1	
Current smoker	16.8	25.6	17.6	14.4	10.3	
Physical activity, %						<0.0001
Low	24.2	31.3	26.0	22.5	17.4	
Medium	43.3	41.5	43.5	44.1	44.1	
High	32.5	27.3	30.6	33.4	38.5	
Education level, %						<0.0001
Primary	2.2	2.3	2.3	2.3	2.1	
High school	31.2	36.7	32.0	29.6	26.8	
University or equivalent	66.6	61.1	65.7	68.2	71.1	
Total energy intake, kcal/d		1906±501	1834±479	1817±466	1840±458	<0.0001
Nutrients						
Proteins, %EI*	17.3±4.0	17.2±4.4	17.4±4	17.5±3.9	17±3.9	0.009
Fats, %EI*	39.3±6.7	40.8±6.1	39.6±6.4	38.7±6.6	38.2±7.2	<0.0001
Total carbohydrates, %EI*	43.1±7.1	41.7±6.9	42.7±6.9	43.5±6.9	44.4±7.2	<0.0001
Fiber, g/d	19.6±7.5	14.8±4.9	17.4±5.5	20.1±6.2	25.8±8.4	<0.0001
Sodium, mg/d	2681±920	2907±958	2737±917	2633.4±891	2454±857	<0.0001
Potassium, mg/d	2968±837	2623±726	2802±757	3019±771	3409±884	<0.0001
Magnesium, mg/d	335±116	285±89	308±96	338±105	407.9±131	<0.0001
Phosphorus, mg/d	1264±360	1201±345	1221±342	1264±344	1366±384	<0.0001
Calcium, mg/d	926±316	839±310.3	898±304	945±306	1015±317	<0.0001
Vitamin D, mg/d	2.9±2.4	2.5±2.1	2.6±2.3	2.7±2.4	2.9±2.6	<0.0001
Food						<0.0001
Fruits and vegetables, g/d	467±243	291±161	406±182	506±203	658±255	
Starchy, g/d	244±109	241±104	239±105	241±107	256±118	
Whole grains, g/d	34.6±49.6	10.5±23.5	20.9±34.9	36.5±46.4	69.5±62.7	
Legumes, g/d	12.4±27.6	6±17.1	9.2±22.1	12.4±26.7	21.8±37.6	
Low-fat dairy, g/d	191±152	165±141	189±149	201±153	207±160	
Nuts, g/d	5.0±12.5	1.3±4.8	2.6±7.6	4.5±10.7	11.6±19.3	
Soda, mL/d	48.8±111.9	120.5±171.2	43.2±92.4	23.6±63.7	10.5±39.2	

BMI indicates body mass index; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; EI, energy intake; and Q, quartile.

*Total energy intake without alcohol.

studies^{35,36} and for nuts consumption. The latter relationship remained similar even after additional adjustment for sodium intake (Table S1 in the [online-only Data Supplement](#)). This beneficial effect has been previously pointed in an ancillary analysis of the PREDIMED study (Primary Prevention of Cardiovascular Disease With a Mediterranean Diet) testing the effect of a diet supplemented with nuts on BP.³⁷ This effect may be attributed to magnesium and to poly unsaturated fatty

acid content of nuts. Finally, nuts consumption was low in our sample, which probably reflects consumption in the general population, and could be more promoted in nutritional policies.

Proteins

A meta-analysis of 40 randomized controlled trials reported that dietary protein intake had a significant but small beneficial effect on BP: (systolic: -0.21; 95 confidence interval, -0.32 to -0.09 and diastolic: -0.18; 95 confidence intervals -0.29 to -0.06).³⁸

Table 2. HRs of Hypertension According to Quartiles of Nutrients Intake

Nutrients	Quantity per Quartile, Mean±SD	HRs (95% CI)*	P Trend†	HRs (95% CI)‡	P Trend†
Sodium	mg/d		0.0009		0.0045
Q1	1660±293	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	2903±145	0.93 (0.82–1.04)		0.94 (0.83–1.06)	
Q3	2843±176	1.00 (0.89–1.12)		1.00 (0.88–1.13)	
Q4	3910±740	1.16 (1.04–1.31)		1.17 (1.02–1.35)	
Potassium	mg/d		0.01		0.02
Q1	2016±300	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	2645±139	0.87 (0.77–0.98)		0.87 (0.76–0.98)	
Q3	3142±156	0.85 (0.76–0.96)		0.86 (0.75–0.98)	
Q4	4068±650	0.81 (0.72–0.92)		0.82 (0.72–0.94)	
Sodium/ potassium ratio			<0.0001		0.009
Q1	0.6±0.1	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	0.8±0	1.05 (0.95–1.17)		1.04 (0.93–1.15)	
Q3	1±0	1.09 (0.97–1.23)		1.05 (0.93–1.18)	
Q4	1.4±0.2	1.31 (1.17–1.47)		1.22 (1.08–1.37)	
Proteins	%EI*		<0.0001		0.2
Q1	13±1.4	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	15.8±0.6	1.21 (1.06–1.38)		1.13 (0.99–1.29)	
Q3	17.9±0.7	1.26 (1.11–1.43)		1.11 (0.97–1.26)	
Q4	22.5±3.9	1.46 (1.29–1.65)		1.15 (1.00–1.31)	
Animal protein	%EI‡		<0.0001		0.003
Q1	7±2	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	10.3±0.7	1.29 (1.13–1.46)		1.17 (1.03–1.34)	
Q3	12.6±0.7	1.31 (1.16–1.49)		1.11 (0.98–1.26)	
Q4	17.3±4.1	1.65 (1.46–1.86)		1.26 (1.11–1.43)	
Plant protein	%EI‡		<0.0001		0.005
Q1	4±0.5	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	4.9±0.2	0.96 (0.85–1.08)		1.02 (0.90–1.15)	
Q3	5.7±0.3	0.83 (0.74–0.93)		0.91 (0.81–1.02)	
Q4	7.4±1.4	0.72 (0.64–0.81)		0.85 (0.75–0.95)	
Total carbohydrates	%EI‡		0.05		0.9
Q1	34.3±4	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	41±1.3	0.95 (0.85–1.06)		0.96 (0.86–1.08)	
Q3	45.3±1.3	0.91 (0.82–1.02)		1.00 (0.90–1.13)	
Q4	51.9±3.9	0.86 (0.76–0.96)		0.89 (0.78–1.01)	
Fat	%EI‡		0.7		0.6
Q1	30.7±3.8	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	37.4±1.3	1.05 (0.94–1.18)		1.04 (0.93–1.16)	
Q3	41.5±1.2	1.03 (0.92–1.15)		0.99 (0.88–1.11)	
Q4	47.5±3.2	1.00 (0.89–1.12)		0.96 (0.85–1.08)	

(Continued)

6 Hypertension October 2017

Table 2. Continued

Nutrients	Quantity per Quartile, Mean±SD	HRs (95% CI)*	P Trend†	HRs (95% CI)‡	P Trend†
SFA	%EI§		0.9		0.9
Q1	10.9±2	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	14.8±0.8	1.03 (0.92–1.14)		1.01 (0.90–1.12)	
Q3	17.2±0.7	1.02 (0.91–1.14)		0.99 (0.88–1.11)	
Q4	20.8±1.9	1.05 (0.94–1.18)		1.01 (0.89–1.13)	
MUFA	%EI§		0.4		0.6
Q1	10.7±1.6	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	13.6±0.6	1.07 (0.96–1.19)		1.05 (0.94–1.17)	
Q3	15.6±0.7	1.05 (0.94–1.18)		1.02 (0.91–1.14)	
Q4	19.4±2.5	0.99 (0.88–1.11)		0.97 (0.87–1.09)	
PUFA	%EI§		0.1		0.2
Q1	3.6±0.5	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	4.7±0.3	1.09 (0.97–1.22)		1.05 (0.94–1.18)	
Q3	5.8±0.3	1.06 (0.95–1.19)		1.02 (0.91–1.15)	
Q4	8.3±2.1	0.97 (0.86–1.08)		0.94 (0.84–1.06)	
Fiber	g/d		<0.0001		0.009
Q1	12±2	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	16±1	0.89 (0.79–1.01)		0.93 (0.82–1.05)	
Q3	21±1	0.79 (0.70–0.89)		0.84 (0.74–0.95)	
Q4	30±7	0.71 (0.63–0.80)		0.81 (0.71–0.93)	
Magnesium			<0.0001		0.001
Q1	216±31	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	266±17	0.97 (0.86–1.09)		0.96 (0.85–1.09)	
Q3	350±21	0.89 (0.79–1.00)		0.87 (0.77–0.99)	
Q4	490±108	0.76 (0.68–0.86)		0.77 (0.67–0.89)	
Phosphorus			0.5		0.7
Q1	869±122	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	1123±56	0.95 (0.84–1.07)		0.94 (0.83–1.06)	
Q3	1328±66	1.03 (0.92–1.16)		0.98 (0.86–1.11)	
Q4	1735±306	0.99 (0.88–1.11)		0.94 (0.81–1.09)	
Calcium			0.7		0.9
Q1	569±103	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	798±53	1.06 (0.94–1.19)		1.05 (0.93–1.18)	
Q3	990±61	1.03 (0.92–1.16)		1.02 (0.90–1.15)	
Q4	1345±242	1.00 (0.89–1.13)		1.01 (0.89–1.15)	
Vitamin D					
Q1	0.9±0.3	1 (ref)	0.1	1 (ref)	0.2
Q2	1.6±0.2	1.04 (0.93–1.18)		1.04 (0.92–1.17)	
Q3	2.5±0.3	1.00 (0.89–1.13)		1.00 (0.88–1.13)	
Q4	5.7±2.9	1.13 (1.01–1.26)		1.11 (0.99–1.25)	

BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; EI, energy intake; HR, hazard ratio; MUFA, mono unsaturated fatty acid; PUFA, poly unsaturated fatty acid; Q, quartile; and SFA, saturated fatty acid.

*Model 1: adjusted for age (as primary time dependent variable) and sex.

†Trends were tested using quartiles of intakes as ordinal variable.

‡Model 2: model 1 additionally adjusted for smoking (never, former, and current), alcohol consumption (continuous), BMI (continuous), physical activity, educational level, total energy intake, and family history of hypertension.

§Total energy intake without alcohol.

Table 3. HRs of Hypertension According to Quartiles of Food Groups' Intake

Food Groups	Quantity per Quartile, Mean±SD	HRs (95% CI)*	P Trend†	HRs (95% CI)‡	P Trend†
Fruits and vegetables	g/d		0.0004		0.03
Q1	199±72	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	370±40	0.91 (0.81–1.04)		1.00 (0.88–1.13)	
Q3	515±46	0.84 (0.75–0.95)		0.95 (0.84–1.07)	
Q4	786±206	0.78 (0.69–0.88)		0.85 (0.74–0.97)	
Low-fat dairy	g/d		0.3		0.5
Q1	36±24	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	117±23	1.00 (0.90–1.12)		0.99 (0.89–1.11)	
Q3	207±32	0.92 (0.82–1.03)		0.93 (0.83–1.04)	
Q4	403±123	1.00 (0.89–1.12)		1.00 (0.89–1.13)	
Starchy			0.03		0.2
Q1	123±37	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	200±17	0.94 (0.84–1.06)		0.96 (0.86–1.08)	
Q3	264±21	0.98 (0.88–1.10)		1.00 (0.90–1.13)	
Q4	389±86	0.85 (0.75–0.96)		0.89 (0.78–1.02)	
Whole grains			<0.0001		0.01
No consumption	0±0	1 (ref)		1 (ref)	
T1	9±4	0.92 (0.80–1.05)		0.97 (0.85–1.12)	American Heart Association
T2	31±10	0.89 (0.80–0.98)		0.92 (0.83–1.02)	
T3	102±55	0.77 (0.69–0.85)		0.84 (0.76–0.93)	
Legumes			0.07		0.2
No consumption	0±0	1 (ref)		1 (ref)	
T1	9±4	0.97 (0.85–1.12)		0.98 (0.86–1.13)	
T2	29±7	1.01 (0.89–1.15)		1.05 (0.93–1.19)	
T3	79±38	0.84 (0.73–0.96)		0.87 (0.76–1.00)	
Nuts			<0.0001		<0.0001
No consumption	0±0	1 (ref)		1 (ref)	
T1	2±1	0.90 (0.79–1.02)		0.97 (0.85–1.10)	
T2	8±2	0.83 (0.73–0.94)		0.91 (0.80–1.03)	
T3	30±22	0.63 (0.55–0.72)		0.72 (0.63–0.83)	
Red and processed meat			<0.0001		0.002
Q1	7±8	1 (ref)		1 (ref)	
Q2	40±9	1.14 (1.01–1.29)		1.08 (0.95–1.22)	
Q3	73±11	1.27 (1.13–1.43)		1.17 (1.03–1.32)	
Q4	136±42	1.47 (1.30–1.65)		1.25 (1.11–1.42)	
Soda			0.08		0.2
No consumption	0±0	1 (ref)		1 (ref)	
T1	36±16	1.06 (0.93–1.20)		1.06 (0.93–1.20)	
T2	96±21	1.16 (1.01–1.33)		1.14 (0.99–1.31)	
T3	285±185	1.16 (0.99–1.36)		1.12 (0.95–1.31)	

BMI indicates body mass index; CI, confidence interval; HRs, hazard ratios; Q, quartile; and T, tertile.

*Model 1: adjusted for age (as primary time dependent variable) and sex.

†Trends were tested using quartiles of intake as ordinal variable.

‡Model 2: model 1 additionally adjusted for smoking (never, former, and current), alcohol consumption (continuous), BMI (continuous), physical activity, educational level, total energy intake, and family history of hypertension.

Proteins may play a role on BP through their contents in arginine and tryptophan, 2 amino acids involved in NO production, which is known to have anti-inflammatory, antithrombotic,

vasorelaxant, and antihypertrophic properties on endothelium.³⁹ Noteworthy, a recent study reported that long-term intake of animal products (meat and poultry but also seafood) was associated

Table 4. HRs of Hypertension According to Adherence to DASH Diet

Quartile of DASH Score	HRs (95% CI)*	P Trend†	HR (95% CI)‡	P Trend†
Q1	1 (ref)	<0.0001	1 (ref)	<0.0001
Q2	0.86 (0.76–0.97)		0.93 (0.82–1.05)	
Q3	0.72 (0.64–0.80)		0.81 (0.73–0.92)	
Q4	0.53 (0.47–0.60)		0.66 (0.58–0.75)	

CI indicates confidence interval; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; HR, hazard ratio; and Q, quartile.

*Model 1: adjusted for age (as primary time dependent variable) and sex.

†Trends were tested using quartiles of intake as ordinal variable.

‡Model 2: model 1 additionally adjusted for smoking (never, former, and current), alcohol consumption (continuous), BMI (continuous), physical activity, educational level, total energy intake, and family history of hypertension.

with increased risk of hypertension.⁴⁰ According to the authors, this noxious effect would result from the process of cooking, producing advanced glycoxidation end products and heterocyclic amines, which increase oxidative stress and inflammation counteracting the potential beneficial effect. These dual mechanisms could explain the inconsistent findings of protein effect in the literature regardless the protein's origins. Our findings were in agreement with these explanations as we found no significant association with risk of hypertension and global protein consumption but a significant increased risk with animal protein and a decreased risk with vegetable proteins.

Calcium, Vitamin D, and Dairy Products

Unlike results of a recent meta-analysis of prospective cohort studies⁹ and of the DASH trial showing that the BP-lowering effect of dairy consumption combined with a diet rich in fruit and vegetables was more important compared with a diet rich in fruits and vegetables alone,¹³ we did not observe association between incidence of hypertension and vitamin D, neither calcium or low-fat dairy intakes.

Global Diet

Individual nutrient or food approach does not allow to account for synergic effects. When considering the diet as a whole, a 44% decrease in risk of incident hypertension was observed among participants with a high adherence to the DASH-type diet. This is consistent with the findings of the Spanish SUN cohort study (Seguimiento Universidad de Navarra).¹⁶ Our results highlighted that global healthy diet had more important influence on hypertension risk than individual nutritional factor. It is probable that undetectable associations when studying individual nutritional components are cumulated and emerged when considering the diet in a holistic manner.

Limitations and Strengths of Our Study

The major strengths of our study were the large size of participants issued from the general population, its prospective design, and the quality and completeness of dietary data assessing with repeated 24HR validated against biomarkers.²² Moreover, the study collected a wide range of data, which allowed to take into account all potential confounding factors. Nevertheless, there were some limitations. First because hypertension was

self-reported, misclassification bias remained possible; however, almost all participants who reported a new case of hypertension have also reported an adequate vasoactive treatment. Second, the data collection method remains not perfect. In the NutriNet-Santé study, validation studies reported that quality of the collected data was acceptable or high for anthropometrics data and comparable with that in conventional research for nutritional factors. Third, this sample of volunteers is not representative of the French general population, leading to limitations in terms of external validity. Indeed, women and well-educated individuals were over-represented compared with national data in the NutriNet-Santé cohort study, and it has been shown that participants of the cohort exhibit healthier dietary habits.²²

Perspectives

Our results suggest that if an increased consumption of potassium, magnesium, whole grains, vegetable proteins, and nuts and a decreased consumption of sodium, animal proteins, and red and processed meat are major nutritional factors to prevent hypertension, adopting an overall healthy diet has strongest protective role on hypertension. Preventing hypertension through the improvement of dietary intake could have major public health benefits.

Acknowledgments

We thank all volunteers who participated in the NutriNet-Santé study and all the health professionals and staff at the coordinating centre.

Sources of Funding

The NutriNet-Santé study is supported and has received grants by the following institutions: Fondation Coeurs et Artères, Ministère de la Santé, Institut de Veille Sanitaire, Institut National de la Prévention et de l'Éducation pour la Santé, Fondation pour la Recherche Médicale, Institut de Recherche en Santé Publique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National de la Recherche Agronomique, Conservatoire National des Arts et Métiers, and Université Paris 13.

Disclosures

None.

References

- World Health Organization. A Global Brief on Hypertension. *WHO/DCO/WHO/2013.2*. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1&bsi_scan_43167910db6ab4d9=0&bsi_scan_filename=WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf. Accessed February 15, 2017.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297:319–328.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:848–851. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04199-4.
- Langford HG. Dietary potassium and hypertension: epidemiologic data. *Ann Intern Med*. 1983;98(5 Pt 2):770–772.
- Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*. 2005;23:475–481.
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:411–418. doi: 10.1038/ejcn.2012.4.
- Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response

**Individual and Combined Effects of Dietary Factors on Risk of Incident Hypertension:
Prospective Analysis From the NutriNet-Santé Cohort**

Helene Lelong, Jacques Blacher, Julia Baudry, Solia Adriouch, Pilar Galan, Leopold Fezeu,
Serge Hercberg and Emmanuelle Kesse-Guyot

Hypertension, published online July 31, 2017;
Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2017 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/07/31/HYPERTENSIONAHA.117.09622>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/07/31/HYPERTENSIONAHA.117.09622.DC1>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Hypertension* is online at:
<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Association between nuts intakes and hypertension corrected for sodium intakes

Table S1: Hazards Ratios of hypertension according to quartiles of Nuts intakes additionally corrected for sodium intakes

Nuts intakes	Nuts quantity per quartile (mean±SD)	HRs (95% CI)*	p-trend‡	HRs (95% CI)†	p-trend‡
No consumption	0±0	1 (ref)		1 (ref)	
T1	2±1	0.90 (0.79-1.02)		0.97 (0.85-1.10)	
T2	8±2	0.83 (0.73-0.94)	<.0001	0.91 (0.80-1.03)	<.0001
T3	30±22	0.63 (0.55-0.72)		0.72 (0.63-0.83)	

*model 1 : adjusted for age (as primary time dependent variable) and sex

†model 2: model additionally adjusted for smoking (never, former, current), alcohol consumption (continuous), BMI (continuous), physical activity, educational level, total energy intake, and family history of hypertension and sodium intakes

‡trends were tested using quartiles intakes as ordinal variable

Abbreviation: HRs, Hazard Ratios; 95% CI, 95% Confidence Intervals;

III.D. Article 4 (en processus de soumission)

Titre: Combination of Healthy Lifestyle Factors on the risk of hypertension in a large cohort of French adults.

