

UNIVERSITÉ PARIS XIII – SORBONNE PARIS NORD

École doctorale Sciences, Technologies, Santé Galilée

**Les troubles de la santé mentale en tant que facteurs de risque
d'obésité et de diabète de type 2**

Mental disorders as risk factors for obesity and type 2 diabetes

THÈSE DE DOCTORAT

présentée par

Pauline DUQUENNE

Née le 16/11/1999 à Lesquin (59)

Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN)
Université Sorbonne Paris Nord / CRESS / Inserm U1153 / INRAE U1125

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN ÉPIDÉMIOLOGIE – SANTÉ PUBLIQUE

soutenue le 11 décembre 2024 devant le jury d'examen constitué de :

Madame la professeure Alexandra ROUQUETTE

Rapporteuse - Présidente du jury

Monsieur le docteur Carmelo QUARTA

Rapporteur

Madame la professeure Hélène BIHAN

Examinatrice

Monsieur le professeur Jean-Pierre RIVELINE

Examineur

Monsieur le docteur Thomas LEFEVRE

Examineur

Madame la docteure Valentina A. ANDREEVA

Directrice de thèse

Financement : Agence Nationale de la Recherche – Projet Mental hHealth status as a
deterMinant of nutritiOn chronIc diseEaSeS (MEMORIES) - ANR-21-CE36-0003

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Dr Valentina Andreeva, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et pour son accompagnement tout au long de ce parcours. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée au cours de ces trois années, ainsi que votre encadrement. Cette expérience enrichissante a également renforcé mon désir de poursuivre une carrière dans la recherche en épidémiologie.

Un grand merci à la Dr Mathilde Touvier pour l'accueil au sein de cette équipe.

Un sincère remerciement aux Pr Alexandra Rouquette et au Dr Carmelo Quarta d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'aux Pr Hélène Bihan, Pr Jean-Pierre Riveline et au Dr Thomas Lefèvre de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

Merci aux membres du projet ANR MEMORIES, Dr Léopold Fezeu, Dr Cécilia Samieri, Dr Stéphanie Chambaron, Dr Marie-Claude Brindisi et Camille Sellier pour toutes ces discussions scientifiques, partages scientifiques et votre soutien.

Je remercie grandement l'ensemble des membres de l'EREN : le personnel administratif, les diététiciens, le pôle data, et les chercheurs. Merci à Julia Baudry pour son rôle de tutrice, toujours à l'écoute ; merci à Alice Bellicha pour son soutien ; merci à Bernard Srour pour ses conseils ; merci à Justine Berlivet pour les moments partagés. Merci à Jagatjit et Selim pour votre humour et vos pronostics sur le futur.

Un immense merci à tous mes collègues doctorants, avec qui j'ai partagé ces trois années remplies de soutien, d'émotions et de rires. Barth, un merci particulier à toi, pour tout. Tu as été d'un soutien incroyable et je suis si reconnaissante de te compter parmi mes amis. Noémie, merci pour ton écoute, tes conseils, ta folie, ce trio infernal et les fous rires qui vont avec, oups. Jérôme, merci pour ta personnalité d'après minuit, et ton soutien évidemment (je te dois toujours de l'argent pour le judo et la brosse à dents). Florine, merci pour ces papotages et les JFN mémorables dans la salle de bains. Marie, je te remercie pour ton attention, tes mots qui ont été tellement appréciés, à nos futurs moments. Elena, my L, tellement contente que tu aies rejoint notre bureau, tu auras bien fait travailler ma mémoire ! Clémentine, merci pour ces moments de rire. Pauline, merci pour ta bonne humeur dans le bureau. Anaïs, merci pour les pauses café et surtout d'avoir été un membre incontournable de la team CFA. Merci également aux vieilles doctorantes : Junko, pour nos partages et soutiens ; Anouk, pour ton soutien, et les moments passés ensemble ; Joséphine, pour ces moments passés à faire des jeux de société ; Margaux, pour ces regards traversant le bureau.

Henri, quelle bonne idée tu as eu de commencer une thèse à l'EREN... Cette dernière année a alors

pris un tournant inattendu qui a déjoué mes prévisions météorologiques. Merci pour ton soutien de chaque jour, ta présence, nos moments, pour tout.

Merci à mes parents, de m'avoir toujours soutenue sans vraiment poser de question (même quand j'ai annoncé partir à Paris). Vous me donnez de la force et de l'amour chaque jour. Je vous en suis éternellement reconnaissante. Lolo, merci pour ton soutien à chaque étape.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIÈRES	3
Liste des tableaux.....	6
Liste des figures	7
TABLE DES ANNEXES	8
Liste des abréviations	9
Liste des publications et communications	11
1. Publications dans le cadre de la thèse	11
1.1. Publiées dans des revues à comité de lecture.....	11
1.2. Manuscrits en cours de soumission	11
2. Autres publications scientifiques.....	11
3. Communications	12
3.1. Orales	12
3.2. Affichées	13
4. Activités annexes	13
INTRODUCTION.....	16
1. La santé mentale et les troubles de santé mentale.....	17
1.1. La santé mentale : définition.....	17
1.2. Les troubles de santé mentale.....	18
1.3. La multimorbidité.....	23
2. Impact des troubles de santé mentale sur la morbidité somatique	26
2.1. L'obésité.....	26
2.2. Le diabète de type 2.....	30
3. Les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque d'obésité et de DT2 dans la littérature	34
3.1. Les troubles mentaux en tant que facteurs de risque d'obésité.....	34
3.2. Les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque de DT2.....	35
3.3. Mécanismes sous-jacents des associations entre troubles de santé mentale, obésité et DT2	42
4. Objectifs du travail de thèse.....	44
MATÉRIELS ET MÉTHODES	46
1. La cohorte NutriNet-Santé.....	47
2. La collecte de données.....	47
2.1. Données socio-démographiques, mode de vie et alimentaires	47

2.2.	Mesures des critères de jugement : obésité et DT2	49
2.3.	Mesure des expositions : les troubles de santé mentale.....	49
2.4.	Synthèse de la chronologie de la mesure des variables d'intérêt	52
3.	Analyses statistiques.....	52
3.1.	Sélection et description des populations d'étude.....	52
3.2.	Modélisations utilisées	53
RÉSULTATS	55
RÉSULTATS PRÉPARATOIRES	56
1.	Contribution à la recherche scientifique sur l'obésité de la cohorte NutriNet-Santé	56
1.1.	Objectif	56
1.2.	Méthodes spécifiques à la synthèse	56
1.3.	Résultats	57
2.	Contribution à la recherche scientifique sur le DT2 de la cohorte NutriNet-Santé	60
2.1.	Méthodes spécifiques à la synthèse	60
2.2.	Résultats	60
OBJECTIF 1 – RÉSULTATS	65
Comorbidité anxiété-insomnie.....		65
1.	Association entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque de DT2	65
1.1.	Objectif et hypothèse.....	65
1.2.	Méthodes spécifiques à l'étude	65
1.3.	Résultats	66
1.4.	Interprétation des résultats.....	72
2.	Association entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque d'obésité.....	75
2.1.	Objectif et hypothèses.....	75
2.2.	Méthodes spécifiques à l'étude	75
2.3.	Résultats	76
2.4.	Interprétation des résultats.....	84
3.	Analyse complémentaire : association entre l'anxiété, l'insomnie, la comorbidité anxiété-insomnie et la variation de poids	87
3.1.	Objectif	87
3.2.	Méthodes spécifiques à l'étude	87
3.3.	Résultats	88
OBJECTIF 2 – RÉSULTATS	92
Multimorbidité mentale		92
1.	Objectifs.....	92

2. Méthodes spécifiques à l'étude	92
3. Résultats	93
DISCUSSION.....	98
1. Synthèse des résultats	99
2. Forces et limites méthodologiques	103
3. Perspectives de recherche	106
4. Perspectives de santé publique	108
CONCLUSION GÉNÉRALE	110
Références.....	111
Annexes	126
Abstract.....	169
Résumé	170

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification de l'IMC chez l'adulte, selon l'OMS	29
Tableau 2. Synthèse des études épidémiologiques sur les troubles de santé mentale d'intérêt et le risque de DT2.....	39
Tableau 3. Caractéristiques des participants selon le groupe de comorbidité (cohorte NutriNet-Santé, France)	68
Tableau 4. Association prospective entre un trait d'anxiété élevé, l'insomnie chronique et leur comorbidité et le diabète de type 2 incident (cohorte NutriNet-Santé, France).....	71
Tableau 5. Association prospective entre l'insomnie chronique, la comorbidité anxiété-insomnie et le diabète de type 2 incident, en comparaison aux participants présentant une anxiété uniquement (cohorte NutriNet-Santé, France)	72
Tableau 6. Caractéristiques de base ^a des participants de l'échantillon complet et par sexe (cohorte NutriNet-Santé, France)	78
Tableau 7. Prévalence générale et selon le sexe de chaque groupe de morbidité mentale en fonction du statut d'obésité au moment du suivi (cohorte NutriNet-Santé, France)	80
Tableau 8. Associations spécifiques au sexe entre les groupes de comorbidité mentale et l'obésité incidente chez les hommes et les femmes (cohorte NutriNet-Santé, France)	82
Tableau 9. Association entre les groupes de morbidité et la variation d'IMC (cohorte NutriNet-Santé, France)	91
Tableau 10. Caractéristiques de base ^a des participants en fonction de l'incidence du DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)	94
Tableau 11. Présence de troubles de santé mentale en fonction de l'incidence du DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)	95
Tableau 12. Poids de chaque trouble de santé mentale dans la création des composantes PLS-Cox, calculé sans ajustement (cohorte NutriNet-Santé, France).....	96
Tableau 13. Associations entre les composantes PLS-Cox et le DT2 incident (cohorte NutriNet-Santé, France)	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Exemples de facteurs protecteurs et facteurs de risque pour la santé mentale, schéma adapté de l'OMS (1).....	17
Figure 2. Développement de l'obésité.....	27
Figure 3. Épidémiologie descriptive de l'obésité (49,50,53,55).....	28
Figure 4. Développement du diabète de type 2, adapté de l'Assurance Maladie (61)	30
Figure 5. Causes principales de décès dans le monde, adapté de Naghavi et al. 2024 (64)	32
Figure 6. Epidémiologie descriptive du diabète de type 2 (2,59,65)	32
Figure 7. Récapitulatif des associations observées entre les troubles de santé mentale d'intérêt dans cette thèse et le DT2, et les niveaux de preuves correspondants	38
Figure 8. Potentiels mécanismes des associations entre troubles de santé mentale, obésité et diabète de type 2, adapté de Lindekilde et al. 2021 (117).....	43
Figure 9. Objectifs du travail de thèse.....	45
Figure 10. Exemple d'items du STAI-T	50
Figure 11. Exemple d'items du CES-D.....	51
Figure 12. Items de l'échelle SCOFF	52
Figure 13. Chronologie de la mesure de nos variables d'intérêt (expositions et critères de jugement) (cohorte NutriNet-Santé, France).....	52
Figure 14. Synthèse des résultats concernant l'obésité (cohorte NutriNet-Santé, France)	59
Figure 15. Synthèse des résultats concernant le DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)	64

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Vérification des cas de diabète de type 2 (DT2) dans NutriNet-Santé.....	126
Annexe 2. Texte intégral - déterminants et conséquences de l'obésité - apport de la cohorte NutriNet-Santé	127
Annexe 3. Texte intégral – facteurs d’origine nutritionnelle du DT2 – apport de la cohorte NutriNet-Santé	142
Annexe 4. Texte intégral - Anxiété, insomnie et comorbidité anxiété-insomnie en tant que facteurs de risque de DT2	154
Annexe 5. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente dans l'échantillon complet (cohorte NutriNet-Santé, France).....	164
Annexe 6. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente chez les femmes (cohorte NutriNet-Santé, France).....	165
Annexe 7. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente chez les hommes (cohorte NutriNet-Santé, France).....	166
Annexe 8. Analyses de sensibilité – Association entre les groupes de morbidité et la variation de l’IMC (cohorte NutriNet-Santé, France).....	167

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ATC	Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique
AUT	Aliments ultra-transformés
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CIM	Classification Internationale des Maladies
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
DALYs	Années de vie ajustées sur l'incapacité (<i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EREN	Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HHS	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPAQ	Questionnaire International Activité Physique
ISCD	Classification Internationale des Troubles du Sommeil
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PIB	Produit Intérieur Brut
PLS	<i>Partial Least Squares</i>
PNNS-GS2	Programme National Nutrition Santé – <i>Guidelines Score 2</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>

SCOFF	<i>Sick, Control, One stone, Fat, Food</i>
SNDS	Système National des Données de Santé
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TCA	Troubles du comportement alimentaire
WHODAS	<i>Disability Assessment Schedule</i> de l'Organisation mondiale de santé

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

1. Publications dans le cadre de la thèse

1.1. Publiées dans des revues à comité de lecture

- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Fezeu LK, Andreeva VA – Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2024 ; 14(1):11927. doi : 10.1038/s41598-024-62675-y
- **Duquenne P**, Kose J, Fezeu LK, Baudry J, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Péneau S, Oppert JM, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA – Déterminants et conséquences de l'obésité — apport de la cohorte française NutriNet-Santé – *Cah Nutr Diététique.* 2022 ; 58(2):96–110. doi : 10.1016/j.cnd.2022.08.001
- **Duquenne P**, Fezeu LK, Bourhis L, Yvroud P, Srour B, Kesse-Guyot E, et al. Facteurs de risque d'origine nutritionnelle du diabète de type 2 – apport de la cohorte française NutriNet-Santé aux connaissances scientifiques. *Cah Nutr Diététique.* 2024 ; doi : 10.1016/j.cnd.2024.09.004

1.2. Manuscrits en cours de soumission

- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Feron G, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Berthy F, Léger D, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA*, Fezeu LK* - Sex-specific associations of anxiety, insomnia and their comorbidity with incident obesity in a general-population cohort – 2024. (*Int J Obes*) *Co-derniers auteurs

1.3. Manuscrits en cours de rédaction

- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Fezeu LK, Andreeva VA – Associations of anxiety, insomnia and their comorbidity with weight variation in a general-population cohort
- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Fezeu LK, Andreeva VA – An association between mental a multimorbidity profile and type 2 diabetes

2. Autres publications scientifiques

- **Duquenne P**, Capperella J, Fezeu LK, Srour B, Benasi G, Hercberg S, Touvier M, Andreeva

VA, St-Onge M-P – The association between ultra-processed food consumption and chronic insomnia in the NutriNet-Santé Study – *Acad Nutr Diet* 2024. doi: 10.1016/j.jand.2024.02.015

- Andreeva VA, Arnault N, Chambaron S, Samieri C, Brindisi MC, **Duquenne P**, Hercberg S, Galan P, Touvier M, Fezeu LK - Mental multimorbidity among general-population adults: sex-specific sociodemographic profiles of anxiety, insomnia, and eating disorders – *Int J Public Health* (En revision)
- Lefèvre-Arbogast S, **Duquenne P**, Helmer C, Auriacombe S, Sirot V, Samieri C – Dietary exposure to chemical contaminants and risk of dementia in older persons. *Envir Int.* 2024 ; 192:109033 ; doi : 10.1016/j.envint.2024.109033
- Kose J, Kesse-Guyot E, **Duquenne P**, Hercberg S, Galan P, Touvier M, Andreeva VA, Fezeu LK – Development and validation of a general and a sex-specific epidemiological multimorbidity indexes based on common mental health conditions. *Int J Public Health* (Soumis)
- Kose J, **Duquenne P**, Hercberg S, Galan P, Touvier M, Fezeu LK, Andreeva VA – Co-occurrence of habit-forming risk behaviors and their socio-demographic, health status and lifestyle determinants: a population-based cross-sectional study – *Arch Public Health.* 2024 ; 82(1):1-13 ; doi : 10.1186/s13690-024-01251-2
- Kose J, **Duquenne P**, Srour B, Debras C, Léger D, Péneau S, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA – Synthèse narrative sur le lien entre les apports en glucides et la santé mentale : focus sur l’anxiété et l’insomnie chez les adultes – *Cah Nutr Diététique* 2023; 58:111-23. doi: 10.1016/j.cnd.2022.09.005
- Kose J, **Duquenne P**, Robert M, Debras C, Galan P, Péneau S, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA – Associations of overall and specific carbohydrate intake with anxiety status evolution in the prospective NutriNet-Santé population-based cohort – *Sci Rep* 2022;12:21647. doi:10.1038/s41598-022-25337-5
- Berthy F, Toujgani H, **Duquenne P**, Fezeu LK, Lairon D, Pointereau P, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Allès B, Baudry J, Kesse-Guyot E – Association between the EAT-Lancet reference diet and 14-y weight evolution, incidence of overweight and obesity among more than 50000 participants – *Soumis (Obes Rev)*

3. Communications

3.1. Orales

- **Duquenne P**, Fezeu LK, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Andreeva VA, Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident Type 2 Diabetes, 6th Eastern-European Conference of Mental Health & 3rd International Public Mental Health Conference. Zagreb, Croatie (en ligne). 13-15 octobre 2022
- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Fezeu LK, Andreeva VA, Association prospective entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque de diabète chez des adultes français de la population générale, Congrès de la Société Francophone du Diabète. Montpellier, France. 21-23 mars 2023
- **Duquenne P**, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Berthy F, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Fezeu LK, Andreeva VA, Sex-specific associations between anxiety, insomnia and their comorbidity and incident obesity in a general-population cohort, European Congress on Obesity. Venise, Italie. 12-15 May 2024