Auteurs : Helene Lelong^{1,2}, Jacques Blacher^{1,2}, Julia Baudry², Solia Adriouch², Pilar Galan², Leopold Fezeu², Serge Hercberg^{2,3}, Emmanuelle Kesse-Guyot²

1. Université de Médecine Paris-Descartes ; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu de Paris, France.

2. Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France.

3. Département de Santé Publique, Hôpital Avicennes, Bobigny, France.

Résumé :

Contexte et objectifs : L'adoption de comportements sains ou mesures non médicamenteuses, est largement recommandée pour la prévention et le contrôle de l'hypertension. Cependant, il y a peu de données sur l'impact que pourrait avoir l'adhérence à plusieurs comportements sains sur le risque de survenue d'hypertension en population générale. L'objectif de cette étude était d'élaborer un score d'adhérence aux différentes mesures non médicamenteuses largement recommandées pour améliorer la prévention de l'hypertension, le score HLI pour « *Healthy Lifestyle Index* » et d'étudier l'impact individuel et combiné de ces différentes mesures, à savoir : avoir un indice de masse corporelle (IMC) ≤ 25 kg/m², avoir une activité physique modérée à intense, avoir une consommation d'alcool limitée (≤ 20 g d'éthanol/j), adhérer à une alimentation globale équilibrée type DASH pour *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, sur le risque de survenue d'une hypertension dans une population d'adultes sains.

Méthodes : Le risque de survenue d'hypertension incidente a été étudié à partir des données prospectives de 80 426 adultes français, participants à l'étude NutriNet-Santé, une e-cohorte française. Pour chaque participant les données alimentaires, socio-démographiques, de mode vie, et de santé ont été collectées à l'inclusion et annuellement à travers des questionnaires spécifiques permettant d'élaborer un score HLI. L'association entre le score HLI et la survenue d'hypertension a été évaluée à l'aide de modèles de Cox multivariés. Le pourcentage hypothétique de risque attribuable (PAR) de nouveaux cas d'hypertension

correspondant à la non adhérence à chacune des mesures non médicamenteuses d'une part et le PAR correspondant à la non adhérence à l'ensemble de ces mesures d'autre part ont également été calculés.

Résultats : Durant un suivi moyen de $3,4 \pm 2,1$ ans, 2 413 cas d'hypertension incidente ont été documentés. Par comparaison aux participants n'adhérant à aucune ou à une seule des mesures non médicamenteuses, les participants adhérant à 2 mesures, avaient un risque de survenue d'hypertension diminué de 24% (*Hazard Ratio* (HR)= 0.76 (Intervalle de Confiance (IC) 95%, 0.67-0.85)), ceux adhérant à 3 mesures, un risque diminué de 53% (HR=0.47 (IC 95%, 0.42-0.53)) et ceux adhérant à toutes les mesures, un risque diminué de 65% (HR=0.35 (IC 95%, 0.30-0.41)). Adhérer à l'ensemble des mesures non médicamenteuses versus aucune, une seule, deux ou trois était associée un du risque d'hypertension diminué de moitié (HR= 0.56 (IC 95%, 0.46-0.65)).

Conclusion : Une promotion encore plus active des comportements sains dans la population générale pourrait être un levier essentiel pour combattre l'épidémie d'hypertension.

Combination of Healthy Lifestyle Factors on the risk of hypertension in a large cohort of French adults.

Helene LELONG, MD^{1,2}

Jacques BLACHER, MD, PhD^{1,2}

Julia BAUDRY²

Solia ADRIOUCH²

Pilar GALAN, MD, PhD²

Leopold FEZEU, MD, PhD²

Serge HERCBERG, MD, PhD^{2,3}

Emmanuelle KESSE-GUYOT, PhD²

1. Paris-Descartes University, Faculty of Medicine; Hôtel-Dieu Hospital; AP-HP; Diagnosis and Therapeutic Center, Paris, France.
2. Paris 13, Sorbonne Paris Cité University; UREN (Nutritional Epidemiology Research Unit) - U557 INSERM; U1125 INRA; CNAM; CRNH IdF, Bobigny, France.
3. Department of Public Health, Avicenne Hospital, Bobigny, France

Total word count of manuscript: 5160; Total word count of abstract 250; Figures: 2;

Correspondance and reprints: Dr Helene Lelong

Université Paris Descartes; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris;

Centre de Diagnostic et de Thérapeutique,

Hôtel-Dieu, Place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France.

Tel: 00 33 (0)1 42 34 89 66; Fax: 00 33 (0)1 42 34 86 32;

email: helene.lelong2@aphp.fr

Abstract

Objectives: Healthy lifestyle behaviors are widely recommended for hypertension prevention and control. Nevertheless, little is known about their combined impact on hypertension, in the general population. Our aim was to compute a Healthy Lifestyle Index (HLI) comprising the main non-pharmacological measures usually recommended to improve hypertension prevention: normal weight, regular physical activity, limited alcohol consumption, adoption of a healthy diet; to evaluate their combined impact on hypertension incidence.

Methods: We prospectively followed the incidence of hypertension among 80,426 French adults participating in the NutriNet-Santé cohort study. Self-reported dietary, socio-demographic, lifestyle and health data were assessed at baseline and yearly using a dedicated website; the association between HLI and hypertension risk was assessed by multivariable Cox proportional hazards models adjusted for age, sex, family history of hypertension, sociodemographic and lifestyle factors. Hypothetical Population Attributable Risks associated to each factor were estimated.

Results: During a median follow-up of 3.5 years (IQR: 1.5-5.3), 2,413 incident cases of hypertension were identified. Compared with no or 1 healthy lifestyle factor, the hazard ratios (HR) for hypertension were 0.76 (95% CI, 0.67-0.85) for 2 factors, 0.47 (95% CI, 0.42-0.53) for 3 factors and 0.35 (95% CI, 0.30-0.41) for all healthy lifestyle factors (P-trend <0.0001). Compared with adhering to 0, 1, 2 or 3 healthy lifestyles, adhering to all of them was found associated with a reduction of the hypertension risk of half (HR= 0.55 (95% CI, 0.46-0.65)).

Conclusion: Active promotion of healthy lifestyle factors at population level is a key leverage to fight the hypertension epidemic.

INTRODUCTION

Recent data reported that hypertension is the most important contributor to the global burden of disease and to global mortality, leading to 9.4 million deaths each year [1]. Considering that hypertension concern 30% of adults aged ≥ 25 years worldwide with an increasing prevalence, primary prevention of the condition would have a major beneficial impact in terms of public health. French as international guidelines claim appropriate lifestyle changes as the cornerstone for the prevention of hypertension as they may safely and effectively prevent or delay hypertension in non-hypertensive subjects [2-4]. Overweight, unhealthier diet (including excessive consumption of salt) and alcohol consumption and low level of physical activity have been identified as the most important modifiable risk factors for hypertension.

Despite individual effect of specific lifestyle changes have been reported through randomized trials, little is known about their combined effect on hypertension incidence on a general population. We only found one study which has focused on it in a population of female nurses in the United States [5].

However, in recent years, combined impact of healthy lifestyle factors has been investigated in cancer research area, in particular in the EPIC Cohort, through the development of a healthy lifestyle index (HLI) composed of potentially modifiable lifestyle factors associated with colorectal cancer [6].

The aim of the present study was first to compute a HLI comprising the identified modifiable behaviors related to hypertension in order to investigate their combined effect on the incidence of hypertension. And second to estimate the population attributable risks (PARs) [7], of individuals and combined modifiable risk factors, addressing percentage of new hypertension cases that would be hypothetically avoided in a large cohort of healthy French adults.

Methods

Study design and population

The NutriNet-Santé cohort Study is an ongoing French web-based study, launched in May 2009 to investigate the relationship between nutrition and chronic diseases. Details concerning study protocol, design, and methods have been detailed elsewhere [8]. Briefly, the NutriNet-Santé Study was implemented in a general population, targeting Internet-using adult volunteers aged ≥ 18 years recruited by a vast multimedia campaign. Using a dedicated website, participants were asked to complete questionnaires at baseline and every year thereafter providing information on sociodemographics, lifestyle characteristics, health status, and diet. All participants provided an informed consent form. The International Research Board of the French Institute for Health and Medical Research (0000388FWA00005831) and the "Comité National de l'Informatique et des Libertés" (CNIL n° 908450 and n° 909216) approved the NutriNet-Santé Study.

A total of 140,001 volunteers were included between May 2009 and October 2015. We selected those with 3 validated 24h-hour dietary records (24HR): 16,570 participants were not included because they were identified as energy-underreporters based on the method developed by Black [9] and 26,998 because they provided less than three valid 24HR. We secondly excluded participants with hypertension at baseline, cancer, diabetes, cardiovascular disease and women who were pregnant at baseline (n=11,731). And finally, participants with missing health data, anthropometrics measurements or physical activity (n=4,276) data. Consequently, 80,426 participants were included in the present analyses **Figure 1**.

Case ascertainment

At inclusion, participants filled self-administered health questionnaire providing their personal and familial history of hypertension and medication use allowing exclusion of prevalent cases. Whereupon, 2,413 incident cases were identified through annual self-reported

follow-up questionnaires and/or declaration of use of relevant blood pressure medication. In the cohort, case ascertainties were based for 73% on self-reported diagnosis of hypertension and adequate vasoactive treatment, for 7% on self-reported diagnosis of hypertension only, and for 20% on adequate vasoactive treatment report without having declared other pathology requiring such treatment.

Assessment of lifestyle factors

Dietary intake assessment: At inclusion, participants completed three 24-hour dietary records (24HR) randomly allocated over a two-weeks period, including two week days and one weekend day; this collection method has shown high agreement with the reference method (interview with a dietician) [10] and was validated using urinary and plasma biomarkers [11,12]. Participants reported all foods and beverages consumed at each eating occasion. Nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé food composition table, which includes more than 3,000 food items [13]. Portion sizes were either estimated with the help of photographs, derived from a validated picture booklet [14] presenting three different portions sizes, or quantity consumed was directly entered by participants. Daily dietary intake was calculated as the weighted average from the three 24HR, (a weighting coefficient was used to take into account intra-individual variability of weekdays vs. weekend days). Alcohol intake (g ethanol/day) was calculated from an alcohol use frequency questionnaire or from the 24HR when no consumption in the frequency questionnaire was reported. Based on these nutritional data, we have computed a dietary score assessing adherence to a DASH-Style Diet as previously developed by Fung et al [15]. This 40-points DASH score includes 8 dietary components which consumption should be increased (fruits, vegetables, nuts and legumes, low-fat dairy, whole grains) or minimized (sodium, sweetened beverages, red and processed meats) in the DASH diet. For each component, participants' intakes were classified into sex – specific quintiles; 1 to 5 points were assigned according to the gender specific intake ranking.

Demographic, anthropometrics, and lifestyle data collection: Baseline questionnaires provided data on socio-economic status: educational level (highest level achieved), monthly household income and household composition (which allowed calculating income per unit consumption in euros) ; smoking status; self-reported weight and height (which permit to calculate the Body Mass Index (BMI) by dividing weight, in kilograms, by height, in square meters). Leisure time physical activity (PA) was assessed using the short form of the International Physical Activity Questionnaire (sf-IPAQ), in the French language [16].

HLI definition

Four modifiable risk factors known to be associated with hypertension risk were selected among lifestyle behaviors regarding international guidelines [3, 4]: weight reduction or maintenance, regular physical exercise, moderation of alcohol consumption, adoption of a DASH type diet including limited salt consumption. For each of these components, a binary variable was created with 1 point allocated to low risk group (0 otherwise) defined as follows: having a healthy weight i.e. a BMI of less than 25, which is the current cut point defined by the World Health Organization [3,4,17,18]; having regular physical activity, i.e. at least 30 min of brisk walking/day[2,3,19]; having a limited alcohol consumption to no more than 20 g of ethanol per day as [2,3,4,20]; having a healthy diet, i.e. a DASH score in the top quartile which include a limited salt consumption as described in the section above [2-5,21,22]. The HLI was then calculated as the sum of the binary variables leading to a HLI which ranged from 0 to 4.

Statistical analysis

We performed descriptive analyses on the prevalence of each component included in the HLI in our sample and characteristics participants' by HLI. We used Cox proportional hazards models to provide hazards ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) to estimate the association between hypertension incidence and the modifiable risk factors first individually and second in combination through the HLI. Age was used as primary time-dependent

variable. Participants contributed person-time until age at diagnosis of HTA, death or last completed health follow-up questionnaire whichever occurred first. The assumptions of proportionality were checked through examination of the log–log (survival) versus log-time plots. Associations of the modifiable risk factors with hypertension incidence were estimated for each modifiable risk factor modeled as a binary variable with 0 points as reference group. The first model was adjusted for age (time-scale), sex, educational level, smoking status and familial history of hypertension. The second model was additionally adjusted for the other HLI components.

To estimate the association of the modifiable risk factors in combination, HLI was modeled first as a categorical variable according to four categories: 0 or 1; 2; 3 and 4 points with 0 or 1 point as reference group, and second as continuous variable. We also estimated the HR of participants meeting the low risk category for the 4 HLI components compared other participants. In these analyses, models were adjusted for age (time-scale), sex, educational level, smoking status and familial history of hypertension.

Interactions between sex and first each component and second HLI on hypertension were tested. No significant interaction was detected thus analyses were performed in the overall sample.

However, we performed subgroup analyses in the three BMI categories (normal weight: BMI < 25 kg/m²; overweight: 25 ≤ BMI < 30 kg/m² and obese: BMI ≥ 30 kg/m²) since body weight may be considered as a consequence of the others modifiable risk factors. Furthermore, as hypertension has a multi-factorial origin, including genetic and behavioral factors, we performed sensibility analyses after stratifying by family history of hypertension to investigate whether the association with HLI would be similar among those with and without a genetic predisposition [23].

Moreover, concerning alcohol component, guidelines' recommendations is to limit the consumption among men and women as the relationship between alcohol consumption, BP levels and more generally the prevalence of hypertension would be linear [3,4]. However, some data reported that, in women, this relationship would be J-shaped [24,25] and low-risk alcohol intake would therefore be defined as greater than zero but not exceeding 10 g/day. We have therefore performed sensitivity analyses to investigate the association of alcohol intake in hypertension risk, considering as low risk group an alcohol consumption not exceeding 20 g/day in men and greater than zero but not exceeding 10 g/day in women.

Finally, we calculated the hypothetical percentage of population attributable risks (PARs) and 95% CIs to estimate the proportion of hypertension cases attributed to each modifiable risk factors but also to not meeting all the recommendations. PARs were calculated using the standard equation from Miettinen [26]:

$$\text{PAR} = pE|D (\text{RR}-1) / \text{RR}$$

where $pE|D$ is the prevalence of individuals in the exposed group (here individuals not in the low risk group) and RR the associated multivariable-adjusted ratio obtained by reversing the coding of the protective factor. Upper and lower CIs of the PARs were estimated by bootstrapping with 500 replications.

All tests were two-sided, $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Results

We analyzed data from 80,426 participants of whom 2,413 reported a new diagnosis of hypertension during a median follow-up of 3.5 years (IQR, 1.5-5.3). Mean age at inclusion was 41.9 ± 14.0 years and 20% were men.

Table 1 reports the prevalences of the modifiable risk factors composing the HLI in the sample. Overweight people represented about $\frac{1}{4}$ of the sample, similar to participant

exhibiting a low physical activity level. Only 10 percent of participant had high alcohol consumption.

Table 2 summarizes participants' characteristics at baseline according HLI (in 5 categories).

In addition to having a better BMI, higher levels of physical activity, lower alcohol intake and healthier diet, participants with greater HLI were more often women, had a higher level of education and lower tobacco consumption.

For each modifiable risk factor, meeting the low risk group was associated with a significant reduction in risk of hypertension after adjustment for age, sex, educational level, tobacco consumption and familial history of hypertension. When all the components were introduced in the model, having a healthy weight and a healthy diet remained statistically significant with reduction of risk of hypertension of 54 % and 28% respectively. Nevertheless, there was a trend but no significant independent risk reduction for low risk group of physical activity or alcohol consumption after additional accounting for all modifiable risk factors (**Table 3**). with a less strong reduced risk of hypertension and the association wasn't significant: HR=0.90 (95%CI, 0.66-1.12) (not tabulated).

Table 4 reports the relationship between combination of modifiable risk factors through the HLI and risk of incidence hypertension. Compared with having 0 or 1 healthy factor, each adherence to an additional low-risk category of modifiable factor was associated with a greater risk reduction (**Figure 2**); and we reported a 31% lower risk of hypertension for one point increase on the HLI. Participants who met all the healthier categories for all the modifiable risk factors have a 44% decreased risk of hypertension, compared with those who did not.

Hypothesized percent of PARs corresponding to each individual modifiable risk factor and their combination are reported in **Table 5**. Under the causality assumption, more than one quarter of the new cases of hypertension were attributable to be overweight or obese; more than 20% to a poor diet, 1% to low physical activity and 0.5% to excessive alcohol consumption. Almost 40% of the new cases of hypertension would be attributable to not adhering to all recommendations.

Sensitivity analyses considering an alcohol consumption not exceeding 20 g/day in men and greater than zero but not exceeding 10 g/day in women as low risk group showed similar results.

Sensitivity analyses stratified by BMI categories reported the similar reduction in risk of hypertension in link with combination of healthy diet, physical activity and alcohol consumption). In normal weight (n=59468 and cases number=1232) and in overweight (n=15466 and cases number=780), HRs were HR=0.76 (95%CI, 0.67-0.87) and HR=0.75 (95%CI, 0.61-0.92) respectively for participants with a HLI=3 versus others. In the obese category (n=5492 and cases number=401), meeting the three low risk groups was associated with a less strong reduced risk of hypertension and the association wasn't significant: HR=0.90 (95%CI, 0.66-1.12).

Stratified analyses by family history of hypertension, reported similar results in participants with or without familial predisposition either for each individual factor or for the HLI (data not shown).

Discussion

In this large cohort of French adults issued from the general population, healthy behaviors advocated in guidelines to prevent and manage hypertension, individually or in combination, should avoid a large number of the new cases of hypertension, the most prevalent chronic disease worldwide.

Effect of individual factors

We found healthy weight as the strongest protective factor of hypertension. The positive association between weight and blood pressure as well as hypertension, has been fully documented not only in epidemiologic studies, conducted in several populations [5,27-29] (including French population samples [30,31]) but also in experimental studies with a meta-analysis reporting a mean reduction around 4 mmHg in systolic and diastolic blood pressure with an average weight loss of 5.1 kg [32]. Our results are in agreement with this body of evidence, with 26% of observed new cases of hypertension hypothetically due to overweight and obesity reasserting the link between epidemics of hypertension and obesity. Although, stratified analyses by BMI categories, reported that combination of low risk factors were similarly associated with a reduced risk of hypertension in normal and overweight categories but not in obese. However our results must be tempered, because of the small number of obese participants, they suggest that obese people could be resistant to the positive effect of appropriate lifestyles and switch to adherence should be efficient before this stage.