3.2. Affichées

- **Duquenne P**, Kose J, Fezeu LK, Baudry J, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Péneau S, Oppert J-M, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA – Obesity as an exposure or an outcome in epidemiological research: a summary of results from the French NutriNet-Santé cohort – European Congress on Obesity. Maastricht, Pays-Bas (en ligne). 4-7 mai 2022. (Abstract dans : Obesity Facts)
- **Duquenne P**, Fezeu LK, Samieri C, Chambaron S, Brindisi M-C, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Andreeva VA, Insomnie chronique, haut trait d'anxiété et leur comorbidité en tant que facteurs de risque de diabète de type 2, Journées Francophones de Nutrition. Toulouse, France. 16-18 Novembre 2022
- **Duquenne P**, Julia Capperella, Fezeu LK, Bernard Srour, Giada Benasi, Serge Hercberg, Mathilde Touvier, Valentina A. Andreeva, Marie-Pierre St-Onge, La consommation d'aliments ultra-transformés en tant que facteur de risque d'insomnie chronique, Journées Francophones de Nutrition. Marseille, France. 6-8 décembre 2023

4. Activités annexes

- Co-encadrement du stage d'une étudiante de licence (J. Capperella, 2023)
- Enseignement dans le Master de Nutrition et Santé Publique de l'Université Sorbonne

Paris Nord (10h, 2022-2023)

- Communication dans le Magazine de l'Inserm n°61 (JOP de Paris 2024, obésité, santé mentale): Insomnies - Qui dîne (bien) dort (mieux) - <https://www.calameo.com/read/0051544503213b5a7935d>
- Communication dans la Newsletter INRAE à l'occasion de la journée mondiale de l'obésité 2023
- Participation au Salon international de l'Agriculture à Paris 2023

Préambule

La santé mentale est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un « état de bien-être mental qui permet aux individus de faire face au stress de la vie, de réaliser leurs capacités, de bien apprendre et de bien travailler, et de contribuer à la vie de leur communauté ». Depuis la crise de la COVID-19 notamment, la santé mentale est devenue une préoccupation croissante, aussi bien pour le grand public que dans le domaine de la recherche.

Un trouble de la santé mentale est caractérisé comme un syndrome marqué par une altération importante de la régulation émotionnelle ou du comportement d'un individu. La prévalence de ces troubles, ainsi que la charge de morbidité qui leur est associée, ne cessent d'augmenter, tandis que la charge de morbidité globale tend à diminuer. Malgré ce constat préoccupant, les recherches sur les troubles de santé mentale restent insuffisantes, alors que ceux-ci ont un impact avéré sur la mortalité prématurée et la morbidité. Cette morbidité est souvent liée à des pathologies physiques mal prises en charge ou non diagnostiquées. En effet, les personnes souffrant de troubles de santé mentale sont souvent en moins bonne santé physique que celles sans trouble, particulièrement en ce qui concerne l'obésité et le diabète.

Par ailleurs, les troubles de santé mentale sont fréquemment comorbides. Un individu atteint d'un trouble de santé mentale a un risque accru de développer un autre trouble. Cette multimorbidité est associée à une qualité de vie réduite et à une déficience fonctionnelle plus importante, l'effet combiné de deux pathologies étant généralement supérieur à la somme de leur effets individuels. Il apparaît alors essentiel de mener des études épidémiologiques en population générale pour explorer le rôle des troubles de santé mentale comme facteurs de risque d'obésité et de diabète de type 2, afin de produire des connaissances pour la prévention primaire et secondaire.

Dans ce travail doctoral, nous nous sommes intéressés aux troubles de santé mentale présentant une forte prévalence chez les adultes, associés à un risque accru de mortalité précoce, présentant des opportunités de prévention ou de ralentissement de leur progression et ayant une nature chronique. L'anxiété, l'insomnie chronique, les symptômes dépressifs et les troubles du comportement alimentaire sont donc étudiés.

L'objectif était alors de synthétiser la littérature existant sur les liens entre certains troubles de santé mentale et le diabète, d'évaluer l'impact de la comorbidité anxiété-insomnie sur le risque de diabète et d'obésité, ainsi que d'analyser la multimorbidité mentale et ses interactions avec ces pathologies dans une vaste cohorte issue de la population générale.

INTRODUCTION

1. La santé mentale et les troubles de santé mentale

1.1. La santé mentale : définition

Le terme « santé mentale » a été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un « état de bien-être mental qui permet aux individus de faire face au stress de la vie, de réaliser leurs capacités, de bien apprendre et de bien travailler, et de contribuer à la vie de leur communauté ». La santé mentale fait partie intégrale de la santé des personnes (1).

« Il n'y a pas de santé sans santé mentale » OMS, 2021

La santé mentale dépend de nombreux facteurs de risque ou de protection. La **Figure 1** synthétise le point de vue de l'OMS, qui différencie les facteurs individuels, tels que les facteurs génétiques, l'activité physique, la santé physique, et le niveau d'éducation, les facteurs environnementaux, tels que le soutien social, le lieu de vie, et les expériences vécues pendant l'enfance, ou encore les facteurs structureaux, comprenant l'accès aux soins et à des infrastructures de bonne qualité, la sécurité économique, et les inégalités socio-économiques (1).

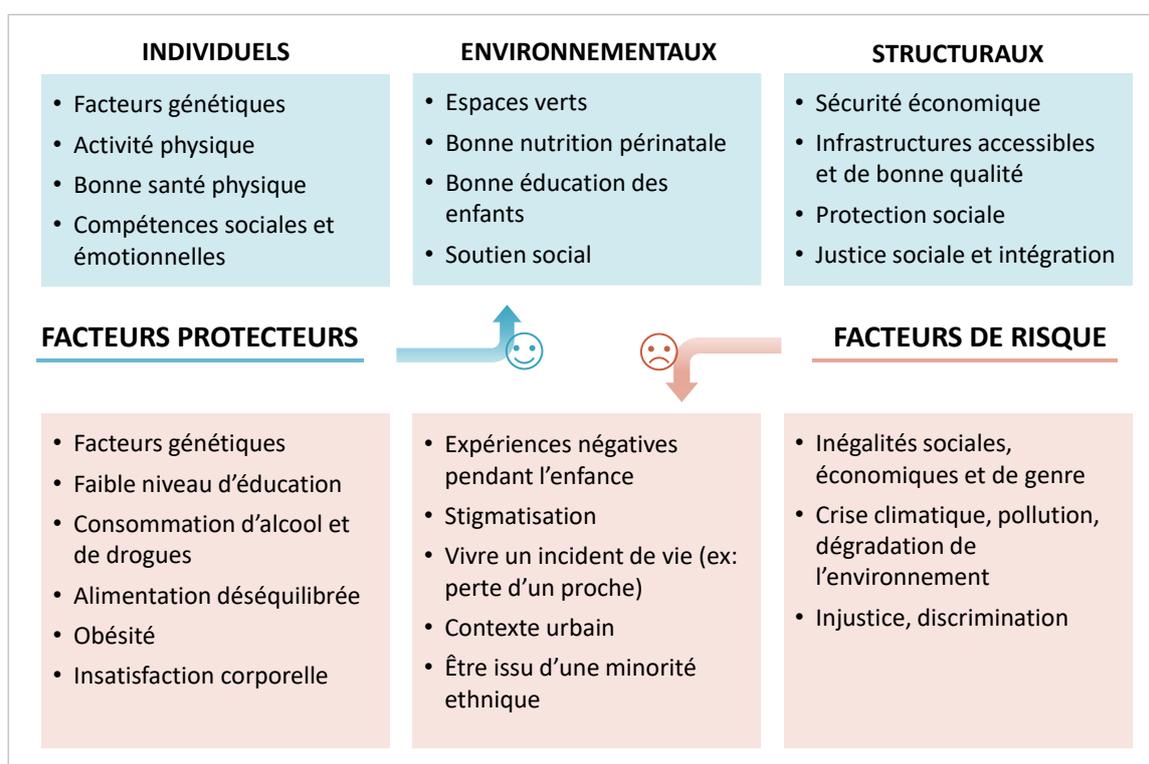


Figure 1. Exemples de facteurs protecteurs et facteurs de risque pour la santé mentale, schéma adapté de l'OMS (1)

Le terme « santé mentale » ne désigne pas seulement l'absence de problèmes de santé mentale. Une personne sans trouble de santé mentale peut montrer un faible niveau de bien-être, bien qu'une personne présentant un trouble de santé mentale soit plus susceptible de présenter un

moindre niveau de bien-être mental (1).

1.2. Les troubles de santé mentale

Le trouble de santé mentale a été défini par la Classification Internationale des Maladies, 11^{ème} révision (CIM-11) comme « un syndrome caractérisé par une altération majeure, sur le plan clinique, de la cognition, de la régulation émotionnelle ou du comportement d'un individu, qui reflète un dysfonctionnement des processus psychologiques, biologiques ou développementaux qui sous-tendent le fonctionnement mental et comportemental » (2).

Les troubles de santé mentale sont recensés dans la CIM-11 ainsi que dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5). Les principaux sous-groupes représentés dans ces classifications sont les suivants : troubles de santé mentale et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives, schizophrénie et troubles schizotypiques, troubles de l'humeur, troubles liés au stress, retard mental, troubles de la personnalité ou encore troubles de la santé mentale non spécifiés.

1.2.1. Prévalence, charge de morbidité et impact économique

L'étude Global Burden of Disease (GBD) 2019 fournit des indicateurs tels que la prévalence, ou la charge de morbidité, se reposant sur un ensemble de données provenant d'enquêtes épidémiologiques, études cliniques ou encore bases sanitaires nationales (2). Selon cette étude, 13,2 % de la population mondiale, soit plus d'une personne sur 8 présentait un trouble de la santé mentale en 2019, contre 12,9 % en 1990, ce qui représente une augmentation absolue de 320 millions de personnes. En France, 17,0 % de la population était concerné en 2019 (10,8 millions de personnes) (2). Il est important de souligner que les personnes atteintes de troubles de santé mentale sont souvent confrontées à la stigmatisation et à la discrimination. Celles-ci peuvent provenir de leur famille, de proches, ou même de professionnels de la santé, ce qui peut dissuader les individus concernés de recourir à des soins, par crainte du jugement (1). La prévalence des troubles de santé mentale observée dans le cadre d'études épidémiologiques est généralement plus élevée que celle des diagnostics cliniques ; la stigmatisation, parmi d'autres facteurs, pouvant entraîner un sous-diagnostic. Lorsque l'on s'intéresse à l'impact des troubles de santé mentale, un indicateur pertinent et largement utilisé est l'espérance de vie corrigée sur l'incapacité (*Disability Adjusted Life Years*, ou DALYs). Celui-ci évalue le nombre d'années de vie en bonne santé perdues, cumulant le nombre d'années vécues avec un handicap et celles perdues par décès précoce. Alors que la tendance du nombre de DALYs total dans le monde est à la baisse depuis 1990, le

pourcentage de DALYs attribuable aux troubles de santé mentale a lui augmenté, passant de 3,5 % en 1990 à 5,3 % en 2019 (2). En France, la charge de morbidité attribuable aux troubles de santé mentale s'élève à 8,4 % (2). Cela se reflète dans les dépenses de l'Assurance maladie, où ils constituent le premier poste de dépenses, totalisant plus de 26 milliards d'euros en 2022 (3).

1.2.2. Impact de la COVID-19 et préoccupation croissante

Malgré la prévalence de ces troubles de santé mentale et leur impact sur la charge de morbidité, ils ne font historiquement pas l'objet d'une attention importante, notamment dans la recherche scientifique. Les moyens de recherche sont en effet davantage dirigés à des affections/pathologies somatiques (e.g., cancer, diabète...), bien qu'une meilleure prise en compte de la santé mentale pourrait être utile dans le cadre des politiques de prévention des maladies chroniques (4). Tandis que la production scientifique en santé mentale a augmenté entre 2013 et 2019, sa part relative a diminué, passant de 5,0 % en 2013 à 4,6 % en raison de la croissance plus rapide dans les autres domaines de recherche en santé (1). La recherche en santé mentale représentait environ 7,0 % des financements de la recherche en santé entre 2015 et 2019 (1).

Cependant, lors de la crise de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), les problèmes de santé mentale sont devenus une préoccupation croissante, tant pour les scientifiques que pour le grand public. En effet, une augmentation de la prévalence des troubles de santé mentale a été observée en France et dans le monde. D'après une méta-analyse incluant plus de 200 pays, dans le monde, la prévalence de la dépression a augmenté de 27,6 % tandis que celle de l'anxiété a augmenté de 25,6 % en 2020 (5). Dans une étude réalisée à partir des dossiers médicaux électroniques de jeunes adultes, résidant principalement aux États-Unis, une augmentation de 15,3 % de l'incidence des troubles du comportement alimentaire (TCA) a également été observée en 2020, en comparaison aux années précédentes (6). Les résultats d'une méta-analyse suggèrent également une augmentation marquée des symptômes d'insomnie, avec une estimation à 53,0 %, liée à la pandémie de COVID-19 (7).

En France, l'évolution de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 a été surveillée grâce à l'enquête CoviPrev menée par Santé Publique France. En janvier 2021, 19,0 % des Français présentaient des symptômes anxieux, 20,0 % des symptômes dépressifs et 67,0 % déclaraient avoir rencontré des problèmes de sommeil au cours des huit derniers jours (8). Pour les TCA, une augmentation conséquente de la prévalence chez les étudiants français au moment de la pandémie a également été observée (9).

1.2.3. Troubles de la santé mentale étudiés dans le cadre de la thèse

Étant donné l'intérêt pour la santé publique, dans ce travail de thèse, nous avons étudié les

troubles de santé mentale correspondant aux critères suivants : 1) présentant une prévalence relativement élevée dans la population générale adulte, 2) associés à un risque relativement accru de mortalité précoce, 3) ayant un potentiel de prévention ou de retardement de la progression, et 4) ayant un caractère chronique. Suivant ces critères et les données disponibles, nous avons alors étudié les troubles suivants :

- Anxiété et troubles anxieux
- Dépression et symptômes dépressifs
- Troubles du sommeil et notamment l'insomnie chronique
- TCA

Dans la suite de ce manuscrit, chacun de ces troubles sera décrit, par leur définition, leur prévalence, leur charge de morbidité ou encore les mesures utilisées en épidémiologie.

1.2.3.1. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux, selon le DSM-5, se caractérisent par une peur et une inquiétude excessive. L'anxiété se distingue de la peur qui consiste en une réponse émotionnelle à une menace imminente réelle ou perçue, tandis que l'anxiété est l'anticipation d'une menace future. Les troubles anxieux sont persistants, généralement pendant au moins une durée de 6 mois, et entraînent des perturbations comportementales. On distingue plusieurs types de troubles anxieux : l'anxiété de séparation, les phobies spécifiques, l'anxiété sociale, les troubles paniques, l'agoraphobie ou encore l'anxiété généralisée. (4).

Les troubles anxieux sont les troubles de santé mentale les plus répandus à l'échelle mondiale, avec une prévalence estimée à 4,0 % en 2019. Cette même année, ils étaient responsables de 1,1 % du nombre de DALYs total, ce qui représente 25 % des DALYs attribuables aux troubles de santé mentale (2). En comparaison à 1990, les troubles anxieux ont progressé de la 34^e à la 24^e cause principale de DALYs (10). En France, ces chiffres sont plus élevés : selon l'étude GBD, 7,0 % de la population présentait des troubles anxieux en 2019. Concernant la charge de morbidité, 2,7 % du nombre de DALYs total en France étaient attribuables aux troubles anxieux, ce qui équivaut à 32,0 % des DALYs dus aux troubles de santé mentale (2). Une méta-analyse regroupant plus de 170 études a estimé la prévalence de l'anxiété sur un an et au cours de la vie ; les résultats montrent que 6,7 % des adultes souffrent d'anxiété au cours d'une année, tandis que 12,9 % sont touchés à un moment donné au cours de leur vie (11). Chez les femmes, cette dernière a été estimée à 18,0

% contre 10,0 % chez les hommes, ce qui est en accord avec le DSM-5, qui énonce que les troubles anxieux touchent deux fois plus les femmes que les hommes (12). Les estimations de la prévalence de l'anxiété varient considérablement entre les études, en raison de l'hétérogénéité méthodologique : les questionnaires, seuils, échantillons. Dans le cadre de ce travail de thèse, l'anxiété sera mesurée par le State-Trait Anxiety Inventory (STAI), questionnaire répandu dans les études épidémiologiques (13). Des détails concernant ce questionnaire seront donnés dans la partie Méthodes.

1.2.3.2. Les troubles dépressifs

Les troubles dépressifs, selon le DSM-5, se caractérisent par une humeur triste, vide ou irritable, accompagnée de modifications somatiques et cognitives qui perturbent significativement les capacités de fonctionnement de l'individu. Ces troubles prennent différentes formes notamment en fonction de leur durée ou chronologie. On distingue les symptômes dépressifs, la dépression majeure, le trouble disruptif, le trouble dépressif caractérisé, le trouble dépressif persistant ou encore le trouble dysphorique prémenstruel (4).

Parmi les troubles de santé mentale, les troubles dépressifs se placent juste derrière les troubles anxieux en terme de prévalence. En 2019, 3,9 % de la population mondiale présentait des troubles dépressifs, selon l'étude GBD (11). En terme de charge de morbidité, ils représentaient 1,8 % du nombre total de DALYs, c'est-à-dire, 35,0 % des DALYs attribuables aux troubles de santé mentale (11). Les troubles dépressifs figuraient déjà parmi les 25 principales causes de DALYs en 1990, se classant alors à la 19^{ème} place. En 2019, leur impact sur la charge de morbidité s'est accentué, les plaçant à la 13^{ème} place (10). En France, l'étude GBD estime que 5 % de la population présentait des troubles dépressifs en 2019. Ils représentaient également 33,0 % des DALYs attribuables aux troubles de santé mentale (11).