In our population, we found that more 20% of new onset of hypertension would be hypothetically due to an unhealthy diet. This finding was in accordance with scientific literature emphasizing the protective effect of DASH-diet to prevent hypertension and rise of BP through prospective studies [22, 33], and many interventions trials [34]. Our results underline the potential benefit to improve diet in global population.

In our study, effect of low risk alcohol consumption or physical activity on risk of hypertension was less prominent compared to those of BMI and diet. Concerning alcohol consumption, we elected to consider as high risk excessive consumption but not abstinence, considering that in public health perspective it is not relevant to promote alcohol consumption among nondrinkers. In this way, we didn't take into account the potential protective effect of

moderate consumption previously described in women [24,25]. However, sensitivity analyses by modifying the definition of the high risk category provided similar results and thus do not support a potential protective effect. It's important to note that, in our sample, alcohol consumption was moderate which could explain the modest effect we observed with limited statistical power to detect and effect of high consumption. Anyway, even if only few proportion of new hypertension cases could be avoided by limit alcohol consumption and practice regular physical activity, this could still have a major benefit in terms of public health (at the population level), given the high prevalence of hypertension.

Combination of modifiable risk factors . Besides individual effect of modifiable risk factors, we found that adherence to a combination of them, could avoid a very large proportion of new cases of hypertension. In accordance with the results reported by Forman et al. in women [5], this combined effect was beneficial both in participants with and without family history of hypertension, leading to thinking that appropriate lifestyle could at least delay the onset of the condition in predisposed persons.

Limitations and strengths

The present study has some limitations. First misclassification bias is possible since hypertension as well as exposure data were self-reported; however, almost all participants who reported a new case of hypertension have also reported an adequate vasoactive treatment. Moreover, in the Nutrinet-Santé study, several validation studies on sub-samples have reported high concordance between self-reported antropometric data (concordance for BMI classification was 93%) [35]; and dietary data were assessed with repeated 24HR which are known to provide more accurate estimates of individuals' intakes than food frequency questionnaire [36] and validated against urinary and blood markers [11,12]. Second, the dichotomization of each factor with a relatively arbitrary threshold (although chosen according to the guidelines), could have led to a loss of information (limiting statistical

power) and or a misjudgment of the true effect, but several sensitivity analyses have been conducted to explore the robustness of our findings. Third, this sample of volunteers is not representative of the French general population leading to limitations in terms of external validity. Indeed, women and well-educated individuals were over-represented in the Nutrinet-Santé cohort [37] and it has been shown that participants of the NutriNet-Santé study exhibit healthier dietary habits [38]. Fourth, although we refer to international guideline, we didn't include other potential confounding factors that could additionally influence the risk of hypertension. And finally, we reported PARs while we do not prove the independent causal relationship between the modifiable factors individually and in combination. Nevertheless, as mentioned above, these factors have been shown to be independently associated with hypertension incidence and moreover, interventions trials have reported their ability to reduce blood pressure individually or in combination [39, 40], providing arguments that PARs estimation was appropriate.

Nevertheless an important strengths of our study were the large size of the sample from general population, the prospective design, the quality and completeness of dietary data and the wide range of data which allowed to account for a multidimensional lifestyle approach. Moreover, insofar as implementation of all appropriate lifestyle modifications appears to be difficult in real life, estimation of health impact measures, such as PARs, offers a concrete idea of what which could result in better guidance for public health decisions.

Conclusion

In conclusion, in our large cohort of French adults, combined lifestyle factors - healthy weight, healthy diet, regular physical activity, and limited alcohol consumption - are

associated with a lower hypertension incidence. Moreover, if implementation of all appropriate lifestyle changes appears to be difficult in real life, our findings suggest that each additional adoption of a healthy behavior could be protective against new onset of hypertension. And finally active promotion of healthy lifestyle would have a major public health benefits.

References

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2224–60.
2. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B, Girerd X; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28(1):1-9.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281–1357.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560–2572.
5. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009; 302(4):401-411.
6. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, Romaguera D, Knüppel S, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Dartois L, Kaaks R, Li K, Tjønneland A, Overvad K, Quirós JR, Buckland G, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Khaw KT, Wareham NJ, Bradbury KE, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R,

- Naccarati A, Panico S, Siersema PD, Peeters PH, Ljuslinder I, Johansson I, Ericson U, Ohlsson B, Weiderpass E, Skeie G, Borch KB, Rinaldi S, Romieu I, Kong J, Gunter MJ, Ward HA, Riboli E, Boeing H. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* 2014;12 :168.
7. Eide GE, Heuch I. Average attributable fractions: a coherent theory for apportioning excess risk to individual risk factors and subpopulations. *Biom J.* 2006;48(5):820-37.
 8. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The NutriNet-Santé 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.
 9. 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; 24(9):1119-1130.
 10. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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.* 2010; 105(7):1055-1064.
 11. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr.* 2015; 113(6):953-962.
 12. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. 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; 116(3):427–438.

13. NutriNet-Santé coordination. *Table de composition des aliments- Etude NutriNet-Santé.* Paris: Economica; 2013.
14. Le Moullec N, Deheerger M, Preziosip P, Monteiro P, Valeix P, Rolland-Cachera MF, Potier de Courcy G, Christides JP, Cherouvrier F, Galan P, Hercberg S. Validation of photographic document used to estimate the amounts of foods eaten by subjects in SU.VI.MAX study. *Cahier de Nutrition et de Diététique.* 1996; 31:158-164.
15. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-Style Diet and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med.* 2008; 168(7):713-720.
16. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-1395.
17. World Health Organization: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Tech Rep Ser.* 1995, 854:1-452.
18. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373(9669):1083–1096.

19. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167(22):2453–2460.
20. Howard D, Sesso, Nancy R. Cook, Julie E. Buring, JoAnn E. Manson, J. Michael Gaziano. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Women and Men. *Hypertension*. 2008;51(4):1080-1087
21. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; 336(16): 1117-24.
22. Toledo E, de A Carmona-Torre F, Alonso A, Puchau B, Zulet MA, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort. *Public Health Nutr*. 2010; 13(3):338-49.
23. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 16(3):127–133.
24. Briassoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):792–798.
25. Thadhani R, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med*. 2002;162(5):569-574.
26. Miettinen OS: Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol*. 1974; 99(5):325–332.

27. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens*. 2007. 20(4):370–377.
28. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA.. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* .1998. 128(2):81–88.
29. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999; 282(16): 1523–1529.
30. Czernichow S, Castetbon K, Salanave B, Vernay M, Barry Y, Batty G, Hercberg S, Blacher J. Determinants of blood pressure treatment and control in obese people: evidence from the general population. *J Hypertens*. 2012;30(12):2338-44..
31. 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-Santé Study, a French web-based cohort study. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):362-71.
32. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5):878–884.
33. Dauchet L1, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Péneau S, Vergnaud AC, Chat-Yung S, Castetbon K, Deschamps V, Brindel P, Hercberg S. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1650-6.
34. Rhoda N Ndanuko, Linda C Tapsell, Karen E Charlton, Elizabeth P Neale, and Marijka J Batterham. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016; 7(1): 76–89.

35. Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Santé study. *J Med Internet Res*. 2013;15(8):e152.
36. Day N, McKeown N, Wong M, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(2): 309-317.
37. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):893-898
38. Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of Dietary Intakes Between a Large Online Cohort Study (Etude NutriNet-Santé) and a Nationally Representative Cross-Sectional Study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: Addressing the Issue of Generalizability in E-Epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2016;184(9):660–669.
39. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003; 289(16): 2083–93.
40. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular

biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study.

Arch Intern Med. 2010 ;170(2):126-35.

Table 1: Description and prevalence of the components of the Healthy Lifestyle Index (HLI)

Modifiable risk factor	Index point	Description	Prevalence (%)
Weight	0	Overweight (BMI \geq 25)	26.1
	1	Normal weight (BMI<25)	73.9
Physical Activity	0	Equivalent of less than 30 min/d of brisk walking	24.2
	1	Equivalent or more than 30 min/d of brisk walking	75.8
DASH Diet	0	DASH score lower than the fourth quartile value	76.0
	1	DASH score in the fourth quartile	24.0
Alcohol Consumption	0	Excessive Alcohol Consumption (>20g/day)	9.5
	1	Limited Alcohol Consumption (\leq 20g/day)	90.5

Table 2: Baseline characteristics of participants by Healthy Lifestyle Index (HLI) score

Characteristics	HLI				
	0	1	2	3	4
Participants n (%)	541 (0.7)	7,219 (8.9)	24,800 (30.8)	35,749 (44.5)	12,117 (15.1)
Cases Number (%)	37 (6.8)	391 (5.4)	889 (3.6)	810 (2.3)	286 (2.4)
Age (years)	48.3± 12.9	44.0± 13.3	41.3± 13.7	40.6± 14.1	45.5± 14.1
%men	60.6	32.4	21.6	17.2	16.5
Familyhistory of hypertension	28.1	32.8	30.9	29.9	32.6
Education Level (%)					
Primary	5.0	3.4	2.5	2.0	1.7
High school	31.2	36.4	33.1	30.5	26.2
University or equivalent	63.8	60.2	64.4	67.5	72.1
Smoking status (%)					
Never smoker	29.9	40.3	48.0	54.5	56.7
Former smoker	42.5	37.9	32.6	29.2	33.5
Current smoker	27.5	21.8	19.4	16.4	9.8
BMI (kg/m ²)	28.3± 3.4	28.1± 4.5	24.9± 4.7	22± 2.8	21.2± 2
Physical Activity (meth/h/week)	745±783	1,344±2,046	2,169±2,494	3,054±2,624	3,481±2,715
Alcohol intake (g/day)	36.4± 18	15.6± 18.1	8.9± 12.2	5.5± 6.6	4.4± 4.9
Dietary factors	21.2± 3.8	21.3± 3.8	22.1± 4	23.5± 4.4	30.4± 2.2
Fruits and vegetables (g/day)	391.7± 219.8	392.9± 208.5	411.7± 212	453.6± 225.1	669.7± 267.5
Whole-grain (g/day)	19.2± 31.4	22.1± 37	24.8± 39.9	31.8± 47	71.1± 63.5
Legumes (g/day)	10.5± 24	9.4± 22.9	9.9± 23.7	11.2± 25.7	22.9± 38.6
Low-fat dairy (g/day)	176.4± 145.7	183.3± 148.7	186.5± 148.4	191.9± 151.3	201.2± 160.3
Nuts (g/day)	4.3± 11.9	3± 9.1	3.2± 9.2	4.2± 10.7	12.2± 20.3
Meat (g/day)	103± 62.9	89.2± 61.2	74.7± 54.4	62.4± 48.9	30.3± 34.3
Soda (mL/day)	49.6± 117.1	58.0± 125.5	58.0± 122.6	53.3± 115	10.9± 39.8

Sodium (mg/day)	3,246± 1128	2,953± 1008	2,772± 942	2,642± 880	2,419± 841
-----------------	-------------	-------------	------------	------------	------------

Table 3: Hazard ratios of incident hypertension in relation to individual lifestyle factors

Healthy lifestyle factor	index	cases	HR (95% CI) ^a	HR (95% CI) ^b
Overweight	0	1181	1 (ref)	1 (ref)
	1	1232	0.45 (0.41-0.48)	0.46 (0.43-0.50)
Low Physical Activity	0	520	1 (ref)	1 (ref)
	1	1893	0.86 (0.78-0.95)	0.96 (0.87-1.01)
DASH score lower than the top quartile value	0	1839	1 (ref)	1 (ref)
	1	574	0.66 (0.60-0.72)	0.72 (0.66-0.80)
Excessive Alcohol consumption	0	369	1 (ref)	1 (ref)
	1	2044	0.91 (0.88-1.00)	0.98 (0.89-1.04)

Abbreviation: HRs, Hazard Ratios; 95% CI, 95% Confidence Intervals; PA, Physical Activity; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension

^amodel1 : adjusted for age (as primary time dependent variable) , sex, educational level, smoking and family history of hypertension

^bmodel2 : model1 additionally adjusted for other modifiable factors : overweight and obesity, physical activity, alcohol consumption, and diet quality

Table 4: Hazard ratios of incident hypertension in relation to Healthy Lifestyle Index (HLI)

HLI	Cases number	HR (95%CI) ^a	p-value
0 or 1	428	1 (ref)	
2	889	0.76 (0.67-0.85)	<0.0001 ^b
3	810	0.47 (0.42-0.53)	
4	286	0.35 (0.30-0.41)	
Per one point increase	-	0.69 (0.66-0.72)	<0.0001 ^b
HLI<4	2127	1 (ref)	<0.0001 ^c
HLI=4	286	0.56 (0.49-0.65)	

^a adjusted for age (as primary time dependent variable) , sex, educational level, smoking and family history of hypertension

^b linear trends were tested using HLI as ordinal variable

^c p-value was calculated using the Wald test.

Table 5: Hypothesized percent of Population Attributable Risks (PARs) according to individual modifiable risk factors and combination:

	Casesnumbers	%PAR (95% CI) ^a
Overweight	1181	26 (23 to 29)
Low Physical Activity	520	1 (-1 to 3)
DASH score in the third quartile or lower	1839	21 (15 to 27)
Excessive Alcohol consumption	369	0.4 (-1 to 2)
HLI<4	2127	39 (32 to 46)

Abbreviation: Population Attributable Risks, PARs; PA, Physical Activity; DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension; Healthy Lifestyle Index (HLI)

^a PARs were calculated using the standard equation from Miettinen [26] from multivariable-adjusted hazard ratios in relation to individual lifestyle factors. Upper and lower CIs of the PARs were estimated by bootstrapping.

Figure 1 : Flow Chart

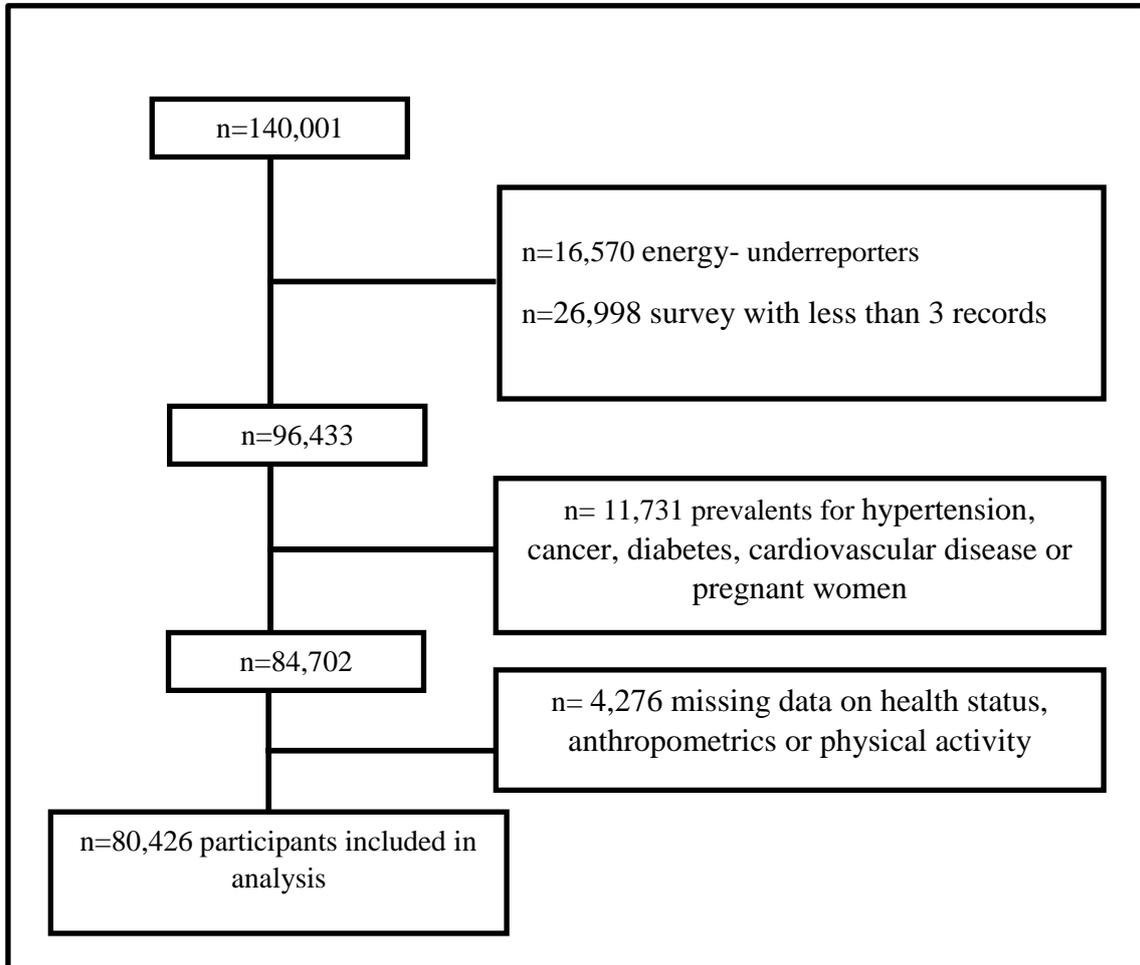
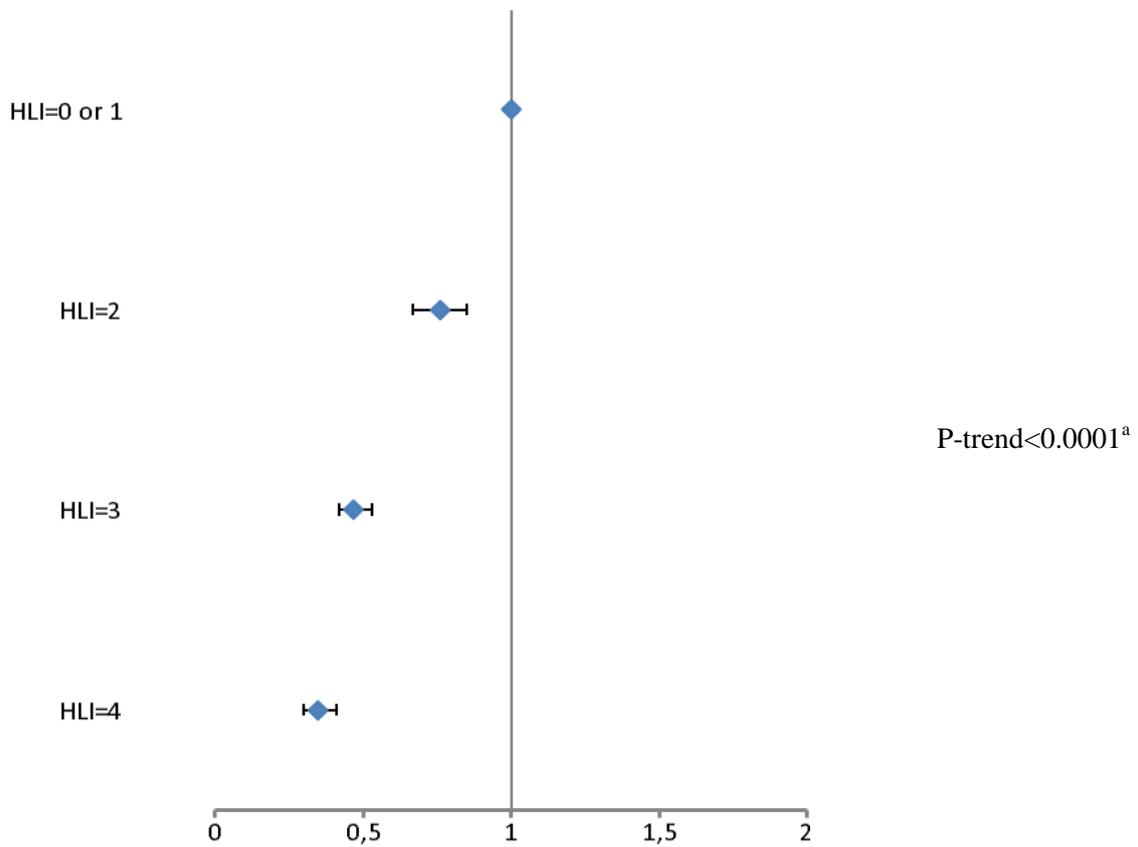