Dans une méta-analyse comprenant plus de 90 études, de 30 pays, entre 1994 et 2014, représentant plus d'un million d'adultes, la prévalence de la dépression sur un an est estimée à 7,2 %, et celle sur vie entière à 10,8 % (14). Elle rapporte également une différence significative entre les hommes et les femmes, avec une prévalence ponctuelle estimée à 14,4 % pour les femmes et 11,5 % pour les hommes. De plus, cette étude révèle que les prévalences estimées à l'aide d'outils d'auto-déclaration sont plus élevées que celles obtenues lors d'un examen clinique (17 % contre 8 %) (14). Dans un contexte épidémiologique, les troubles dépressifs sont mesurés grâce aux questionnaires d'auto-déclaration ; parmi les plus fréquemment utilisés dans les études épidémiologiques figurent le *Beck Depression Inventory* (BDI), l'échelle *Center for Epidemiologic*

Studies Depression Scale (CES-D) et le *Patient Health Questionnaire (PHQ)*. Dans le cadre de ce travail de thèse, c'est le CES-D qui sera utilisé pour évaluer les symptômes dépressifs.

1.2.3.3. L'insomnie chronique

L'insomnie chronique se caractérise, selon le DSM-5 et la Classification internationale des troubles de sommeil (ICSD-3), par des difficultés à s'endormir, à maintenir le sommeil ou par des réveils précoces, au moins 3 nuits par semaine, depuis au moins 3 mois, et ayant des répercussions négatives sur la vie quotidienne (e.g., fatigue, troubles de l'attention, de l'humeur) (4,6).

Le DSM-5 et l'ICSD-3 déclarent qu'environ 30,0 % des adultes rapportent des symptômes d'insomnie (pas nécessairement chronique) : elle est le trouble du sommeil le plus fréquent (12,15). Toutefois, 10,0 % des adultes correspondent au diagnostic complet d'insomnie chronique, selon l'ICSD-3, avec une prévalence plus élevée chez les femmes (12,15). En France, selon les résultats du Baromètre de Santé Publique France 2017, 13,0 % des adultes présentait une insomnie chronique, avec une prévalence de 17,0 % chez les femmes et de 9,0 % chez les hommes (16). A notre connaissance, aucune donnée n'est disponible sur la charge de morbidité associée, dans le monde ou en France. Cependant, il a déjà été montré que les personnes atteintes d'insomnie chronique présentent des scores de qualité de vie inférieurs à des personnes ne souffrant pas d'insomnie (17).

1.2.3.4. Les troubles du comportement alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire, ou TCA, selon le DSM-5, se manifestent par des perturbations persistantes de l'alimentation ou du comportement alimentaire, entraînant un mode de consommation pathologique ou une absorption de nourriture délétère pour la santé physique ou le fonctionnement social. Plusieurs types de TCA sont recensés, comprenant l'anorexie mentale, la boulimie, ou l'hyperphagie boulimique (4).

Dans l'étude GBD 2019, seules l'anorexie mentale et la boulimie ont été incluses dans la catégorie TCA, affichant une prévalence mondiale à 0,2 % en 2019 (2). Cependant, dans une étude complémentaire, en 2021, Santomauro et al. ont intégré aux estimations du GBD l'hyperphagie boulimique et d'autres formes de TCA, incluant l'anorexie mentale atypique, ainsi que les formes courtes ou de faible fréquence de boulimie ou d'anorexie (18). D'après cette étude, 0,7 % de la

population mondiale présentait un TCA en 2019. Cette même année, les TCA représentaient 4,6 % des DALYs attribuables aux troubles de santé mentale.

En France, le GBD estime à 0,4 % la prévalence de l'anorexie mentale et de la boulimie en 2019 (2). L'anorexie et la boulimie représentaient alors 3,6 % des DALYs attribuables aux troubles de santé mentale en France.

Dans une revue systématique, la prévalence des TCA au cours de la vie a été estimée à 8,4 % pour les femmes et 2,2 % pour les hommes (19). Cependant, une certaine variabilité des prévalences a été constatée, probablement due à l'évolution des classifications au fil du temps. Par exemple, les TCA décrits dans le DSM-3, DSM-4 et DSM-5 ne sont pas entièrement concordants, ce qui peut compliquer les comparaisons. De plus, cette étude a observé une grande hétérogénéité méthodologique dans les outils d'évaluation utilisés, comme pour l'anxiété, avec plus de 10 outils d'évaluation différents pour évaluer la survenue des TCA dans un contexte épidémiologique. Parmi eux, les questionnaires d'auto-évaluation ayant été utilisés le plus souvent étant le *Sick, Control, One stone, Fat, Food* (SCOFF) et le *Eating Attitudes Test* (EAT) (19). Dans le cadre de ce travail, c'est le SCOFF qui sera utilisé pour évaluer les TCA.

1.3. La multimorbidité

La multimorbidité se définit le plus couramment comme la présence simultanée d'au moins deux pathologies chez un même individu (20). La comorbidité, quant à elle, se réfère habituellement à la présence de pathologies supplémentaires en lien avec une pathologie de « référence » (21). Dans ce document, nous utiliserons le terme « comorbidité » pour désigner la co-existence de deux pathologies chez un même individu, sans spécifier une maladie de « référence ». Historiquement, la plupart des recherches sur la multimorbidité concerne la santé physique des personnes âgées, étant donné la forte prévalence dans cette population. Cependant, cela évolue aujourd'hui, et il est désormais connu que les processus conduisant à la multimorbidité débutent à un âge bien plus jeune (22).

1.3.1. La multimorbidité mentale

Les troubles de santé mentale sont très fréquemment comorbides. En effet, une étude réalisée en 2020 utilisant les données des enquêtes mondiales sur la santé mentale de l'OMS (*WHO Mental Health Surveys*) a révélé qu'après un premier diagnostic de trouble de santé mentale, il existe un risque accru de développer un autre trouble (rapport de risque (RR) médian = 12,1) (23). De plus, bien que ce risque diminue avec le temps, il persiste pendant au moins 15 ans (23).

Il est estimé que 25 à 50 % des personnes souffrant d'un trouble anxieux, selon le type de trouble,

présentent également de l'insomnie (24). De plus, 36,0 % des individus atteints d'insomnie souffrent aussi d'anxiété (25). Certaines comorbidités mentales sont mentionnées dans le DSM-5. Celui-ci mentionne que les personnes présentant une insomnie ont fréquemment un trouble mental comorbide, dont les troubles dépressifs et anxieux (12,26). L'insomnie augmente également le risque de développer des TCA (27).

De plus, une revue narrative a examiné les comorbidités psychiatriques des TCA, identifiant les troubles anxieux comme la comorbidité la plus courante et soulignant une relation étroite entre les TCA et les troubles dépressifs (28). Les TCA sont également associés à un sommeil perturbé (27). Quant à l'anxiété et la dépression, ils sont hautement comorbides : près de deux tiers des individus présentant un trouble dépressif majeur présentent également une anxiété (29).

La multimorbidité influence l'apparition, l'évolution et la gravité des troubles individuels, ayant un impact significatif sur la santé (30). Une enquête nationale représentative menée auprès d'adultes aux États-Unis, the *National Comorbidity Survey Replication* a démontré une corrélation entre le nombre de pathologies mentales chez un même individu et la sévérité des symptômes (31). De plus, la multimorbidité est associée à une qualité de vie diminuée et à une déficience fonctionnelle (32). Enfin, l'effet combiné de deux pathologies sur la santé semble être supérieur à la somme des effets individuels (33). Coste et al. soulignent ainsi l'importance de considérer la multimorbidité au-delà d'un simple décompte des pathologies (33). Cependant, actuellement, les troubles de santé mentale sont largement décrits et traités comme des troubles distincts.

1.3.2. Mesures de la multimorbidité

Dans la littérature, la multimorbidité peut être considérée sous la forme d'un simple décompte du nombre de pathologies que présente un individu ou sous la forme d'un indice pondéré (34). Un simple décompte représente un outil simple à mesurer et à utiliser mais ne reflète pas les effets des différentes combinaisons ou la gravité des pathologies incluses (34). Un des premiers indices de multimorbidité est le *Charlson Comorbidity Index*, un indice qui permet de prédire la mortalité à un an d'un patient, en fonction des affections physiques dont il est atteint (*e.g.* diabète, leucémie, infarctus) (35). Un poids est attribué à chacune de ces pathologies, permettant d'obtenir un score indiquant les chances de survie. Ce type d'indice pondéré est très largement utilisé dans le cadre de la santé physique bien que certains incluent également des troubles de santé mentale, le plus souvent la démence et/ou la dépression, ou un groupe « troubles mentaux » sans précision (36). La plupart des indices existants ont modélisé la mortalité, les hospitalisations ou encore la qualité de vie en tant que critère de jugement et le nombre de pathologies ou médicaments considérés comme variables d'exposition varie entre 6 et 74 (34).