Figure 2:

Figure 2: Multivariable-adjusted hazard ratios of incident Hypertension according to increasing number of healthy lifestyle factors



Cox proportional hazards models were used to provide hazards ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) adjusted for age (as primary time dependent variable), sex, educational level, smoking and family history of hypertension

^a linear trends were tested using HLI as continuous variable

Discussion et perspectives :

I. Discussion générale des résultats principaux

Relation entre apports nutritionnels, niveau de pression artérielle et risque de survenue d'une HTA

- **Sel, potassium, ratio sodium/potassium, fruits et légumes :**

La consommation de sel est considérée comme une des facteurs modifiables déterminant du niveau de PA et de la survenue d'HTA et la réduction de la consommation de sel au niveau populationnel est recommandée dans la plupart des guidelines. Il faut cependant rappeler que ces recommandations qui fixent des limites de consommation autour de 5-6 g/sel par jour (cf. **Tableau 7**), se basent essentiellement sur les résultats de méta-analyses d'essais randomisés. Or ces essais ont souvent été menés sur des périodes assez courtes, ils comprennent des populations hétérogènes (que ce soit sur le statut hypertensif, l'âge, l'origine ethnique et géographique et leur consommation usuelle de sel) ce qui limite leur validité externe. Les analyses transversales de l'étude NutriNet-Santé (**article 1**) portant sur l'échantillon d'adultes non traités pour HTA n'ont pas mis en évidence de relation inverse significative entre consommation de sel et niveau de PA après ajustement pour les facteurs confondants. Aussi est-il important de rappeler que si des études épidémiologiques de large envergure comme l'étude Intersalt (**Stamler et al. 1989**) ou l'étude PURE (**Mente et al. 2014**) ont mis en évidence une relation significative positive entre excrétion de sel et PA, d'autres études notamment menées en dans des pays Européens notamment l'Ecosse, la France, la Croatie (**Smith et al. 1988, Vernay et al. 2012, Uhernik et al. 2008**) n'ont pas rapporté d'association significative. Cette hétérogénéité de la relation entre les populations était bien décrite dans l'étude Intersalt dont la taille n'était cependant pas assez importante pour permettre des analyses en sous-groupes. Concernant le risque de survenu d'HTA, les analyses prospectives de l'étude NutriNet-Santé (**article 3**) retrouve bien un risque d'HTA augmentant avec la consommation de sel. Cependant, le sur-risque n'est significatif que pour les participants ayant une forte consommation de sel (soit autour de 9,9 g/j de sel sans tenir compte de la salière) par rapport aux participants dont la consommation moyenne « était faible » (4,4 g/j sans tenir compte de la salière), cette dernière

correspondant aux recommandations des guidelines les plus stricts. Ce résultat est cohérent avec celui de l'étude PURE qui confirme que la relation consommation de sel/niveau de PA dépend du statut hypertensif/non hypertensif et qui a mis en évidence pour la première fois que cette relation n'était pas uniforme et sa pente dépendrait du niveau de consommation usuel des individus.

Les analyses transversales et prospectives de NutriNet-Santé (**article 1 et article 3**) montrent que le ratio sodium/potassium est un marqueur plus fort du niveau de PA et est associé à un plus grand risque d'HTA. Ces résultats concordent également avec ceux de l'étude PURE qui rapporte que l'effet d'une consommation excessive en sel est d'autant plus délétère que la consommation de potassium est basse.

En conclusion, si nos résultats confirment que la consommation de sel est délétère sur la PA, il semble que pour cette population d'adultes indemnes d'HTA, le sur-risque n'existe que pour des consommations supérieures à celles habituellement recommandées. De plus, il semble que la consommation de sel ne doit pas être considérée de façon isolée, aussi en termes de santé publique, une politique axée sur une augmentation des apports en potassium (donc en fruits et légumes frais ou surgelés) pourrait avoir plus d'impact qu'une politique agressive focalisée sur la réduction de la consommation de sel.

- **Fibres et céréales complètes :**

Les analyses transversales et prospectives de NutriNet-Santé (**article 1 et 3**) rapportent un effet bénéfique d'une consommation de fibres sur le niveau de PA et le risque d'HTA. Ces résultats sont en accord avec différentes études d'observation et avec une méta-analyse d'essais randomisés ([Whelton et al. 2005](#)), même si dans cette dernière, l'effet bénéfique d'une supplémentation en fibre était non significatif chez les normotendus. Ce résultat est renforcé dans les analyses prospectives de NutriNet-Santé qui rapportent également un effet bénéfique de la consommation de céréales complètes, plus riches en fibres (**article 3**) alors qu'aucun effet n'a été retrouvé avec la consommation de céréales au sens large (données non publiées). Comme suscité, les fibres améliorent l'absorption d'autres nutriments et il est difficile de savoir si leur effet bénéfique est « indépendant » (voir section « *Etat des connaissances* »). Quoi qu'il en soit, dans notre échantillon, 65% des participants ne rapportent aucune consommation de céréales complètes et 68% ne rapportent aucune consommation de légumineuses (données non publiées), or même si la cohorte n'est pas représentative

de la population française, il a été montré que les participants de l'étude NutriNet-Santé avaient plutôt une alimentation plus équilibrée que la population générale (voir paragraphe considérations méthodologiques) ce qui laisse supposer que la consommation de ces aliments reste trop peu élevée. Tous ces résultats suggèrent qu'il faudrait renforcer les messages de santé publique en prônant une alimentation plus riche en fibres et donc augmenter la consommation de céréales complètes et de légumineuses par exemple, en plus d'une alimentation riche en fruits et légumes.

- **Magnésium et oléagineux :**

L'augmentation des apports en magnésium pour améliorer la PA ne fait pas partie des recommandations usuelles et ce en raison du résultat non concluant des essais ayant étudié l'effet d'une supplémentation en magnésium sur le niveau de PA ([Kass et al. 2012](#)). Les analyses transversales des données de NutriNet-Santé, rapportent une relation inverse significative entre niveau de PA et apports alimentaires en Magnésium chez les femmes mais la relation est non significative chez les hommes (**article 1**). Par ailleurs, le magnésium est le nutriment pour lequel la consommation est associée à la plus grande réduction de risque de survenue d'une HTA dans les analyses prospectives portant sur la cohorte (**article 3**), cette association persiste après ajustement sur les apports en autres nutriments. Ce résultat va dans le même sens que celui d'autres études observationnelles ([Ascherio et al. 1996](#), [Joffres et al. 1987](#)). Il renforce donc l'hypothèse d'un effet bénéfique du magnésium provenant de l'alimentation. De même, parmi les aliments, la consommation d'oléagineux est celle qui est associée à la plus grande réduction de risque de survenue d'une HTA et ce malgré un apport en sel retrouvé plus important chez les consommateurs d'oléagineux. L'essai Predimed a montré qu'un régime enrichi en oléagineux était protecteur à la fois sur le niveau de PA ([Toledo et al. 2013](#)) mais aussi sur les événements et la mortalité cardiovasculaire dans une population d'individus à haut risque cardiovasculaire ([Martinez-Gonzalez et al. 2012](#)). Les résultats observés dans NutriNet-Santé suggèrent un effet bénéfique en prévention primaire du risque d'HTA. Cet effet pourrait être lié à la teneur élevée en magnésium et/ou en acides gras insaturés des oléagineux. Il est également intéressant de souligner que le régime des participants du groupe intervention dans l'essai DASH était très riche en magnésium d'une part et comportait une ration quotidienne importante d'oléagineux (25g/j) (voir **tableau 4** et **annexe 1**). Aussi, est-il important de constater que les apports en oléagineux sont peu élevés chez les participants de

NutriNet-Santé (63% ne rapporte aucune consommation d'oléagineux), ce qui, malgré les limites suscitées, laisse présager une faible consommation dans la population générale (**article 3**). Ces résultats sont en accord avec les nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique parues au printemps 2017 en faveur d'une consommation plus importante des oléagineux qui pourrait permettre d'améliorer le niveau de PA comme le suggèrent nos données mais également la prévention d'autres pathologies chroniques comme le suggèrent les résultats d'une méta-analyses récente d'études d'observations qui montrent que la consommation d'oléagineux est associée à une diminution du risque de MCV, de cancer et de mortalité par maladie respiratoire, diabète, infections et mortalité toutes causes (**Aune et al. 2016**).

- **Protéines :**

Les résultats de NutriNet-Santé sur les relations entre consommation de protéines et survenue d'HTA sont en accord avec les données récentes rapportant un risque qui augmente avec la consommation de protéines d'origine animale sur le plan des nutriments, et avec la consommation de viandes rouges et transformées sur le plan des aliments, ce qui est en accord avec les résultats d'une étude récente regroupant les données de 3 grandes cohortes et montrant un risque d'HTA augmentant avec la consommation de protéines animales quelque soit l'origine (**Borgi et al. 2015**). Par contre le risque de survenue d'HTA dans NutriNet-Santé, diminue avec la consommation de protéines d'origine végétale (et sur le plan alimentaire avec la consommation de légumineuses, riches en protéines végétales) ce qui a été retrouvé dans la plupart des études observationnelles (**Stamler et al. 2002, Alonso et al. 2006, Wang et al. 2008**). Comme suscité (voir section état des connaissances), il est difficile de conclure sur les raisons de cette différence d'effet : influence des modes de cuisson, interaction avec les autres nutriments présents dans les aliments (par exemples les acides gras saturés dans les viandes) ou « contre effet » de ces derniers ?

Cela dit, cette différence d'effet selon l'origine des protéines peut expliquer pourquoi il est difficile de conclure sur le sens de la relation et l'ampleur de l'effet des protéines sur la PA lorsque l'on ne considère pas l'origine alimentaire de ces dernières.

- Calcium et produits laitiers :

Les analyses transversales réalisées à partir des données de NutriNet-Santé n'ont pas mis en évidence de relation entre le niveau de PA et consommation de calcium ni de produits laitiers (**article 1**). Aucune relation n'a non plus été retrouvée entre consommation de calcium ou de produits laitiers non gras et survenue du risque d'HTA (**article 3**), contrairement aux données d'une méta-analyse d'études d'observation qui retrouve une diminution de 3% du risque d'HTA pour toute augmentation de 200g/j de produits laitiers non gras (**Soedamah-Muthu et al. 2012**) ni avec ceux de l'essai DASH très riche en calcium apporté essentiellement par une grande quantité de produits laitiers non gras (**Appel et al. 1997**). Par contre ce résultat concorde avec les résultats d'une analyse prospective des données de l'étude SU.VI.MAX (**Dauchet et al. 2007**) réalisée sur un échantillon d'adultes français qui ne retrouvait pas d'association entre diminution du niveau de PA et consommation de produits laitiers. Une explication de cette absence d'association lorsque l'on étudie la consommation de calcium ou de produits laitiers non gras de façon individuelle est que le calcium agirait de façon synergique avec d'autres nutriments et que son effet ne puisse être détecté sans considération de l'alimentation dans sa globalité.

Relations entre les facteurs comportementaux non alimentaires, le niveau de pression artérielle et le risque de survenue d'une HTA

- **L'impact de l'IMC: déterminant majeur du niveau de PA et facteur non médicamenteux le plus associé au risque d'HTA**

Les résultats des analyses transversales de NutriNet-Santé place l'IMC comme le déterminant majeur du niveau de PA comparé aux autres facteurs modifiables, expliquant 7% et 5% de la variance du niveau de PA chez les femmes et chez les hommes respectivement (**article 1**). Concernant le risque d'HTA, les résultats des analyses prospectives rapportent qu'avoir un BMI supérieur à 25 pourraient expliquer 26% des cas d'HTA incidentes observés dans la cohorte NutriNet-Santé (**article 4**). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui place l'obésité comme principal contributeur de l'augmentation de la prévalence de l'hypertension dans le monde ([Danaei G et al. 2011](#), [Must A et al. 1999](#)).

Par ailleurs, les analyses transversales (**article 2**) montrent que l'IMC est un facteur modulateur de la relation entre niveau de pression artérielle et adhérence à une alimentation équilibrée (à savoir aux recommandations du PNNS, à un régime DASH et à un régime de type méditerranéen). Dans ces analyses, la relation inverse entre adhérence à l'un des régimes et PA était plus importante chez les femmes en surpoids que chez les femmes de poids normal (ayant un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) mais non significative chez les participantes obèses (ayant un $IMC \geq 30$). De plus, les analyses de sensibilités effectuées à partir de la cohorte en prospectif dans les différentes catégories de BMI (**article 4**) rapportent que les autres facteurs modifiables auraient un impact similaire sur la réduction du risque de survenue d'HTA chez les sujets ayant un BMI « normal » (< 25) que chez les sujets en surpoids (ayant un $BMI \geq 25$ et < 30), mais cette réduction de risque est moins importante et non significative chez les participants obèses. Même si ces résultats doivent être tempérés dans la mesure où il y a très peu de sujets obèses parmi les participants de NutriNet-Santé inclus dans ces analyses, cela pourrait suggérer que le fait d'atteindre un certain seuil de BMI rend plus « résistant » aux autres facteurs qui peuvent améliorer la PA. Ce résultat concorde avec les études à long terme des sujets ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique qui ne voient pas la baisse de leur niveau de PA perdurer dans le temps ([Sjostrom et al. 2004](#)). Certains changements métaboliques observés chez les sujets obèses et impliqués dans l'augmentation de la PA (voir section état des connaissances) pourraient donc perdurer

ou être non réversibles. En tout état de cause, ces données suggèrent qu'une des priorités de santé est de prévenir l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

- **Consommation d'alcool**

D'après les résultats des analyses transversales de NutriNet-Santé, après de nombreux ajustements, la consommation d'alcool apparaît comme un facteur déterminant du niveau de PA chez les femmes, l'association chez les hommes étant non significative. Les analyses prospectives montrent qu'une consommation d'alcool supérieure à 20 g/j est associée à un sur-risque modéré d'HTA mais le résultat n'est plus significatif après ajustement sur les autres facteurs modifiables. Par ailleurs, sur cet échantillon, les analyses de sensibilité ne suggèrent pas de potentiel effet bénéfique chez les femmes contrairement à d'autres données de la littérature ([Howard et al. 2008](#), [Briasoulis et al. 2012](#)). Il faut noter que la consommation d'alcool parmi les participants de NutriNet-Santé inclus dans les analyses était particulièrement modérée et qu'il est possible que les effets de consommations plus importantes n'aient pas pu être mis en évidence. On peut noter également que les analyses réalisées, transversales comme prospectives ont porté sur la consommation globale d'alcool alors que certaines études sont en faveur d'une différence d'effet selon le type d'alcool consommé, retrouvant notamment un effet bénéfique du vin en raison de sa teneur en polyphénols. Il sera intéressant de mener des analyses plus approfondies dans l'avenir sur la cohorte NutriNet-Santé.

- **Activité physique :**

Les analyses transversales réalisées à partir des données de NutriNet-Santé retrouvent curieusement une relation faible mais positive entre niveau de PA et niveau d'activité physique chez les femmes et pas de relation significative chez les hommes ce qui est en contradiction avec les données de la littérature et fait poser la question d'un défaut de performance de l'estimation du niveau de PA à travers le questionnaire utilisé et/ou d'un possible biais de causalité inverse toujours possible dans ce type d'analyse (**article 1**). Un argument en faveur de cette hypothèse est que parmi cet échantillon, les individus ayant un niveau de PAS \geq 140 mm Hg et ou de PAD \geq 90 mm Hg, donc hypertendus non traités avaient un niveau d'activité physique supérieur au reste de

l'échantillon. On ne peut donc exclure qu'ils aient augmenté leur niveau d'activité physique secondairement à une PA trop élevée, selon les recommandations.

En revanche, les analyses prospectives retrouvent une réduction du risque d'HTA avec l'augmentation du niveau d'activité physique mais non indépendante des autres facteurs modifiables (**article 3**). Une autre étude réalisée à partir des données de NutriNet-Santé a montré après ajustement sur les facteurs confondants que le niveau d'activité physique et l'IMC étaient significativement et inversement associés (**Lassale *et al.* 2013**). Il est donc possible que l'IMC soit un facteur médiateur de l'effet de l'activité physique sur la PA.

Relations entre l'alimentation globale, le niveau de pression artérielle et le risque de survenue d'une HTA

- Les analyses transversales réalisées sur la cohorte NutriNet-Santé montrent qu'une meilleure adhérence aux recommandations nutritionnelles françaises du PNNS est négativement associée au niveau de pression artérielle chez des adultes non traités pour hypertension ; résultat important dans la mesure où la prévention de l'hypertension artérielle et l'amélioration du niveau de PA dans la population est l'un des objectifs du PNNS. Si l'adhérence au PNNS a déjà été montrée négativement associée à l'IMC dans une autre étude ([Lassale et al. 2013](#)), le fait que l'association entre PA et score PNNS soit indépendante du niveau d'IMC est en faveur d'un rôle bénéfique direct d'une alimentation globale équilibrée sur la PA, en plus de son effet bénéfique sur la perte ou le maintien du poids (**article 2**). Les recommandations nutritionnelles du PNNS présentent en effet beaucoup de similitudes avec les régimes les plus décrits comme bénéfique sur le niveau de PA : les régimes DASH et Méditerranéens, notamment par la richesse en fruits et légumes, pauvres en graisses saturées. Nos résultats rapportent en effet une corrélation importante entre les 3 scores d'adhérence, la corrélation la plus importante étant celle entre le score DASH et le score PNNS ($r=0,53$, $p<0.0001$) (voir **annexe 6** : analyses supplémentaires de **l'article 2** ; données non publiées).
- D'un point de vue ampleur d'effet, l'association entre les différents scores PNNS, DASH et MDS montre une différence du niveau moyen de PAS d'environ 1.5 mm Hg entre les participants appartenant au 1^{er} quartile versus les participants appartenant au 4^e quartile (la différence étant plus importante, de l'ordre de 2.5 mm Hg avant ajustement sur l'IMC). Ce résultat pourrait paraître mineur comparé à l'effet hypotenseur du régime DASH rapporté par les essais d'intervention ([Saneei et al. 2014](#)) mais il faut rappeler que les observations faites dans nos analyses reposent sur des données beaucoup plus proches de la vie réelle. Enfin il est intéressant de noter que les consommations alimentaires des participants des 4^e quartiles de score PNNS et DASH ne sont pas « optimales » si on les compare à celles des participants du groupe intervention de l'essai DASH princeps (cf. table 2 et table 4 de **l'article 2**), en effet, la consommation de fibres dans NutriNet-Santé reste trop peu importante (24 g/j versus un cible à 34g/j dans le régime DASH), et la quantité de lipides trop élevée ainsi qu'une qualité des lipides consommés non optimale avec trop de cholestérol (270 mg/j versus 150mg/j dans le régime DASH) et d'acide gras saturés.

De plus si l'on s'en tient aux estimations de Stamler, cette différence qui peut paraître peu pertinente sur le plan clinique, serait associée à une grande diminution de la morbi-mortalité liée à l'HTA (**Stamler et al. 1991**) en population. Dans les analyses transversales, la quantité d'effet associant chacun des 3 scores d'adhérence au niveau de PA, évaluée à travers les scores standardisés, était comparable (cf. **table 6 de l'article 2**).

Dans les analyses prospectives par contre, une meilleure adhérence au PNNS est associée à un risque diminué d'HTA mais la relation n'est pas significative, alors que le risque diminue significativement avec l'adhérence au régime DASH (**annexe 7 : analyses supplémentaires des données de l'article 3, données non publiées**). Aussi, si plusieurs de nos résultats sont en faveur d'un impact positif de l'adhérence aux recommandations du PNNS sur la PA, il semble que le bénéfice de l'adhérence à un régime DASH soit encore plus important. Ces résultats doivent pousser les investigations de manière à étudier les facteurs alimentaires qui diffèrent entre les deux régimes. Par exemple, le régime DASH (et le score d'adhérence utilisé pour nos analyses) donne une place privilégiée aux oléagineux dont nous avons vu que la consommation était fortement associée à une diminution du risque d'HTA (**article 3**). D'autres questions d'ordre méthodologiques peuvent expliquer ce résultat et seront discutées dans le paragraphe « considérations méthodologiques ».

- Les résultats des analyses prospectives sur la cohorte NutriNet-Santé montrent que la meilleure adhérence à une alimentation globale équilibrée type DASH diminue de 34% le risque de survenue d'une HTA après ajustement sur les différents facteurs confondants (**article 3 et article 4**) et une moins bonne adhérence à ce type de régime serait responsable de 21% des cas d'HTA observés sur cette population. La diminution du risque d'HTA incidente est bien supérieure à celles associée à chacun des facteurs alimentaires considérés de manière individuelle, renforçant l'hypothèse d'un effet synergique des différents nutriments. De plus sur le plan de santé publique, ce résultat illustre l'impact crucial de l'alimentation sur la prévention de l'HTA.

Impact combiné des différentes mesures non médicamenteuses sur le niveau de PA et le risque de survenue d'une HTA :

- Comme le rapportent à la fois les analyses transversales et les analyses prospectives, les différentes mesures non médicamenteuses recommandées n'ont pas toutes le même impact que ce soit sur la PA ou sur le risque de survenue de l'HTA, les facteurs prépondérants étant l'IMC et la qualité de l'alimentation globale.

Cependant, nos résultats montrent que chaque adhérence à une mesure non médicamenteuse parmi : avoir un IMC < 25, avoir une meilleure adhérence à une alimentation type DASH, avoir un niveau d'activité physique élevé et limiter sa consommation d'alcool ; est associée à une diminution graduelle du risque. Les analyses prospectives de NutriNet-Santé montrent que l'adhérence concomitante à toutes ces mesures est associée à un risque d'HTA incidente diminué de moitié et que la non adhérence à l'ensemble de ces mesures serait responsable de 39% des cas d'HTA incidente observé sur la cohorte (**article 4**). Sur un plan populationnel, ces résultats illustrent bien l'importance des facteurs comportementaux dans la survenue de l'HTA essentielle. D'autre part, ils montrent qu'il existe toujours un bénéfice associé à adopter une mesure supplémentaire quelque soit le mode de vie, ce qui est un message important d'un point de vue individuel compte tenu des capacités de chacun et de la difficulté à adhérer à l'ensemble de ces mesures dans la vie quotidienne et de s'y tenir à long terme (**Goldstein et al. 2004**).

Par ailleurs, la diminution du risque d'HTA incidente associée à l'adhérence à ces différentes mesures a été retrouvée équivalente chez les sujets ayant un antécédent familiale d'HTA suggérant le caractère protecteur des facteurs environnementaux même chez des sujets génétiquement plus à risque d'HTA. Ce dernier résultat est en accord avec celui d'une étude réalisée à partir des données de la Nurses Health Study (**Forman et al. 2009**).

Enfin, les différentes études ayant étudié l'impact des facteurs comportementaux sur la survenue de cancer notamment par une approche multidimensionnelle, ont permis de mettre en évidence l'impact positif de leur combinaison sur la survenue de cancer (**Aleksandrova et al. 2014 ; McKenzie et al. 2016**) à travers l'utilisation d'HLI. Comme nous l'avons souligné dans le chapitre méthodologie, le HLI utilisé dans nos analyses ne comprenait pas de composante reflétant la consommation de tabac mais les autres

composantes reflètent les mêmes facteurs comportementaux que les HLI utilisés dans les études sur les cancers. Ainsi peut-on raisonnablement penser que la combinaison de facteurs comportementaux puisse avoir un impact positif majeur en termes de morbi-mortalité totale.

Autres résultats : facteurs socio-économiques et PA :

Certaines données de la littérature observationnelle rapportent des disparités de la prévalence de l'HTA ([de Gaudemaris et al. 2002](#), [Panagiotakos et al. 2008](#)) et plus largement du risque cardio-vasculaire ([Elovainio et al. 2011](#), [Panagiotakos et al. 2008](#), [Damiani et al. 2010](#)) selon les statuts socio-économiques des individus. Ces constatations ont été faites dans diverses populations occidentales, aussi bien américaines ([Mensah et al. 2005](#)) qu'européennes ([Elovainio et al. 2011](#), [Panagiotakos et al. 2008](#)).

Certaines études suggèrent que les facteurs nutritionnels, alimentaires ou comportementaux, sont des facteurs médiateurs expliquant la relation entre moins bon statut socio-économique et augmentation du niveau de PA. Ainsi, une étude revue de la littérature, place l'IMC comme le médiateur principal de cette relation, surtout chez les femmes ([Colhoun et al. 1998](#)). Les résultats d'une autre étude réalisée en Espagne suggèrent que la qualité de l'alimentation pourrait expliquer une partie de la relation entre FDR CV et plus bas statut socio-économique ([Panagiotakos et al. 2008](#)).

D'un point de vue descriptif, les données transversales et prospectives réalisées à partir des données de NutriNet-Santé, montrent une association négative entre niveau de PA et niveau d'études (**article 1** et **annexe 8**) :

Par ailleurs, que l'on considère le niveau d'éducation ou les revenus, les participants ayant un meilleur statut économique ont également une alimentation de meilleure qualité, un plus haut niveau d'activité physique, un IMC plus bas, une consommation d'alcool et de tabac plus faible (**article 2**, **article 3**) et un meilleur score HLI représentant le cumul de ces facteurs (**article 4**).

De plus, les analyses transversales montrent que le niveau de PA est négativement associé au niveau d'éducation indépendamment de l'IMC, des consommations d'alcool, de sel, de fruits et légumes et du niveau d'activité physique et explique la même part de variance du niveau de PA que la consommation de fruits et de légumes (**article 1**). Concernant les relations entre alimentation globale et niveau de PA, les facteurs socio-économiques n'ont pas été retrouvés comme facteur modulateur de la relation d'après les études d'interaction, suggérant que le bénéfice d'une alimentation globale de qualité est le même quel que soit le niveau socio-économique des participants (**article 2**). Enfin, les analyses prospectives des données de NutriNet-Santé montrent que le risque d'HTA incidente sur la cohorte diminue de manière

significative avec le niveau d'éducation dans les modèles ajustés sur l'âge, le sexe la consommation de tabac, les antécédents familiaux d'HTA et un facteur comportemental parmi : l'adhérence au score DASH, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, mais par contre la relation va dans le même sens mais n'est pas significative ni dans le modèle ajusté sur le niveau d'IMC ni lorsque tous les facteurs sont intégrés dans le modèle (données supplémentaires **de l'article 4** non publiées), ces données laissent supposer pour le risque d'HTA et en accord avec les données d'une revue de la littérature ([Colhoun et al. 1998](#)) que l'IMC plus haut observé dans les catégories socio-économiques les plus basses, est le principal médiateur de cette relation.

II. Considérations méthodologiques :

II.A. Qualité des données recueillies :

Comme la plupart des études d'épidémiologie nutritionnelle, l'étude NutriNet-Santé repose sur des données déclaratives et est donc soumise à des biais de déclaration. Cependant comme nous l'avons vu dans le chapitre méthodologies, la qualité de certaines données a pu être évaluée à travers plusieurs études de validations :

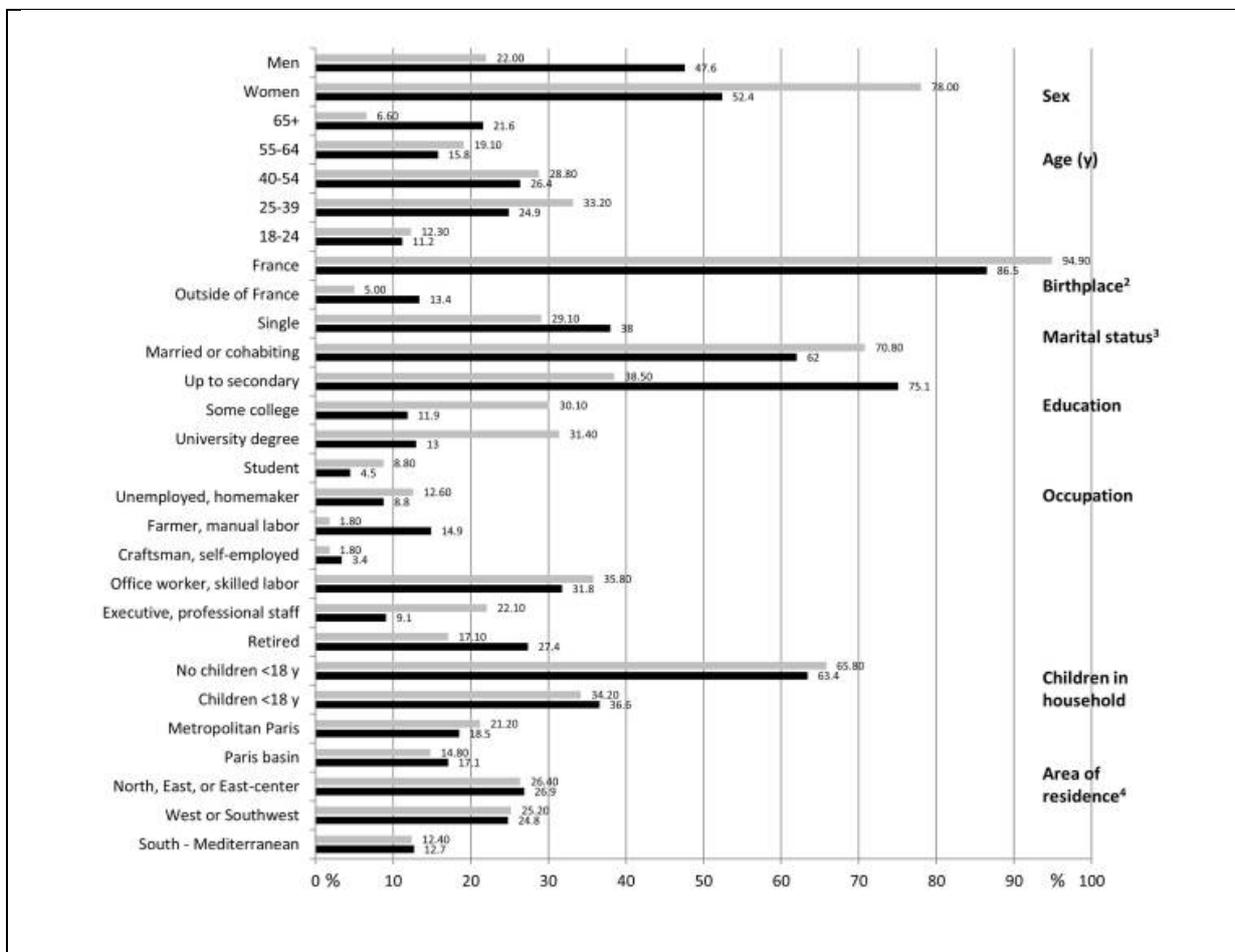
- En ce qui concerne les données alimentaires, nous avons vu que malgré certaines sous-déclarations concernant les apports en protéines et en sodium, la qualité des données alimentaires recueillie à travers l'outil est comparable à celle d'autres études d'épidémiologie nutritionnelles.
- La qualité des données anthropométriques est excellente, même supérieure à des données déclarées de manière traditionnelle par des interviews, probablement du fait d'une diminution du biais de désirabilité ([Emmanuelle Kesse-Guyot et al. 2016](#)).
- La qualité des données de santé devra être faite au moins sur un sous-échantillon en comparant les données déclarées aux données du SNIIR-AM. Cependant, concernant les données d'hypertension, dans les études prospectives utilisées pour ce travail de thèse, les cas d'HTA incidente sur la cohorte reposent sur la déclaration d'HTA associée à une déclaration d'un antihypertenseur pour 73% ; sur la déclaration d'un traitement validé comme antihypertenseur pour 20% et pour seulement 7% sur la simple déclaration d'un nouveau diagnostic d'HTA sans précision sur le traitement, laissant supposer une bonne estimation pour au moins 80% des participants de la cohorte.
- La qualité des données concernant l'activité physique ne repose que sur les études de validation du questionnaire IPAQ et sont une limite des études réalisées dans ce travail, d'autant plus que des résultats peu attendus ont été rapportés sur les analyses transversales (**article 1**).

II.B. Représentativité des échantillons et généralisation des résultats

Une autre limitation des résultats repose sur leur généralisation, les participants de l'étude NutriNet-Santé n'étant pas représentatifs de la population générale française :

- En effet, dans NutriNet-Santé, les femmes et les participants des catégories socio-professionnelles élevées sont sur représentés (avec notamment un ratio femmes/hommes de 5 pour 3). La **figure 17** ci-dessous illustre les différences socio-démographiques entre les participants de l'étude et celles de la population française d'après les données l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) de 2009 issues du recensement de la population française :

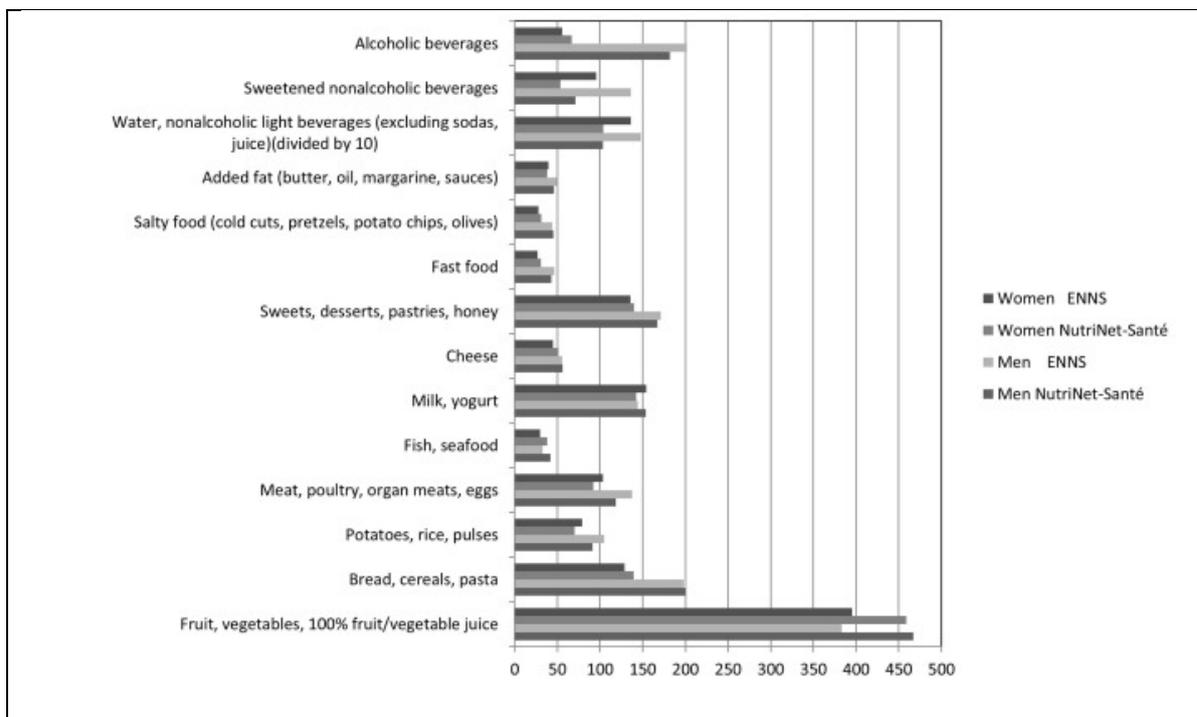
Figure 17 : comparaison des caractéristiques socio-démographiques de 122 912 participants de l'étude NutriNet-santé inclus entre 2009 et 2014 avec les données de l'INSEE de 2009 du recensement de la population Française. D'après Andreeva *et al.* 2015.



Les barres grises représentent les participants de NutriNet-Santé, les barres noires, ceux de la population française selon le recensement de 2009.

- De plus, les participants de l'étude semblent avoir des comportements plus sains comparé à la population générale, en effet nous avons vu que le nombre d'individus avec un IMC $> 30\text{kg/m}^2$ était très bas dans nos échantillons, ne permettant pas de porter de conclusion sur cette population. Par ailleurs une étude ayant comparé les données alimentaires des participants aux données de l'étude ENNS faite à partir d'un échantillon représentatif de la population française, montre que les participants de NutriNet-Santé ont de meilleurs comportements alimentaires avec notamment des apports plus importants en poisson et fruits et légumes et une consommation plus faible de soda et de viandes (**Figure 18, Andreeva et al. 2016**).

Figure 18 : Comparaison des apports alimentaires entre les participants de l'étude Nutri-Net-Santé et les données de l'ENNS obtenues à partir d'un échantillon représentatif de la population française. D'après Andreeva et al. 2016



II.C. Causalité inverse dans les études transversales :

Deux de nos études reposent sur des analyses transversales reliant niveau de PA et alimentation (**article 1 et 2**), on ne peut donc exclure un biais de causalité inverse inhérent à ce type d'analyse. Dans l'**article 1** notamment, 28.2% des hommes et 11.8% des femmes avaient des mesures retrouvant une HTA clinique (avec une de PAS ≥ 140 mm Hg et/ou une PAD ≥ 90 mm Hg) et bien que ces participants ne soient pas traités par des antihypertenseurs, ils avaient peut-être mis en place des mesures non-médicamenteuses comme cela est théoriquement recommandé. Les analyses réalisées sur cette population d'hypertendus non traités ont en effet montré qu'ils avaient un niveau d'activité physique supérieur aux autres participants, par contre leur consommation de sel et leur niveau de BMI était supérieur.

II.D. Intérêt et limites du calcul de part attribuable :

Dans l'article 4, nous avons calculé la part du pourcentage de nouveaux cas d'HTA attribuable (PAR) à la non-adhérence aux différentes mesures non-médicamenteuses considérées individuellement ou en combinaison. Cet indicateur, reflétant le nombre de cas sur un intervalle de temps donné qui auraient pu être évités, est donc intéressant pour guider la prise de décision en Santé Publique (Eide *et al.* 2006). Cependant, il faut rappeler que d'une part il reste théorique car n'est valable qu'en cas de lien de causalité entre le facteur d'exposition et « la maladie », ce qui est plausible dans le cas présent, aux vues des résultats des essais contrôlés qui ont étudié l'effet des différentes mesures considérées sur la PA et le risque d'HTA ; et d'autre part, il s'applique à la population étudiée dont nous avons vu qu'elle différait de la population générale par plusieurs aspects.