Aujourd'hui, dans la littérature, il n'existe pas d'indice pondéré de multimorbidité incluant

uniquement des troubles de santé mentale. Cependant, des travaux de Kose et al. en cours, auxquels j'ai pu contribuer dans le cadre de ce travail de thèse, ont proposé un indice pondéré de multimorbidité mentale. Celui-ci inclut six troubles de santé mentale (symptômes dépressifs, anxiété, TCA, insomnie chronique, difficultés cognitives, troubles de l'usage de l'alcool), et cherche à prédire au mieux un score d'incapacité, le *WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS)*, en donnant un poids à chaque trouble (37).

Au-delà de ces indices de multimorbidité, un concept introduit par Caspi *et al.* en 2014 a remis en question la vision traditionnelle des troubles de santé mentale comme des troubles distincts en proposant le *p-factor*, ou *facteur p* (38). Celui-ci suggère l'existence d'un facteur général de psychopathologie, une dimension parallèle au facteur g de l'intelligence générale. Selon ces auteurs, les taux de comorbidité élevés observés entre les troubles de santé mentale, comme ceux vus précédemment, suggèrent l'existence d'une structure plus rationnelle de la psychopathologie. De multiples troubles partagent les mêmes facteurs de risque, biomarqueurs et répondent aux mêmes thérapies. Ce concept a été motivée par l'idée d'éclairer la compréhension de la structure des troubles mentaux, faciliter la recherche ainsi que les traitements (38). En effet, comme déjà évoqué, dans la recherche, la plupart des études sur les troubles de santé mentale se concentre sur un seul trouble, malgré les comorbidités existantes. De plus, les services de santé, les formations médicales sont très peu adaptés à la prise en charge des comorbidités, ce qui implique des coûts très élevés sur le système de santé (39).

1.3.3. Mécanismes partagés entre les troubles de santé mentale

Les troubles de santé mentale partagent des mécanismes biologiques, cognitifs et comportementaux, qui peuvent expliquer leur forte comorbidité. Sur le plan biologique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), qui est le système complexe impliqué dans la régulation des réponses au stress, joue un rôle important. En effet, dans le cadre de troubles de santé mentale, une hyperactivation de cet axe est fréquemment observée, entraînant une augmentation de la production de cortisol, aussi appelé « l'hormone du stress » (40–42). Parallèlement, d'autres mécanismes biologiques, tels que l'élévation des marqueurs inflammatoires, comme l'interleukine-6, la protéine C-réactive et les cytokines pro-inflammatoires (43,44), le déséquilibre des neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, ou encore l'activation du système sympatho-surrénalien (40) sont fréquemment observés.

De plus, des habitudes de vie comme la sédentarité, le manque d'activité physique, le tabagisme ou une alimentation déséquilibrée peuvent non seulement aggraver les troubles existants, mais aussi favoriser le développement de nouveaux troubles, mentaux ou physiques (1).

2. Impact des troubles de santé mentale sur la morbidité somatique

Comme mentionné précédemment, les troubles de santé mentale constituent une part significative de la charge globale de morbidité, comme en témoigne la proportion de DALYs dont ils sont responsables. De plus, les personnes souffrant de troubles mentaux sévères ont une espérance de vie réduite de 10 à 20 ans en comparaison à la population générale (45). Cette mortalité prématurée est souvent attribuée à des maladies physiques non transmissibles qui n'ont pas été correctement diagnostiquées ou traitées (45). En effet, les troubles de la santé mentale et les maladies cardiovasculaires ou le diabète sont fortement comorbides. Les personnes souffrant de troubles de santé mentale s'avèrent être en moins bonne condition physique que ceux sans troubles de santé mentale, notamment du point de vue de l'obésité et du diabète (46). En s'intéressant davantage à cette comorbidité, il serait possible de réduire la mortalité prématurée et l'invalidité (47). Nous nous intéressons dans cette partie aux relations entre troubles de santé mentale, obésité et diabète de type 2 (DT2), en commençant par une description de ces pathologies.

2.1. L'obésité

2.1.1. Définition

L'obésité est une maladie complexe définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé (30).

Cette accumulation excessive de masse grasseuse résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique, soit la différence entre les apports alimentaires (*i.e.* ce qui est ingéré) et la dépense énergétique (*i.e.* ce qui est consommé par l'organisme). La balance énergétique est elle-même influencée par de multiples déterminants, qu'on peut distinguer en facteurs individuels (e.g. génétiques, sexe, âge), environnementaux et comportementaux. Le déséquilibre de cette balance entraîne un stockage de l'énergie excédentaire dans les cellules du tissu adipeux, les adipocytes. En réponse, ces cellules s'hypertrophient et/ou se multiplient (hyperplasie), entraînant une augmentation de la masse grasseuse, puis l'apparition de l'obésité si le déséquilibre est maintenu sur une durée suffisante (**Figure 2**). L'obésité est reconnue comme une véritable maladie, par l'OMS et au travers de la CIM, dans laquelle l'obésité y est décrite comme une condition distincte (48).

d'obésité sont souvent victimes de préjugés liés au poids et de stigmatisation, ce qui peut entraîner des conséquences sociales, économiques, et sanitaires (53,54).

En plus de la prévalence élevée et de l'impact sur la mortalité, l'obésité représente une charge économique importante. Cette charge économique peut être décomposée en coûts directs et indirects. Les coûts directs représentent environ un tiers des coûts totaux et comprennent principalement les frais de soins médicaux. Les frais indirects, quant à eux, représentent la majorité des coûts totaux et comprennent les frais associés à la mortalité prématurée et à la perte de productivité, par l'absentéisme (*i.e.* jours de travail manqués) et le présentéisme (*i.e.* perte de productivité au travail) (55). Une étude publiée en 2022, incluant 161 pays, a estimé que le coût économique du surpoids et de l'obésité en 2019 s'élevait à près de deux mille milliards de dollars soit en moyenne 2,2 % du Produit Intérieur Brut (PIB). De plus, si les tendances actuelles se maintiennent, cette proportion pourrait atteindre 3,3 % d'ici 2060 (55).

Un schéma bilan de cette partie est présenté en **Figure 3**.

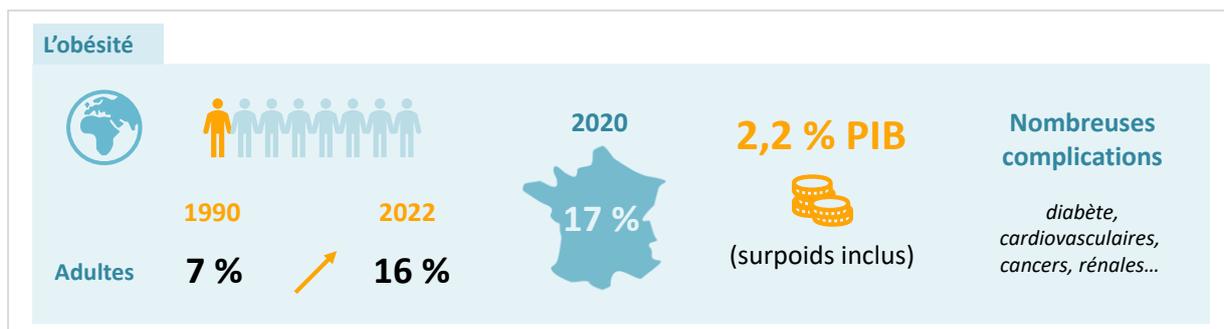


Figure 3. Épidémiologie descriptive de l'obésité (49,50,53,55)

2.1.3. Facteurs de risque d'obésité

L'environnement moderne, actuel, a été décrit comme « obésogène » dans les années 1990 (54). Par ce terme, on décrit l'effet combiné des facteurs socio-démographiques, comportementaux, économiques, et environnementaux influençant l'équilibre entre l'apport alimentaire et la dépense énergétique. Certains de ces facteurs sont non modifiables, comme la prédisposition génétique à la prise de poids, le sexe ou l'âge. En revanche, d'autres sont modifiables et favorisent une balance énergétique positive. L'apport alimentaire peut être caractérisé par la densité énergétique. Les régimes à haute densité énergétique, riches en graisses et en énergie, pauvres en fruits et légumes peuvent induire une prise de poids (56). Ces caractéristiques correspondent également aux aliments ultra-transformés, qui sont des aliments prêts à consommer de plus en plus disponibles, occupant une part importante de l'offre agroalimentaire, et précédemment associés au surpoids et à l'obésité (57,58). De la même façon, l'inactivité physique et la sédentarité, favorisent également un déséquilibre de la balance énergétique et donc la prise de poids (54). Ces

comportements sont promus par l'environnement bâti (tous objets, espaces et bâtiments créés et modifiés par l'homme), qui sont contraires aux environnements naturels qui offrent des possibilités différentes d'activité physique en plein air (54). D'autres facteurs, notamment psychologiques, tel que la capacité à gérer le stress, jouent également un rôle important, qui sera détaillé plus tard. De plus, la prise de certains médicaments, comme des contraceptifs oraux ou antidépresseurs, peuvent avoir un impact sur les comportements alimentaires et la prise de poids (54).