III. Conclusion et Perspectives et futures questions de recherche:

Nos résultats montrent que l'adhérence aux mesures non médicamenteuses largement recommandées pour la prise en charge de l'HTA pourrait avoir un impact majeur pour diminuer le niveau de PA au niveau populationnel et éviter ou du moins retarder l'apparition de nouveaux cas d'HTA. Maintenir (plus que revenir à) un IMC à des valeurs « normales » et avoir une alimentation globale équilibrée avec une forte adhérence à un régime DASH et dans une moindre mesure aux recommandations du PNNS, semblent être les mesures les plus bénéfiques en terme de quantité d'effet. Face à l'augmentation continue du niveau de PA dans la population et de la morbi-mortalité associée, la promotion et l'implémentation de ces mesures non médicamenteuses devrait être un objectif majeur de Santé Publique.

Aussi dans le futur, les données de l'étude NutriNet-Santé, pourront permettre d'autres investigations dans la ligne directe de ce travail de thèse :

- Tout d'abord, il conviendra d'évaluer l'impact des facteurs étudiés pour ce travail sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la mesure où cela correspond à la finalité de l'amélioration du niveau de PA en population et correspond aux objectifs de l'étude NutriNet-Santé.
- D'après les données de la littérature, les facteurs génétiques expliqueraient environ 30% de la variance de la PA, les facteurs environnementaux et l'âge expliqueraient le reste ([Poulter et al. 2015](#)). Nos analyses effectuées dans l'article 1 montrent que l'alimentation, l'IMC, les facteurs socio-économiques, le niveau d'activité physique, la consommation d'alcool et l'âge ne représentent que 20% de la variance du niveau de PA sur notre échantillon suggérant l'influence d'autres facteurs environnementaux non étudiés. Des données de la littérature suggèrent en effet que d'autres facteurs seraient impliqués dans le développement de l'HTA essentielle parmi lesquels :
 - Les facteurs psycho-sociaux, notamment le stress, la dépression ([Rutledge et al. 2002](#)), il faut rappeler que la gestion du stress est même citée comme mesure pour le contrôle de la PA chez les hypertendus dans les dernières recommandations canadiennes ([Leung et al. 2017](#)). L'étude NutriNet-Santé à travers des questionnaires spécifiques dont certains ont déjà été renseignés pourra permettre d'évaluer ces relations.

- L'exposition à la pollution de l'air et plus particulièrement la pollution de l'air liée aux particules fines (PM10) pourrait avoir un impact négatif sur le système cardiovasculaire et en particulier la PA. En effet les données épidémiologiques de la Sister Study montrent une augmentation de 1 mmHg de PAS pour chaque augmentation de 10µg/m³ de particule fines dans l'air, ce qui peut paraître peu important mais reste à considérer lorsque l'on observe des augmentations jusqu'à 60 µg/m³ de particules fines dans l'air pendant les périodes de chauffe hivernale ou de pics de pollution dans certaines zones urbaines ([Chan et al. 2015](#)). Ces résultats sont supportés par des études expérimentales qui montrent une hausse durant quelques heures de la pression systolique après exposition à des particules fines ([Cosselman et al. 2012](#)). Aussi pourrait-on envisager le croisement des données de l'étude NutriNet-Santé qui comprennent une géolocalisation des participants et des données des Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (Aasqa) afin d'étudier cette relation, l'étude NutriNet-Santé offrant la possibilité de prendre en considération la plupart des potentiels facteurs confondants.

- Enfin, la littérature récente montre d'une part un lien entre microbiote et syndrome métabolique et obésité ([Martinez et al. 2017](#)), et d'autre part un potentiel effet d'une alimentation saine pour restaurer un microbiote favorable ([Haro et al. 2017](#)). Des études à partir de prélèvement chez des participants de NutriNet-Santé pourraient être menées pour investiguer ce nouveau champ.

- Par ailleurs, l'évolution des recommandations nutritionnelles françaises (par exemple la promotion d'une augmentation de la consommation des oléagineux) devra conduire à l'élaboration de nouveaux scores d'adhérence. Il conviendra donc d'évaluer les relations entre adhérence aux nouvelles recommandations nutritionnelles et PA et de les comparer à nos résultats.

- Enfin, l'impact de la mise en place de recommandations de Santé Publique telles que le PNNS devrait pouvoir être évalué ; aussi cette évaluation pourrait être faite à partir du suivi d'un échantillon représentatif de la population sélectionné parmi les participants de NutriNet-Santé. Dans la ligne directe de ce travail de thèse,

l'évaluation pourrait porter d'une part sur l'adhésion aux différentes recommandations évoluant dans le temps et d'autre part sur l'impact en terme de survenue d'HTA, et in fine de MCV.

Références

- 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1993 Sep;11(9):905-18.
- 2006, Synthèses du PNNS. HTA alimentation et mode de vie : état des lieux et pistes pratiques ; disponible sur www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SyntheseHTA.pdf
- Aaron R. Folsom, MD, Emily D. Parker, MPH, and Lisa J. Harnack. Degree of Concordance with DASH Diet Guidelines and Incidence of Hypertension and Fatal Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2007 March ; 20(3): 225–232.
- Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation*. 1994;89:2626–2633.
- Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, Hammarström E, Vessby B, Johansson G, Risérus U. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med* 2011;269:150–9.
- Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, Kimura G; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertension*. 2003 Jul;42(1):8-13.
- Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, Romaguera D, Knüppel S, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Dartois L, Kaaks R, Li K, Tjønneland A, Overvad K, Quirós JR, Buckland G, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Khaw KT, Wareham NJ, Bradbury KE, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Naccarati A, Panico S, Siersema PD, Peeters PH, Ljuslinder I, Johansson I, Ericson U, Ohlsson B, Weiderpass E, Skeie G, Borch KB, Rinaldi S, Romieu I, Kong J, Gunter MJ, Ward HA, Riboli E, Boeing H. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12 :168.
- Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, and Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Internal Medicine*, vol. 124, no. 9, pp. 825–831, 1996.

- Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA (2006) Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Archives of medical research* 37:778–786.
- Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, van Baak MA, Bakker SJ, Navis G, van 't Veer P, Geleijnse JM. Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One*. 2010 Aug 11;5(8):e12102. doi: 10.1371/journal.pone.0012102.
- Amaral SL, Zorn TM and Michelini LC (2000). "Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats." *J Hypertens* 18(11): 1563-1572.
- Andreeva V, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary intake comparison between a large online cohort (Etude NutriNet-Santé) and a nationally-representative cross-sectional study in France (ENNS): addressing the issue of generalizability in e-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2016 (forthcoming)
- Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Sep; 69(9):893-8.
- Andreeva V. A. and Kesse-Guyot, E. K. Nutrition and cognition in the context of ageing: Role of dietary patterns. 2015. Boca Raton, FL, CRC Press, Taylor & Francis Group. Nutrition for brain health and cognitive performance.
- Antonios TF, Rattray FM, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS and MacGregor GA (2003). "Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension." *Heart* 89(2): 175-178.
- Appel LJ, Brands DW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006; 47:296–308.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997 Apr 17;336(16):1117-24.

- Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, et al. (2005) Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 294:2455–2464.
- Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*. 1996; 27(5):1065-1072.
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Sacks F, Stampfer MJ. A Prospective Study of Nutritional Factors and Hypertension Among US Men. *Circulation*. 1992;86(5):1475-1484;
- Asmar R (2007). "Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values." *Nephrol Ther* 3(4): 163-184.
- Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med*. 2016 Dec 5;14(1):207.
- Bastard Jean Philippe et Fève Bruno. 2013. *Physiologie et Physiopathologie du Tissu Adipeux*. Paris : Springer Verlag, 2013. 9782817803319.
- Bessesen DH. The role of carbohydrates in insulin resistance. *J Nutr*. 2001; 131(10):2782S-2786S.
- Bingham SA (2003) Urine nitrogen as a biomarker for the validation of dietary protein intake. *Journal of Nutrition* 133.
- Bingham SA. 2002. Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutrition* 5:821-827.
- Bingham SA. 2003. Urine nitrogen as a biomarker for the validation of dietary protein intake. *J Nutr* 133 Suppl 3:921S-924S.
- Blacher J et Safar ME. *Physiopathologie de l'hypertension Artérielle essentielle*, EMC Paris, Cardiologie, 11-301-A-20, 2008.
- Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrieres J, Bingham A, Yarnell J, Haas B, Montaye M, Ruidavets JB and Ducimetiere P (2004). "Residual coronary risk in men

aged 50-59 years treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study." *J Hypertens* 22(2): 415-423.

Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrieres J, Bingham A, Yarnell J, Haas B, Montaye M, Ruidavets JB and Ducimetiere P (2010). "Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study." *J Hum Hypertens* 24(1): 19-26.

Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B and Girerd X (2013). "Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle." *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 62(3): 132-138.

Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*. 1984;252:487-490

Borgi L, Curhan GC, Willett WC, HU FB, Satija A, and Forman JP. Long-term intake of animal flesh and risk of developing hypertension in three prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2015 November; 33(11): 2231–2238.

Brader L, Uusitupa M, Dragsted LO, Hermansen K. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on ambulatory blood pressure in metabolic syndrome: a randomized SYSDIET sub-study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:57–63.

Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:792–798.

Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, Weiderpass E, Engeset D, Ericson U, Ohlsson B, Agudo A, Romieu I, Ferrari P, Freisling H, Colorado-Yohar S, Li K, Kaaks R, Pala V, Cross AJ, Riboli E, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Dartois L, May AM, Peeters PH, Panico S, Johansson M, Wallner B, Palli D, Key TJ, Khaw KT, Ardanaz E, Overvad K, Tjønneland A, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Quirós JR, Naccarati A, Tumino R, Boeing H, Gonzalez CA. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):598-606.

- Campbell F, Dickinson HO, Critchley JA, Ford GA, Bradburn M. A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension. *Eur J Prevent Cardiol.* 2013;20(1):107–20. doi:10.1177/2047487312437056.
- Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens.* 1991;9:465–473.
- Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R, Sidney S, Jacobs DR Jr, Liu K. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA.* 2003;290:3092–3100.
- Chan SH, Van Hee VC, Bergen S, Szpiro AA, DeRoo LA, London SJ, Marshall JD, Kaufman JD, Sandler DP. Long-Term Air Pollution Exposure and Blood Pressure in the Sister Study. *Environ Health Perspect.* 2015;123:951-8.
- Chau NP, Coleman TG, London GM, and Safar ME. Meaning of the cardiac output-blood volume relationship in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1982, 243: R318–R328
- Chau NP, Safar ME, London GM, Weiss YA, Levenson JA, and Milliez PM, Essential hypertension: an approach to clinical data by the use of models. *Hypertension.* 1979, 1: 86–98.
- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M et al. 2012. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 142:1009-1018.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol* 2013; 48:270–277.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560–2572.
- Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998; 25(3-4):175-184.
- Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens.* 1998 Feb;12(2):91-110.

- Collier SR, Sandberg K, Moody AM, Frechette V, Curry CD, Ji H, Gowdar R, Chaudhuri D and Meucci M (2015). "Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise." *J Hum Hypertens* 29(1): 53-57.
- Cornelissen VA and Smart NA (2013). "Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis." *J Am Heart Assoc* 2(1): e004473.
- Coselman KE, Krishnan RM, Oron AP, Jansen K, Peretz A, Sullivan JH, Larson TV, Kaufman JD. Blood pressure response to controlled diesel exhaust exposure in human subjects. *Hypertension*. 2012;59:943-8.
- Coudray C, Demigne C, Rayssiguier Y. Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. *J Nutr*. 2003;133(1):1-4.
- Crispim SP, Geelen A, Siebelink E, Huybrechts I, Lillegaard IT, Margaritis I et al. 2012b. Design aspects of 24 h recall assessments may affect the estimates of protein and potassium intake in dietary surveys. *Public Health Nutr* 15:1196-1200.
- Czernichow S, Castetbon K, Salanave B, Vernay M, Barry Y, BattyG, Hercberg S, Blacher J. Determinants of blood pressure treatment and control in obese people: evidence from the general population. *J Hypertens* 2012; 30:2338–2344.
- Damiani G, Federico B, Bianchi CBNA, Ronconi A, Basso B, Fiorenza S, Sassi F. Socio-economic status and prevention of cardiovascular disease in Italy: evidence from a national health survey. *European Journal of Public Health*. 2010;21(5):591–596
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). 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* 2011; 377:568–577.
- Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015; 31 (5):549-568.

- Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Peneau S, Vergnaud AC, Chat-Yung S, Castetbon K, Deschamps V, et al. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1650–6.
- De Boer EJ, Slimani N, van V, Boeing H, Feinberg M, Leclercq C et al. 2011. Rationale and methods of the European Food Consumption Validation (EFCOVAL) Project. *Eur J Clin Nutr* 65 Suppl 1:S1-S4.
- De Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, Diène E. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension*. 2002; 39:1119–1125.
- De Jongh RT, Serne EH, RG IJ, de Vries G and Stehouwer CD (2004). "Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance." *Circulation* 109(21): 2529-2535.
- De Mey JG, Claeys M and Vanhoutte PM (1982). "Endothelium-dependent inhibitory effects of acetylcholine, adenosine triphosphate, thrombin and arachidonic acid in the canine femoral artery." *J Pharmacol Exp Ther* 222(1): 166-173.
- Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI and Tibirica E (2006). "Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients." *Am J Hypertens* 19(5): 477-483.
- Denton DA. *The Hunger for Salt*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-233.
- Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a metaanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162(6):959–65.
- Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Astrup A. Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1232–41.

- Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med.*1998;20:441–448.
- Edith M Van Leer, Jacob C Seidell And Daan Kromhout. Dietary Calcium, Potassium, Magnesium and Blood Pressure in the Netherlands. *Int J Epidemiol.* 1995 Dec;24(6):1117-23.
- Eide GE, Heuch I: Average attributable fractions: a coherent theory for apportioning excess risk to individual risk factors and subpopulations. *Biom J.* 2006, 48:820–837.
- Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, et al. (2006) Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Archives of internal medicine* 166: 79–87.
- Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Shipley M, Batty GD, Head J, Hamer M, Jokela M, Virtanen M, Brunner E, Marmot MG, Kivimäki M. Socioeconomic differences in cardiometabolic factors: social causation or health-related selection? Evidence from the Whitehall II Cohort Study, 1991-2004. *Am J Epidemiol.* 2011; 174:779–789.
- Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P et al. 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.
- Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Jacques PF. 2006. The 2005 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index: development and application. *J Nutr* 136:2908-2915.
- Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA.* 2009 ; 302:401-11.
- Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, and Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *European Heart Journal* (2011) 32, 3081–3087
- Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, and Heiss G, “Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study,” *Hypertension*, vol. 37, no. 5, pp. 1242–1250, 2001.

- Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-Style Diet and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med.*2008; 168:713-720.
- Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S; SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010 Nov 29;341:c6273. doi: 10.1136/bmj.c6273.
- Garcia-Palmieri MR, Costas R, Jr., Cruz-Vidal M, Sorlie PD, Tillotson J, et al. (1984) Milk consumption, calcium intake, and decreased hypertension in Puerto Rico. Puerto Rico Heart Health Program study. *Hypertension* 6: 322–328.
- Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens.* 2003;17:471–480.
- Gibson R. 2005. Principles of Nutritional Assessment.
- Girerd X and Comité Français De Lutte Contre L'HTA (2009). FLAHS 2009 - French League Against Hypertension Survey 2009 - Les chiffres de l'hypertension, l'âge des artères, les traitements de l'HTA - Rapport d'étude. (www.comitehta.org)
- Gliemann L, Buess R, Nyberg M, Hoppeler H, Odriozola A, Thaning P, Hellsten Y, Baum O and Mortensen SP (2015). "Capillary growth, ultrastructure remodelling and exercise training in skeletal muscle of essential hypertensive patients." *Acta Physiol (Oxf)* 214(2): 210-220.
- Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA and Sanchez E (2014). "An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention." *J Am Coll Cardiol* 63(12): 1230-1238.
- Godet-Madirrossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:213–220.
- Goldstein MG, Whitlock EP, DePue J; Planning Committee of the Addressing Multiple Behavioral Risk Factors in Primary Care Project. Multiple behavioral risk factor

- interventions in primary care. Summary of research evidence. *Am J Prev Med.* 2004 Aug;27(2 Suppl):61-79.
- Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD004022.
- Greger JL. Nondigestible carbohydrates and mineral bioavailability. *J Nutr.* 1999; 129(7 Suppl):1434S-5S.
- Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, et al. (1998) Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 68, 52–59.
- Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, Kirkpatrick SI, Hiza HA, Kuczynski KJ et al. 2013. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet.*
- Guyton AC, Coleman TG, and Granger HJ, *Circulation: overall regulation.* *Annu Rev Physiol.* 1972, 34:13–46.
- Hall JE (2003). "The kidney, hypertension, and obesity." *Hypertension* 41(3 Pt 2): 625-633.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41:625–633.
- Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev.* 2009; 22(1):18–38.
- Harlan WR, Hull AL, Schouder RL, Landis JR, Thompson FE, and Larkin FA, "Blood pressure and nutrition in adults. The National Health and Nutrition Examination Survey," *American Journal of Epidemiology*, vol. 120, no. 1, pp. 17–28, 1984.
- Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Camargo A. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients With Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Sep 20. doi: 10.1002/mnfr.201700300. [Epub ahead of print]
- Harrington JM, Fitzgerald AP, Kearney PM, McCarthy VJ, Madden J, Browne G, Dolan E, Perry IJ. DASH diet score and distribution of blood pressure in middle-aged men and women. *Am J Hypertens.* 2013 Nov;26(11):1311-20.

- HAS septembre 2016: Fiche memo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte.
www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf
- Hatton DC and McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension: a review. *Hypertension*. 1994;23(4): 513–530.
- Havlik RJ, Fabsitz RR, Kalousdian S, Borhani NO, Christian JC (1990) Dietary protein and blood pressure in monozygotic twins. *Preventive Medicine* 19: 31–39.
- He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3; 346:f1325.
- He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Qian MC, et al. (1995) Dietary macronutrients and blood pressure in southwestern China. *Journal of hypertension* 13: 1267–1274.
- Hebert, J.R., Clemow, L., Pbert, L., Ockene, I.S., and Ockene, J.K. 1995. Social desirability bias in dietary self-report may compromise the validity of dietary intake measures. *Int J Epidemiol*. 24(2):389-398.
- Heller J, Schubert G, Havlickova J, and Thureau K. The role of the kidney in the development of hypertension: a transplantation study in the Prague hypertensive rat. *Pflugers Arch* 425: 208–212, 1993.
- Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The Nutrinet-Santé 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.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M and Brindle P (2007). "Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study." *Bmj* 335(7611): 136.
- Hooper L, Bartlett C, Davey SG, et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003656.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SB.

- Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD003177.
- Hu F.B. 2002. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 13(1):3-9.
- Jacobs DR, Jr., Gross MD, Tapsell LC. 2009. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr* 89:1543S-1548S.
- Jacobs DR, Jr., Steffen LM. 2003. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 78:508S-513S.
- Jacques PF, Tucker KL. 2001. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 73:1-2.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS and Ortiz E (2014). "2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)." *JAMA* 311(5): 507-520.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C and Luscher TF (1995). "Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo." *Circulation* 91(5): 1314-1319
- Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45(2):469-475.
- Jordan J, Engeli S, Redon J, Sharma AM, Luft FC, Narkiewicz K, Grassi G. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens* 2007; 25:897–900.
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(4):411-8.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB: The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011,

57(11):1299–1313.

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. 1995. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 95:1103-1108.
- Kesse-Guyot E, Assmann K, Andreeva V, Castetbon K, Méjean C, Touvier M, Salanave B, Deschamps V, Péneau S, Fezeu L, Julia C, Allès B, Galan P, Hercberg S. Lessons Learned From Methodological Validation Research in E-Epidemiology. *JMIR Public Health Surveill.* 2016 Oct 18;2(2):e160.
- Kesteboot H, Park BC, Lee CS, Brems-Heynes E, Claessens J, Joossens JV. A comparative study of blood pressure and sodium intake in Belgium and Korea. *Eur J Cardiol* 1980;11:169-182.
- Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and blood pressure In a population. *Am J Clin Nutr* 1984;39:963-968.
- Kihara M, Fujikawa J, Ohtaka M, et al. Interrelationships between blood pressure, sodium, potassium, serum cholesterol, and protein intake In Japanese. *Hypertension* 1984;6:736-742.
- Krishna GG. Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol.* 1990 Jul;1(1):43-52.
- Krokstad S, Ding D, Grunseit AC, Sund ER, Holmen TL, Rangul , Bauman A. Multiple lifestyle behaviours and mortality, findings from a large population-based Norwegian cohort study - The HUNT Study. *BMC Public Health.* 2017 Jan 10;17(1):58.
- Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, Belden L, Brewer A, et al. 2005. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. *J. Hum. Hypertens.* 19:33–45
- Lafay L, Mennen L, Basdevant A, Charles MA, Borys JM, Eschwege E et al. 2000. Does energy intake underreporting involve all kinds of food or only specific food items? Results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1500-1506.

- Lafay L, Mennen L, Six MA, Calamassi-Tran G, Hercberg S, Volatier JL et al. 2002. Etude de validation d'un carnet alimentaire de 7 jours pour l'enquête INCA 2 - ENNS. Insee-Méthodes : Actes des Journées de Méthodologie Statistique 2002.
- Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr*. 2015;113(6):953–962.
- Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, Faure P, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. 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.
- Lassale C, Galan P, Castetbon K, Péneau S, Méjean C, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Differential association between adherence to nutritional recommendations and body weight status across educational levels: a cross-sectional study. *Prev Med*. 2013 Nov;57(5):488-93.
- Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Santé study. *J Med Internet Res*. 2013;15(8):e152.
- Law MR, Morris JK and Wald NJ (2009). "Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies." *Bmj* 338: b1665.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens* 2006; 24: 423–30.
- Le Moullec N, Deheerger M, Preziosip P, Monteiro P, Valeix P, Rolland-Cachera MF, Potier de Courcy G, Christides JP, Cherouvrier F, Galan P, Hercberg S. Validation of photographic document used to estimate the amounts of foods eaten by subjects in SU.VI.MAX study. *Cahier de Nutrition et de Diététique*. 1996; 31:158-64.

- Lemann J, Jr, Gray RW, Pleuss JA. Potassium bicarbonate, but not sodium bicarbonate, reduces urinary calcium excretion and improves calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 1989;35:688-695.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*.2017;33:557-576.
- Lever AF, Beretta-Piccoli C, Brown JJ, Daniels DL, Fraser R, Robertson JIS. Sodium and potassium in hypertension. *Br Med J* 1981;283:463-468.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
- Lin PH, Allen JD, Li YJ, Yu M, Lien LF, Svetkey LP. Blood Pressure-Lowering Mechanisms of the DASH Dietary Pattern. *J Nutr Metab*. 2012;2012:472396.
- Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, Liu S and Song Y (2015a). "Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *J Am Heart Assoc* 4(7).
- Liu DT, Wang MX, Kincaid-Smith P, et al. The effects of dietary potassium on vascular and glomerular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1994;16:391–414.
- Liu K, Ruth KJ, Flack JM, Jones-Webb R, Burke G, et al. (1996) Blood pressure in young blacks and whites: relevance of obesity and lifestyle factors in determining differences. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Circulation* 93: 60–66.
- Ionso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(5):972–979.
- Ma Y, Olendzki BC, Pagoto SL, Hurley TG, Magner RP, Ockene IS et al. 2009. Number of 24-hour diet recalls needed to estimate energy intake. *Ann Epidemiol* 19:553-559.

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, et al. (2013). "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* 34(28): 2159-2219.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C and Seravalle G (1999). "Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage." *Hypertension* 34(4 Pt 2): 724-728.
- Manrique, Camila, et al. 2009. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Hypertension*. 2009.
- Marliss EB, Wei CN, Dietrich LL (1979) The short-term effects of protein intake on 3-methylhistidine excretion. *American Journal of Clinical Nutrition* 32: 1617–1621
- Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ et al., "Alcohol and blood pressure: the INTERSALT Study," *British Medical Journal*, vol.308, no. 6939, pp. 1263–1267, 1994.
- Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):130-142.
- Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Warnberg J, Aros F, Ruiz-Gutierrez V, Lamuela-Raventos RM, et al: Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012, 41(2):377–385
- Masala G, Bendinelli B, Versari D, Saieva C, Ceroti M, et al. (2008) Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J Hypertens* 26: 2112–2120.
- Massiéra, Florence, et al. 2001. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *The FASEB Journal*. 2001, Vol. 15, 14.
- McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, and Stanton JL, "Blood pressure and nutrient intake in the United States," *Science*, vol. 224, no. 4656, pp. 1392–1398, 1984.

- McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, and Stanton JL, "Blood pressure and nutrient intake in the United States," *Science*, vol. 224, no. 4656, pp. 1392–1398, 1984.
- McCarron DA. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int* 1989;35:717-736.
- McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB et al. 2002. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr* 76:1261-1271.
- McFadden CB, Brensing CM, Berlin JA, et al. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *AmJ Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):276–286.
- McKenzie F, Biessy C, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Chajès V, Dahm CC, Overvad K, Dossus L, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Bueno-de-Mesquita HB, May A, Peeters PH, Weiderpass E, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Ericson U, Wirfält E, Travis RC, Romieu I. Healthy Lifestyle and Risk of Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e2850.
- McKenzie, F., Ferrari, P., Freisling, H., Chajès, V., Rinaldi, S., de Batlle, J., Dahm, C. C., Overvad, K., Baglietto, L., Dartois, L., Dossus, L., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Trichopoulou, A., Krogh, V., Panico, S., Tumino, R., Rosso, S., Bueno-de-Mesquita, H. B., May, A., Peeters, P. H., Weiderpass, E., Buckland, G., Sanchez, M.-J., Navarro, C., Ardanaz, E., Andersson, A., Sund, M., Ericson, U., Wirfält, E., Key, T. J., Travis, R. C., Gunter, M., Riboli, E., Vergnaud, A.-C. and Romieu, I. (2015), Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int. J. Cancer*, 136: 2640–2648.
- Meneton P, Jeunemaitre X, Wardener H, et al. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005; 85:679–715.
- Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, Kurt J. Greenlund, Croft JB. State of Disparities in Cardiovascular Health in the United States. *Circulation*. 2005; 111:1233-1241.
- Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014; 371(7):601-11.

- Messina M, Lampe JW, Birt DF, Appel LJ, Pivonka E, Berry B et al. 2001. Reductionism and the narrowing nutrition perspective: time for reevaluation and emphasis on food synergy. *J Am Diet Assoc* 101:1416-1419.
- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*.1996;275:1590–1597.
- Miettinen OS: Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974, 99:325–332.
- Miettinen TA, Naukkarinen V, Huttunen JK, et al. (1982) Fatty-acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285, 993–996.
- Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D, Wasan SK, Appel LJ. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension*. 2002 Nov;40(5):612-8.
- Miller PE, Cross AJ, Subar AF, Krebs-Smith SM, Park Y, Powell-Wiley T, Hollenbeck A, Reedy J. Comparison of 4 established DASH diet indexes: examining associations of index scores and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2013 Sep;98(3):794-803.
- Mitchell JH, Haskell WL and Raven PB (1994). "Classification of sports." *J Am Coll Cardiol* 24(4): 864-866.
- Miura K, Stamler J, Nakagawa H, et al. (2008) Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study. *Hypertension* 52, 408–414.
- Moeller SM, Reedy J, Millen AE, Dixon LB, Newby PK, Tucker KL et al. 2007. Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J Am Diet Assoc* 107:1233-1239.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523–1529.
- Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, and Tataru K, "Alcohol consumption and risk for hypertension in middle-aged Japanese men," *Journal of Hypertension*, vol. 19, no. 5, pp. 851–855, 2001.

- Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2016 Jan 15;7(1):76-89.
- Newby PK, Tucker KL. 2004. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev* 62:177-203.
- Nielsen A, Korzen S, Holm L. Inverting the food pyramid? Social and cultural acceptability of Walter Willett's dietary recommendations among people with weight concerns. *Appetite* 2008;51:178–86.
- NutriNet-Santé coordination. Table de composition des aliments - Etude NutriNet-Santé. Paris: Economica ; 2013.
- Oliver WJ, Cohen EL, and Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a “no-salt” culture. *Circulation* 52: 146–151, 1975.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Vlismas K, Skoumas Y, Palliou K and Stefanadis C. Dietary habits mediate the relationship between socio-economic status and CVD factors among healthy adults: the ATTICA study. *Public Health Nutrition.* 2008; 11(12):1342–1349.
- Parker ED, Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Dengel DR, Schreiner PJ. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA Study. *Am J Public Health.* 2007; 97:703–709.
- Pellum LK, Medeiros DM (1983) Blood pressure in young adult normotensives: effect of protein, fat, and cholesterol intakes. *Nutrition Reports International* 27: 1277–1285.
- Phillips SA, Mahmoud AM, Brown MD and Haus JM (2015). "Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease." *Prog Cardiovasc Dis* 57(5): 521-534.
- Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension.* 1986 Jan;8(1):37-44.
- Poulsen SK, Due A, Jordy AB, Kiens B, Stark KD, Stender S, Holst C, Astrup A, Larsen TM. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:35–45.

- Poulter NR, Khaw KT, Sever PS. Higher blood pressures of urban migrants from an african low-blood pressure population are not due to selective migration. *Am J Hypertens.* 1988;1:143S-145S
- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet.* 2015;386(9995):801-12.
- Programme National Nutrition Santé 2011-2015 disponible sur www.sante.gouv.fr
- Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, Arroyave WD, He J, Kelly TN. Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol.* 2012;176(suppl 7):S27–S43.
- Reed D, McGee D, Yano K, Hankin J (1985) Diet, blood pressure, and multicollinearity. *Hypertension* 7: 405–410.
- Rhodes DG, Murayi T, Clemens JC, Baer DJ, Sebastian RS, Moshfegh AJ. 2013. The USDA Automated Multiple-Pass Method accurately assesses population sodium intakes. *Am J Clin Nutr* 97:958-964.
- Rossi AM, Moullec G, Lavoie KL, Gour-Provencal G and Bacon SL (2013). "The Evolution of a Canadian Hypertension Education Program Recommendation: The Impact of Resistance Training on Resting Blood Pressure in Adults as an Example." *Canadian Journal of Cardiology* 29(5): 622-627.
- Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med.* 2002 Sep-Oct;64(5):758-66.
- Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995;5:108-18.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. 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* 2001 Jan 4;344(1):3-10
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003 Jun 10;107(22):2864-9.

- Saito K, Sano H, Furuta Y, and Fukuzaki H. Effect of oral calcium on blood pressure response in salt-loaded borderline hypertensive patients. *Hypertension*. 1989;13(3);219–226
- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged norwegian men. *N Engl J Med*. 1993;328:533-537
- Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1253–61.
- Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Rev Nutr*. 2010 Aug 21;30:365-401.
- Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39(Suppl 1):5–41.
- Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A & Boeing H (2003) Risk of hypertension among women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory andhypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol* 158, 365–373
- Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic reviewand meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2–4):176–86. doi:10.1159/000334071.
- Sempos , Cooper R, and Kovar MG, “Dietary calcium and blood pressure in National Health and Nutrition Examination Surveys I and II,” *Hypertension*, vol. 8, no. 11, pp. 1067–1074, 1986.
- Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Women and Men. *Hypertension*. 2008;51:1080-1087
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, CarlssonB, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683–2693

- Smith WC, Crombie IK, Tavendale RT, Gulland SK, Tunstall-Pedoe HD. Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption, and blood pressure in the Scottish heart health study. *BMJ*. 1988 Jul 30;297(6644):329-30.
- Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012;60:1131-1137.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Joossens JV, Lijnen P, Amery A. Salt intake and blood pressure in the general population: a controlled intervention trial in two towns. *J Hypertens*. 1988 Dec;6(12):965-73.
- Staessen J, Fagard R & Amery A (1988) The relationship between body weight and blood pressure. *Journal of Human Hypertension* 2, 207–217.
- Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA (1996) Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 94: 2417–2423.
- Stamler J, Elliott P, Kesteloot H, Nichols R, Claeys G, et al. (1996) Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure. Findings for 10,020 men and women in the INTERSALT Study. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERNATIONAL study of SALT and blood pressure. *Circulation* 94: 1629–1634.
- Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P (2002) Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension* 39: 1000–1006.
- Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. Intersalt study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989;14:570-577
- Stamler R (1991). "Implications of the INTERSALT study." *Hypertension* 17(1 Suppl): I16-20.
- Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, Gettings EM, Pomerantsev E, Schmidt U. Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. *Crit Care Med* 2006;34:1243–1246.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, et al. 2001. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann. Intern. Med.* 134:1–11

- Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*. 2011 May 4;305(17):1777-85.
- Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens* 2006; 24:1633–1639.
- Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
- Szabo de Edelenyi F, Vergnaud AC, Ahluwalia N, Julia C, Hercberg S, Blacher J and Galan P. Effect of B-vitamins and n-3 PUFA supplementation for 5 years on blood pressure in patients with CVD. *British Journal of Nutrition* (2012), 107, 921–927
- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA and Seals DR (2000). "Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance." *Circulation* 102(11): 1270-1275.
- Tank AW and Lee Wong D (2015). "Peripheral and central effects of circulating catecholamines." *Compr Physiol* 5(1): 1-15.
- Tasevska N, Runswick SA, Bingham SA. 2006. Urinary potassium is as reliable as urinary nitrogen for use as a recovery biomarker in dietary studies of free living individuals. *J Nutr* 136:1334-1340.
- Thadhani R, Camargo CA, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, and Rimm EB, "Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women," *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, no. 5, pp. 569–574, 2002.
- The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157:657–67
- Thompson FE, Byers T. 1994. Dietary assessment resource manual. *J Nutr* 124:2245S-2317S.

- Tobian L, Lange J, Ulm K, et al. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death rate in hypertensive rats, even when blood pressure is not lowered. *Hypertension*. 1985;7:1110–1114.
- Toledo E, de A Carmona-Torre F, Alonso A, Puchau B, Zulet MA, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort. *Public Health Nutr*. 2010; 13:338-49.
- Toledo et al.: Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Medicine* 2013 11:207.
- Tomson J, Lip GY. Alcohol and hypertension: an old relationship revisited. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:3–4.
- Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. 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;105(7):1055–1064.
- Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol*; 2010;25(5):287–296.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*.2003; 348:2599–2608.
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E et al. 1995. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311:1457-1460.
- Ueshima H, Tanigaki M, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Komachi Y. Hypertension, salt and potassium. *Lancet* 1981 ;i:504-507.
- Uhernik AI, Erceg M, Milanovic SM. Association of BMI and nutritional habits with hypertension in the adult population of Croatia. *Public Health Nutr* 2008; 12:97–104.
- Van Mierlo LAJ, Arends LR, Streppel MT et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension*,vol. 20, no. 8, pp. 571–580, 2006.

- Vanhoutte PM (1996). "Endothelial dysfunction in hypertension." *J Hypertens Suppl* 14(5): S83-93.
- Vasdev S, Stuckless J. Antihypertensive effects of dietary protein and its mechanism. *Int J Angiol.* 2010;19(1):e7–e20.
- Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, Hercberg S. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health.* 2011;56(4):407–417.
- Vernay M, Aidara M, Salanave B, Deschamp V, Malon A, Oleko A, Mallion JM, Hercberg S, Castetbon K. Diet and blood pressure in 18 74-year-old adults: the French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *J Hypertens.* 2012; 30:1920–1927
- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, et al. 2001. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. *Ann. Intern. Med.* 135:1019–28
- Waijers PM, Feskens EJ, Ocke MC. 2007. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr* 97:219-231.
- Walker WG, Whelton PK, Salto H, Russell RP, Hermann J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979; 1:287-291.
- Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2008; 51(4):1073-9.
- Wang YF, Yancy Jr. WY, Yu D, Champagne C, Appel LJ, et al. (2008) The relationship between dietary protein intake and blood pressure: results from the PREMIER study. *Journal of Human Hypertension* 22: 745–754.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, Cohen DL, Cadet JC, Jean-Charles RR, Taler S, Kountz D, Townsend RR, Chalmers J, Ramirez AJ, Bakris GL, Wang J, et al. (2014). "Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension." *J Clin Hypertens (Greenwich)* 16(1): 14-26.

- Westerhof N, Huisman RM. Arterial haemodynamics of hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1987;72(4):391-8.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate W, Espeland MA, Kumanyika S, Ettinger W, Lacy C, Cutler JA, Folmar S, for the TONE collaborative group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension of older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacological interventions in the elderly (TONE). *JAMA*. 1998;279:839–846.
- Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624–1632.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503
- Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*. 2005; 23: 475-81.
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D: Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995, 61(6 Suppl):1402S–1406S.
- Willett WC. 1998. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. ed. New York, NY: Oxford University Press.
- Wittman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*. 1989;80(5):1320-1327
- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, and Whelton PK, “Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Hypertension*, vol. 38, no. 5, pp. 1112–1117, 2001.
- Yamori Y, Kihara M, Nara Y, et al. Hypertension and diet: Multiple regression analysis in a Japanese farming community. *Lancet* 1981;1:1204-1205.
- Yang AL, Lo CW, Lee JT and Su CT (2011). "Enhancement of vasorelaxation in hypertension following high-intensity exercise." *Chin J Physiol* 54(2): 87-95.

- Zhang MZ and Harris RC (2015). "Antihypertensive mechanisms of intra-renal dopamine."
Curr Opin Nephrol Hypertens 24(2): 117-122.
- Zheng ZJ, Folsom AR, Ma J, et al. (1999) Plasma fatty acid composition and 6-year incidence of hypertension in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 150,492–500.

Annexe 1 : Détails des groupes et sous-groupes alimentaires fournis dans chacun des 3 groupes d'intervention.