2.1.4. Mesures de l'obésité

L'OMS a établi une classification à partir d'un indice basé sur une simple fonction de la masse et de la taille au carré : c'est l'Indice de Masse Corporelle (IMC), s'exprimant en kg/m^2 (52). A partir de cette classification, l'obésité est définie comme correspondant à un IMC supérieur ou égal à 30 (**Tableau 1**).

Tableau 1. Classification de l'IMC chez l'adulte, selon l'OMS

IMC	Classification
$< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$	Maigre
$\geq 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$	Poids normal
$\geq 25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$	Surpoids
$\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Obésité

L'obésité est alors majoritairement mesurée à l'aide de l'IMC en épidémiologie, qui grâce à sa formule, constitue un outil simple et peu coûteux. En effet, il est facile à calculer à partir de données auto-déclarées, il n'est donc pas nécessaire d'avoir un cadre clinique. Il est très utile pour les grands échantillons et utilisé dans les deux sexes. Aussi, son utilisation facilite la comparaison entre les études et entre les pays. De plus, des corrélations ont été établies entre l'IMC et la graisse corporelle totale et l'adiposité abdominale (54). Cependant, il est important de prendre en compte ses limites et de mentionner les autres indicateurs disponibles.

D'autres méthodes existent pour évaluer plus précisément l'accumulation de graisse abdominale, telles que le rapport taille-hanches (qui compare la circonférence de la taille à celles des hanches) et le simple tour de taille. Ces mesures principalement disponibles dans un contexte clinique, qui montrent une forte corrélation avec l'IMC, produisent des résultats similaires en termes de prédiction de la mortalité. Bien qu'ils soient très liés, ces différents indicateurs reflètent des aspects distincts de l'obésité. De plus, d'autres mesures existent, davantage utilisées dans un contexte clinique. On peut citer l'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA), l'impédance bioélectrique ou encore la mesure de l'épaisseur du pli cutané (52).

2.2. Le diabète de type 2

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par un excès de glucose dans le sang (hyperglycémie), se produisant lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, hormone régulant la glycémie, soit lorsque l'organisme ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (30).

Il existe plusieurs types de diabète dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 (DT1) et le DT2. Le DT1 est une maladie auto-immune se caractérisant par une production insuffisante voire nulle d'insuline, produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas (59). Le DT2, quant à lui, résulte d'une utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme (59). Il représente plus de 90 % des cas de diabète dans le monde (60). Contrairement au DT1, il est potentiellement évitable. Chez une personne en bonne santé, les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas produisent de l'insuline, permettant au glucose d'être transformé en énergie et stocké par l'organisme au niveau cellulaire. Cependant, des facteurs individuels, environnementaux et comportementaux, via le surpoids et l'obésité, peuvent mener à une résistance des cellules à l'insuline : l'insulinorésistance. En réponse à ce mécanisme, le pancréas augmente sa production d'insuline (hyperinsulinisme) pour maintenir une glycémie normale. Toutefois, après plusieurs années, le pancréas finit par s'épuiser et ne parvient plus à produire suffisamment d'insuline pour réguler efficacement le taux de glucose dans le sang : c'est le DT2. Cette dérégulation entraîne une hyperglycémie (**Figure 4**) (61).

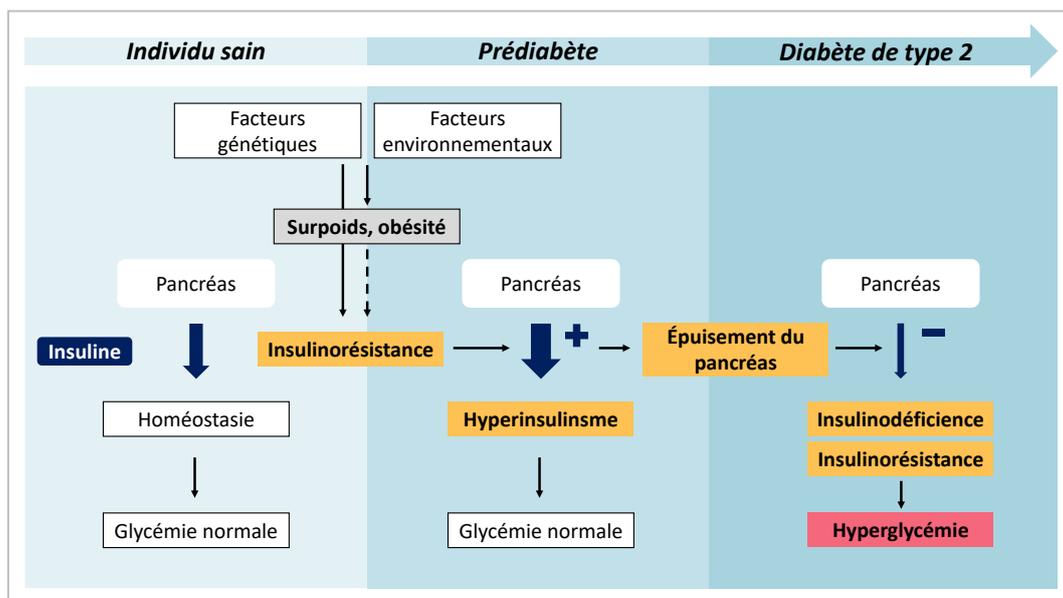


Figure 4. Développement du diabète de type 2, adapté de l'Assurance Maladie (61)

Le diagnostic de diabète s'effectue selon les critères proposés par l'OMS en 2006 (62):

- Une glycémie $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L) après un jeûne de 8 heures, à 2 reprises
- La présence de symptômes de diabète + glycémie ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L), à n'importe quel moment de la journée
- Une glycémie ≥ 2 g/L 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose

L'hyperglycémie caractéristique du DT2 reste longtemps asymptomatique. Les symptômes légers qui peuvent apparaître incluent une soif intense, une polyurie, une fatigue ou une perte de poids involontaire (63). Cependant, cette condition peut entraîner des complications notables, telles que des complications microangiopathiques : néphropathiques, rétinopathiques, neuropathiques ; ou des complications macroangiopathiques : cardio-neurovasculaire et artériopathie des membres inférieurs (59). Ces complications peuvent alors engendrer des handicaps, voire des décès prématurés.

2.2.1. Prévalence du DT2 et impact sur la mortalité

Le diabète fait partie des 4 maladies chroniques étant considérées comme des priorités mondiales, notamment en raison de leur impact sur la mortalité, avec les maladies cardiovasculaires, les cancers et les affections respiratoires chroniques (59). En 2021, on estime à 1,6 millions le nombre de morts attribuables au DT2 (2). Il est important de souligner également le fait que plus de 40,0 % d'entre elles surviennent avant l'âge de 70 ans (2,59). Le diabète représentait ainsi la 14^{ème} cause de décès dans le monde en 1990, contre la 8^{ème} en 2019 (**Figure 5**). On observe ainsi une hausse du taux de mortalité liée au diabète, ce qui a affecté l'espérance de vie, malgré les avancées réalisées dans la lutte contre les maladies infectieuses (64).

L'étude GBD fournit des estimations de la prévalence en distinguant le DT1 et le DT2. A l'échelle mondiale, la prévalence du DT2 était estimée à 6,6 % en 2021, contre 2,5 % en 1990, reflétant une augmentation considérable. Si l'on se concentre uniquement sur la population adulte, cela signifie qu'une personne sur dix était atteinte de DT2 en 2021 (2). Cette augmentation est également observée en France, progressant de 2,3 % en 1990 à 5,4 % en 2021, toujours selon l'étude GBD. Sans distinction du type de diabète, selon Santé Publique France, en 2022, plus de 5,6 % de la population était traitée médicalement pour un diabète. Cependant, le DT2 est généralement sous-diagnostiqué en France et dans le monde : on estime que plus de 20,0 % des cas ne seraient pas détectés (59,65) (**Figure 6**).

CAUSES PRINCIPALES DE DÉCÈS 1990			CAUSES PRINCIPALES DE DÉCÈS 2019		
		Taux de mortalité ¹			Taux de mortalité ¹
1	Maladie cardiaque ischémique	159	1	Maladie cardiaque ischémique	111
2	AVC	144	2	AVC	89
3	BPCO	72	3	BPCO	46
4	Infections des voies respiratoires	62	4	Infections des voies respiratoires	35
5	Maladies diarrhéiques	60	5	Troubles néonataux	31
6	Troubles néonataux	46	6	Alzheimer et autres démences	25
7	Tuberculose	40	7	Cancer du poumon	24
8	Cancer du poumon	28	8	DIABETE	20
9	Alzheimer et autres démences	25	9	Maladie rénale chronique	19
10	Cirrhose	24	10	Maladies diarrhéiques	17
11	Cancer de l'estomac	22	11	Cirrhose	17
12	Accidents de la route	22	12	Maladie cardiaque hypertensive	17
13	Maladie cardiaque hypertensive	21	13	Accidents de la route	15
14	DIABETE	18	14	Tuberculose	15
15	Cancer colorectal	16	15	Cancer colorectal	13

¹Taux de mortalité standardisé sur l'âge, pour 100 000

Figure 5. Causes principales de décès dans le monde, adapté de Naghavi et al. 2024 (64)

Au-delà de l'impact direct de la maladie sur l'état de santé et la qualité de vie, le diabète entraîne un coût considérable pour la société, impactant aussi bien les personnes atteintes de DT2 que leurs familles, les pays et leurs systèmes de santé (60). La Fédération Internationale du Diabète évalue les dépenses de santé liées au diabète dans le monde à 966 milliards de dollars et prévoit qu'elles dépasseront les mille milliards de dollars d'ici 2030 (60).