Table 2
Food group and subgroup classification, weights^a, and percent contribution^b (2,100 kcal)

Food group and subgroup	Control diet		Fruits and vegetables diet		Combination diet	
	g/d	% total	g/d	% total	g/d	% total
Grains						
Yeast breads and rolls	116	34	146	60	139	49
Quick breads (eg, pancakes, muffins)	25	7	13	5	14	5
Baked goods (eg, cakes, cookies, pastries)	38	11	14	6	4	1
Grain-based snacks (eg, crackers, popcorn, pretzels)	19	6	2	1	4	1
Ready-to-eat breakfast cereals	13	4	10	4	16	6
Pasta, rice, and hot breakfast cereals	131	38	60	25	106	37
Total grains	342	100	245	100	283	100
Fruits and fruit juices						
Citrus fruits (oranges, lemons, grapefruit)	0	0	0	0	40	14
Berries (strawberries, blueberries)	8	10	38	13	14	5
Temperate climate fruits (pears, apples, peaches)	56	68	34	11	55	20
Melons (cantaloupe, honeydew)	0	0	32	11	53	19
Tropical fruits (banana, pineapple)	0	0	193	64	80	28
Fruit in mixtures (fruit cocktail)	18	22	4	1	39	14
Total fruits	82	100	301	100	281	100
Juices (sweetened and unsweetened)	166	67	367	58	411	59
Total fruits and juices	248	167	688	156	692	159
Vegetables						
Solanaceae (night shade family vegetables); tomato and tomato products	20	14	72	26	82	24
Other solanaceae (eg, peppers, potatoes)	10	7	24	9	45	13
Allium vegetables (eg, onions, garlic, leeks)	8	5	9	3	11	3
Cruciferous vegetables (eg, cabbage, broccoli, cauliflower)	10	7	14	5	17	5
Deep yellow/orange vegetables (eg, winter squash, sweet potatoes)	10	7	0	0	14	4
Green leafy vegetables (eg, lettuce, spinach)	28	19	58	21	84	24
Marine vegetables (eg, kelp, seaweed)	0	0	0	0	0	0
Mushrooms (eg, shiitake, maitake, oyster)	2	1	0	0	0	0
Umbelliferae (eg, carrots, celery, parsley)	17	12	22	8	2	1
Leguminous vegetables (eg, green beans, peas, lima beans)	26	18	53	19	55	16
Cucurbitaceae or gourd vegetables (eg, cucumbers, zucchini, eggplant)	17	12	20	7	35	10
Total vegetables	147	100	272	100	345	100
Meat, poultry, and fish						
Beef	52	27	57	33	16	12
Pork	43	22	51	30	8	6
Lamb, veal, game, and organ meats	0	0	0	0	0	0
Poultry (eg, chicken, turkey)	75	39	36	21	64	46
Fish and shellfish	22	11	28	16	51	37
Total meat, poultry, and fish	192	100	172	100	139	100
Dairy products						
Whole milk	66	74	57	97	0	0
Low-fat and fat-free milk	0	0	0	0	360	74
Yogurt (low-fat and fat-free)	0	0	0	0	86	18
High-fat cheeses	4	4	2	3	27	6
Low-fat cheeses	3	3	0	0	12	2
Dairy desserts (eg, pudding)	16	18	0	0	0	0
Total dairy products	89	100	59	100	485	100
Nuts, seeds, and legumes						
Nuts and seeds (eg, pecans, walnuts, almonds)	0	0	27	100	25	69
Legumes (eg, navy beans, chick peas, lentils)	0	0	0	0	11	31
Total nuts, seeds, and legumes	0	0	27	100	36	100
Sweets and snack foods						
Sugars (eg, plain sugar, jams, syrup, frostings, gelatin dessert)	42	28	2	7	3	14
Candy	24	16	2	7	0	0
Carbonated soft drinks	0	0	0	0	0	0
Sugared drinks	86	57	0	0	19	86
Salty snacks	0	0	24	86	0	0
Total sweets and snack foods	152	100	28	100	22	100
Fats, oils, and salad dressings						
Table fats (eg, spreads, high-fat dessert toppings)	46	85	40	93	17	65
Salad dressings	3	6	2	4	5	19
Cooking oils	5	9	1	3	4	15
Total fats, oils, and salad dressings	54	100	43	100	26	100

^aFood weights represent the average of 7 days of menus within each diet.

^b% Contribution to dietary intake by weight of total food group.

Annexe 2 : Repères de consommations du PNNS pour le grand public

LES REPÈRES DE CONSOMMATION

CORRESPONDANT AUX OBJECTIFS DU PNNS

S'il est recommandé de limiter la prise de certains aliments, il n'est pas question d'en interdire la consommation. De temps en temps, on peut s'offrir un petit plaisir.

Fruits et légumes		au moins 5 par jour	<ul style="list-style-type: none"> à chaque repas et en cas de petits creux crus, cuits, nature ou préparés frais, surgelés ou en conserve
Pains, céréales pommes de terre et légumes secs		à chaque repas et selon l'appétit	<ul style="list-style-type: none"> favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis privilégier la variété
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages)		3 par jour	<ul style="list-style-type: none"> privilégier la variété privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés
Viandes et volailles produits de la pêche et œufs		1 à 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> en quantité inférieure à celle de l'accompagnement viande : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras poisson : au moins 2 fois par semaine
Matières grasses ajoutées		limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza...), favoriser la variété limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...)
Produits sucrés		limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> attention aux boissons sucrées attention aux aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, crèmes dessert, chocolat, glaces...)
Boissons		de l'eau à volonté	<ul style="list-style-type: none"> au cours et en dehors des repas limiter les boissons sucrées (privilégier les boissons <i>light</i>) boissons alcoolisées : ne pas dépasser, par jour, 2 verres de vin (de 10 cl) pour les femmes et 3 pour les hommes. 2 verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 6 cl d'alcool fort
Sel		limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> préférer le sel iodé ne pas resaler avant de goûter réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson limiter les fromages et les charcuteries les plus salés et les produits apéritifs salés
Activité physique		Au moins l'équivalent d'une demi-heure de marche rapide par jour	<ul style="list-style-type: none"> à intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo...)

Annexe 3 : Elaboration du score PNNS :

	Recommendation	Scoring criteria ¹	Score
Fruits and vegetables	At least 5 per day	[0 – 3.5[0
		[3.5 – 5[0.5
		[5 – 7.5[1
		≥ 7.5	2
Bread, cereals, potatoes and legumes	At each meal according to appetite	[0 – 1[0
		[1 – 3[0.5
		[3 – 6[1
		≥ 6	0.5
<i>Whole grain food</i>	<i>Preferentially choose whole grains and whole grain breads</i>	[0 – 1/3[0
		[1/3 – 2/3[0.5
		≥ 2/3	1
Milk and dairy products	3 per day (≥ 55 years: 3 to 4 per day)	[0 – 1[0
		[1 – 2.5[0.5
		[2.5 – 3.5] (≥ 55-year-old subjects: [2.5 – 4.5])	1
		> 3.5 (≥ 55-year-old subjects: > 4.5)	0
Meat and poultry, seafood and eggs	1 to 2 per day	0	0
]0-1[0.5
		[1 – 2]	1
		> 2	0
<i>Seafood</i>	<i>At least twice a week</i>	< 2 servings per week	0
		≥ 2 servings per week	1
Added fats²	Limit consumption	Lipids from added fats > 16%EI ³ per day	0
		Lipids from added fats ≤ 16%EI ³ per day	1
		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
Sweetened foods²	Limit consumption	Added sugars from sweetened foods ≥ 15%EI ³ per day	-0.5
		Added sugars from sweetened foods [10 – 15[%EI ³ per day	0
		Added sugars from sweetened foods < 10%EI ³ per day	1
Beverages			
<i>Water and soda²</i>	Drink water as desired Limit sweetened beverages: no more than one glass per day	< 1 L of water and > 250 mL of soda per day	0
		≥ 1 L of water and > 250 mL of soda per day	0.50
		< 1 L of water and ≤ 250 mL of soda per day	0.75
		≥ 1 L of water and ≤ 250 mL of soda per day	1
<i>Alcohol</i>	Women ⁴ advised to drink ≤ 2 glasses of wine per day and ≤ 3 glasses per day for men.	Ethanol > 20 g/d for women and > 30 g for men	0
		Ethanol ≤ 20 g/d for women and ≤ 30 g for men	0.8
		Abstainers and irregular consumers (< once a week)	1
Salt²	Limit consumption	> 12 g /d	-0.5
]10 – 12] g /d	0
]8 – 10] g /d	0.5
]6 – 8] g /d	1
		≤ 6 g /d	1.5
Physical activity	At least the equivalent of 30 min of brisk walking per day	[0 – 30[min /d	0
		[30 – 60[min /d	1
		≥ 60 min /d	1.5

Annexe 4 : élaboration du score d'adhérence à un régime DASH

Critères pour l'élaboration du score d'adhérence à régime DASH selon Fung et al. 2012

Table 1. Scoring Criteria for the DASH-Style Diet and Mean^a Intake for Q1 (Low Consumption) and Q5 (High Consumption) in the Cohort

Component	Foods	Scoring Criteria	Q1, Servings/d	Q5, Servings/d
Fruits	All fruits and fruit juices	Q1 = 1 point	0.7	4.1
Vegetables	All vegetables except potatoes and legumes	Q2 = 2 points	1.1	4.6
Nuts and legumes	Nuts and peanut butter, dried beans, peas, tofu	Q3 = 3 points	0.3	1.5
Whole grains	Brown rice, dark breads, cooked cereal, whole grain cereal, other grains, popcorn, wheat germ, bran	Q4 = 4 points Q5 = 5 points	0.1	2.4
Low-fat dairy	Skim milk, yogurt, cottage cheese		0.1	2.3
Sodium ^b	Sum of sodium content of all foods in FFQ	Reverse scoring: Q1 = 5 points	1041 mg	2676 mg
Red and processed meats ^b	Beef, pork, lamb, deli meats, organ meats, hot dogs, bacon	Q2 = 4 points Q3 = 3 points	0.4	1.8
Sweetened beverages ^b	Carbonated and noncarbonated sweetened beverages	Q4 = 4 points Q5 = 1 point	0	1.2

Abbreviations: DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; FFQ, food frequency questionnaire; Q, quintile.

^a Mean of 5 FFQs.

^b Higher quintiles represent higher intake; however, in constructing the DASH score, high intake and high quintiles received lower scores.

Groupes d'alimentaire pris en considération pour la construction du score DASH à partir des données alimentaires de NutriNet-Santé:

- Composantes fruits :

Liste aliments	Quantité par portion
Fruits	80g
Fruits secs	30g
Jus de fruit 100%	1 portion comptée en cas de consommation ¥ la quantité

- Composante légumes :

Liste aliments	Quantité par portion
Légumes	80g
Soupes	1 portion comptée en cas de consommation ¥ la quantité
Jus de légumes	1 portion comptée en cas de consommation ¥ la quantité

- Composante fruits à coques et légumineuses :

Liste aliments	Quantité par portion
Oléagineux naturels	25g
Oléagineux salés	25g
Légumes secs	200g

- Composante céréales complètes :

Liste aliments	Quantité par portion
Pain, biscottes complets	50g
Céréales complètes	30g
Pâtes complètes	200g
Riz complets	200g
Autres céréales complètes	200g
Farines complètes	30g

- Composante produits laitiers non gras :

Liste aliments	Quantité par portion
Lait écrémé	150 mL
Fromage allégé à 0%	30 g
Yaourt 0%	125 g
Fromages blanc/faisselles 0%	100g
Petits suisses 0%	120 g
Dessert lacté 0%	125g

- Composante sodium :
Prise en considération du sodium alimentaire en mg/j
- Composante viandes rouges et transformées :

Liste aliments	Quantité par portion
Viandes (rouges, porc...) *	100g
Abats	100g
Charcuteries	50g

* Pas la viande de volaille

- Composante boissons sucrées :

Liste aliments	Quantité par portion
Boissons non alcoolisées sucrée	250 mL

Annexe 5 : Elaboration du score MDS

Groupes d'aliments pris en considération pour la construction du score MDS élaboré par Trichopoulou et al. 2003 à partir des données alimentaires de NutriNet-Santé:

- Composante légumes :
 - Légumes
 - Soupe
 - Jus légumes
- Composante produits céréaliers (normaux et complets) :
 - Pain, biscottes
 - Pain et biscottes complets
 - Céréales
 - Céréales complètes
 - Céréales sucrées
 - Pâtes
 - Pâtes complètes
 - Riz
 - Riz complets
 - Semoule
 - Autres céréales
 - Autres céréales complètes
 - Farines
 - Farines complètes
- Composante fruits :
 - Fruits
 - Fruits secs
 - Jus de fruits 100%
- Composante poisson :
 - Poisson
 - Fruits de mer
 - Charcuteries de la mer
- Composante fruits à coques :
 - Oléagineux
 - Oléagineux salés
- Composante légumineuses :
 - Légumes secs
- Composante ratio AG mono-insaturés/AG saturés
 - Lipides totaux, AG mono-insaturés, AG saturés
- Composantes produits laitiers :
 - Lait
 - Fromages
 - Yaourts
 - Fromage blanc
 - Petits suisses
 - Dessert lacté
- Composante viandes :

- Viandes
- Volailles
- Jambon
- Abats
- Charcuteries
- Composantes alcool :
 - En g/j d'éthanol à partir des questionnaires alimentaires. En cas de consommation nulle dans les rappels de 24h, imputation à partir de la quantité rapportée dans le questionnaire mode de vie

Annexe 6 : analyses supplémentaires article 2 :

Coefficients de corrélation de Pearson, entre les scores d'adhérence au PNNS (score mPNNS-GS), à un régime DASH (score DSAH et à un régime méditerranéen (score MDS) chez 8523 participantes de l'étude NutriNet-Santé)

Scores	mPNNS-GS	DASH	MDS
mPNNS-GS	1.00	0.53 p <0.0001	0.26 p <0.0001
DASH	0.53 p <0.0001	1.00	0.41 p <0.0001
MDS	0.26 p <0.0001	0.41 p <0.0001	1.00

Coefficients de corrélation de Pearson, entre les scores d'adhérence au PNNS (score mPNNS-GS), à un régime DASH (score DSAH et à un régime méditerranéen (score MDS) chez 2779 participants de l'étude NutriNet-Santé)

scores	mPNNS-GS	DASH	mds
mPNNS-GS	1.00	0.54 p <0.0001	0.32 p <0.0001
DASH	0.54 p <0.0001	1.00	0.44 p <0.0001
MDS	0.32 p <0.0001	0.44 p <0.0001	1.00

Annexe 7 : Relation entre adhérence à un régime DASH et au PNNS et risqué de survenue d'une HTA (analyses supplémentaires article 3, non publiées)

	HRs (95% CI) ^a	p-trend ^c	HR (95% CI) ^b	p-trend
DASH-score				
Q1	1 (ref)	<.0001	1 (ref)	<.0001
Q2	0.86 (0.76-0.97)		0.93 (0.82-1.05)	
Q3	0.72 (0.64-0.80)		0.81 (0.73-0.92)	
Q4	0.53 (0.47-0.60)		0.66 (0.58-0.75)	
mPNNS-GS *				
Q1	1 (ref)	0.22	1 (ref)	0.73
Q2	0.99 (0.87-1.13)		1.00 (0.89-1.17)	
Q3	0.94 (0.83-1.07)		0.97 (0.84-1.10)	
Q4	0.89 (0.77-1.00)		0.93 (0.83-1.01)	

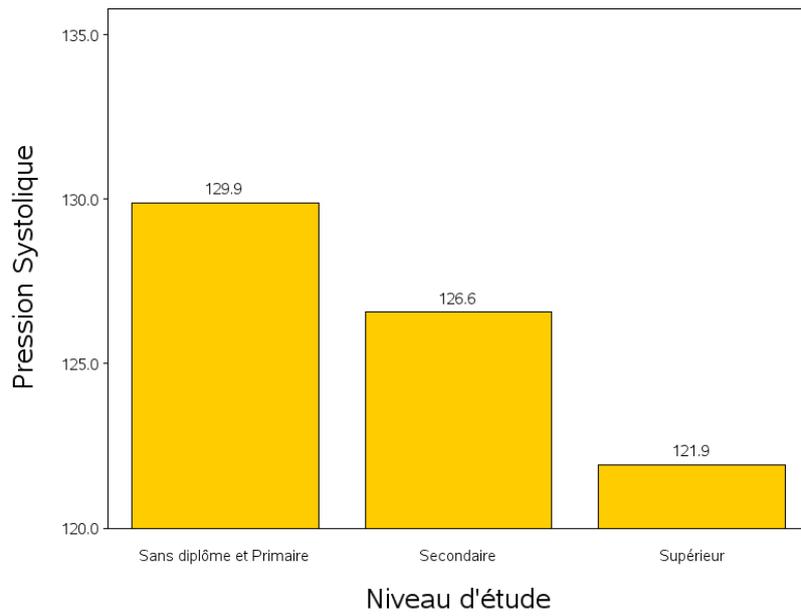
^amodèle 1 : ajusté sur l'âge et le sexe

^bmodèle 2 : modèle 1 avec ajustement supplémentaire sur la consommation tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique, l'IMC, le niveau d'éducation, l'énergie totale par jour et les antécédents familiaux d'HTA.

Abréviations: HRs, Hasard Ratios; CI, Intervalle de confiance

*le calcul du score mPNNS-GS était disponible pour n=57,725 participants

Annexe 8 : Relation entre niveau de PAS et niveau d'étude chez 12 204 participantes de l'étude NutriNet-Santé (données descriptives non publiées de l'article 1)



Résumé :

Titre : Relations entre mesures non médicamenteuses et Pression Artérielle. Analyse des données de l'étude NutriNet-Santé

L'hypertension est la maladie chronique la plus fréquente dans le monde. Aussi, des mesures non médicamenteuses, notamment l'adhérence à une alimentation équilibrée (riche en fruits et légumes et réduite en sel), le maintien d'un poids normal, la pratique d'une activité physique régulière et une consommation d'alcool limitée, sont largement recommandées dans les textes de recommandations des sociétés savantes afin de prévenir l'hypertension et/ou d'améliorer le contrôle tensionnel des individus hypertendus.

L'objectif de cette thèse était d'étudier les relations entre ces facteurs et le niveau de pression artérielle d'une part et le risque de survenue d'une hypertension à partir d'analyses transversales et prospectives des données de l'étude NutriNet-Santé, une e-cohorte française.

Nos résultats rapportent que le niveau de pression artérielle est significativement associé à l'indice de masse corporel, à la consommation en fruits et légumes et plus largement à l'adhérence à une alimentation globale équilibrée, à la consommation d'alcool et au niveau d'activité physique ; confirment l'association entre le risque d'hypertension et les apports alimentaires de plusieurs facteurs nutritionnels et soulignent qu'une alimentation globalement saine et équilibrée pourrait fortement contribuer à prévenir l'hypertension.

Enfin, nos résultats suggèrent que l'adhérence à l'ensemble des mesures non médicamenteuses pourrait diminuer de moitié le nombre de nouveau cas d'hypertension ou tout du moins retarder leur survenue.

Mots clés : Pression Artérielle – Epidémiologie – Nutrition – Alimentation – Hypertension.

Abstract:

Title: relationship between nutrition and blood pressure. Data from the NutriNet-Santé study

Hypertension is the most prevalent chronic disease in the world and lifestyle behaviors, namely adherence to a healthy diet (rich in fruits and vegetables and with reduced consumption of salt), maintain of normal weight, regular physical activity and limitation of alcohol, for its prevention and control are recommended within worldwide guidelines.

Our aim was to study the relationship between those recommended lifestyle behaviors and first blood pressure level and second risk of incident hypertension, through cross-sectional and prospective analyses using data from the NutriNet-Santé study, a French web-based cohort.

Our results reported significant associations between body mass index, fruits and vegetables and alcohol consumption, and physical activity; confirmed the association of several nutritional factors and incident hypertension and highlighted that adopting a global healthy diet could strongly contribute to the prevention of hypertension.

Moreover, adhere to all the recommended lifestyle behaviors could reduce the hypertension risk of half or at least delay the new onsets of hypertension.

Key words: Blood Pressure - Epidemiology - Nutrition - Diet - Hypertension