Ces chiffres alarmants justifient pourquoi le diabète est considéré comme une priorité de santé publique aujourd'hui (59). Cependant, comme évoqué plus haut, le DT2 et ses complications pourraient être évités. En effet, un certain nombre de facteurs de risque modifiables sont déjà été identifiés. Un schéma bilan de cette partie est présenté en **Figure 6**.



Figure 6. Epidémiologie descriptive du diabète de type 2 (2,59,65)

2.2.2. Facteurs de risque du DT2

Un ensemble de facteurs influencent l'apparition du DT2, pouvant être classés en fonction de leur caractère plus ou moins modifiable. Certains sont individuels et non modifiables : c'est le cas de l'hérédité par exemple. En effet, avoir des antécédents familiaux de diabète augmente le risque de développer un DT2 (66) ; l'âge avancé est également un facteur de risque (59). De plus, les femmes ayant souffert de diabète gestationnel présentent un risque de DT2 multiplié par 7 (67).

En revanche, il existe des facteurs modifiables, environnementaux ou comportementaux, qui offrent ainsi des possibilités d'intervention. Le surpoids et surtout l'obésité représentent les premiers facteurs de risque de DT2. En effet, le risque relatif de développer un DT2 est multiplié par 7 chez les personnes en situation d'obésité (68). Les données de l'étude GBD de 2019 révèlent qu'un IMC élevé représente un facteur de risque métabolique responsable de 45,0 % des décès imputables au DT2 (2). Toujours selon cette étude, une alimentation déséquilibrée, un faible niveau d'activité physique, la sédentarité et la consommation de tabac font partie des facteurs comportementaux représentant 39,0 % (< 600 000 cas) des décès imputables au DT2 en 2019 (2). Concernant l'alimentation, certaines consommations de groupes alimentaires ont également été associées à un surrisque. C'est le cas de la consommation de viande rouge, transformée ou non, ou la consommation de boissons sucrées (69,70). Les marqueurs cliniques tels qu'une tension artérielle élevée ou la dyslipidémie représentent également des facteurs de risque significatifs (71). Par ailleurs, d'autres facteurs de risque ont été identifiés dans la littérature, comme la dépression, le stress, ou les troubles du sommeil. Ces derniers seront davantage développés dans la suite.

3. Les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque d'obésité et de DT2 dans la littérature

Dans cette partie, nous allons décrire l'état des connaissances sur le rôle des troubles de santé mentale en tant que potentiels facteurs de risque d'obésité et de DT2.

3.1. Les troubles mentaux en tant que facteurs de risque d'obésité

Cette partie a pour but de donner un aperçu global de la littérature existante sur les troubles de santé mentale d'intérêt dans cette thèse en tant que facteurs de risque d'obésité. Il a été observé que la dépression et les troubles du sommeil ont plus largement été étudiés, tandis que les TCA et l'anxiété ont fait l'objet de moins d'études en lien avec l'obésité.

Concernant la dépression, plusieurs méta-analyses d'études prospectives ont été menées, et leurs résultats convergent pour montrer une association positive avec le risque d'obésité incidente. Ces méta-analyses estiment le risque entre 1,37 [1,17-1,48] et 1,58 [1,33-1,87] (72–74).

Au sujet des troubles du sommeil, de nombreuses études épidémiologiques ont exploré la durée et la qualité du sommeil, sujet qui a été largement abordé dans diverses revues qualitatives (75–79). En outre, de multiples méta-analyses ont examiné l'impact de la durée de sommeil sur l'incidence de l'obésité (80–85). Une courte durée de sommeil a été systématiquement associée à un risque accru de développer une obésité, avec des estimations du risque variant entre 1,18 [1,15-1,26] et 1,55 [1,43-1,68] (80,85). Par ailleurs, la qualité du sommeil a été liée à un risque accru de surpoids et d'obésité dans une méta-analyse portant sur les enfants, adolescents et jeunes adultes, majoritairement basée sur des études transversales (86). Cette association était indépendante de la durée de sommeil (86).

Une méta-analyse publiée en 2021 a examiné l'association entre les symptômes et/ou le diagnostic d'insomnie et l'obésité, en incluant 13 études, principalement transversales. Elle n'a révélé aucune association significative, ce qui a été attribué à l'hétérogénéité méthodologique (87). Parmi les études incluses, seules deux étaient prospectives et elles présentaient des résultats contradictoires : l'une montrait une association positive entre l'insomnie et l'incidence de l'obésité, tandis que l'autre aboutissait à un résultat non significatif (88,89). En revanche, une autre méta-analyse sur l'insomnie et le syndrome métabolique a observé une association positive entre l'insomnie et l'obésité abdominale, s'appuyant sur cinq études, dont quatre transversales (90). Les études prospectives portant sur l'insomnie chronique et l'obésité en population générale restent rares dans la littérature.

Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'impact de l'anxiété sur l'obésité chez les adultes.

Une étude prospective incluant plus de 500 000 patients en soins psychiatriques a observé une association positive entre l'anxiété et l'incidence de l'obésité, indépendamment de l'utilisation d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs (*Hazard Ratio* (HR) = 1,14 [1,11-1,18]) (91). Cependant, une méta-analyse regroupant sept études transversales, qui évaluait les liens entre l'anxiété et les composantes du syndrome métabolique, n'a pas montré d'association significative entre l'anxiété et l'obésité abdominale : *Odds Ratio* (OR) = 1,02 [0,94-1,11] (92).

Enfin, en ce qui concerne les TCA dans la littérature, on peut trouver des chiffres de prévalence de l'obésité chez les individus souffrant de TCA, mais peu d'études prospectives à notre connaissance. Par exemple, une étude de Kessler et al. publiée en 2013 s'appuyant sur les données des enquêtes mondiales sur la santé mentale de l'OMS, incluait plus de 24 000 participants (93). Dans cette étude, 33 % des participants ayant reçu un diagnostic d'hyperphagie boulimique au cours de leur vie étaient en situation d'obésité. De même, parmi ceux ayant un diagnostic de boulimie, 36 % étaient en situation d'obésité. Ces proportions augmentent respectivement à 38 % et 42 % lorsque l'on se concentre sur les participants ayant reçu ces diagnostics au cours des douze derniers mois (93). Une étude prospective portant sur plus de 13 000 participants a observé une association positive entre l'hyperphagie boulimique et le syndrome métabolique (94). L'hyperphagie boulimique a également été associée au tour de taille élevé, qui représente une composante du syndrome métabolique. Toutefois, cette association n'était plus significative après ajustement pour l'IMC à baseline (94).

3.2. Les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque de DT2

Dans le cadre de cette thèse, une synthèse exhaustive des études ayant exploré la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil et les TCA (variables d'exposition) comme facteurs de risque de DT2 (critère de jugement) a été réalisée, en privilégiant les méta-analyses et revues systématiques des études longitudinales. De plus, une observation des outils de mesure des troubles de santé mentale a également été menée.

Dans cette partie, nous détaillerons les associations observées entre chaque trouble de santé mentale d'intérêt et le DT2, ainsi que les outils utilisés. Le détail de chaque étude mentionnée est présenté dans le **Tableau 2**. Un schéma récapitulatif des associations observées et des niveaux de preuve correspondants est présenté en **Figure 7**.

3.2.1. La dépression en tant que facteur de risque de DT2

La dépression est le trouble de santé mentale le plus étudié en relation avec le DT2. A notre connaissance, au moins sept méta-analyses publiées entre 2008 et 2020 ont examiné cette association. Ces méta-analyses ont toutes montré une association positive significative entre la

dépression/les symptômes dépressifs et le risque de DT2, avec des estimations de risque allant de 1,18 [1,12-1,24] à 1,60 [1,37-1,88] (95-101).

La plupart des études incluses dans les méta-analyses ont recours à différents questionnaires auto-rapportés, le CES-D étant le plus fréquemment utilisé. Plusieurs versions du CES-D ont été utilisées, incluant les formes à 20, 10 et 8 items, ainsi que différents seuils pour déterminer la présence de symptômes dépressifs. En effet, l'un des points critiques du CES-D est le manque de consensus sur le seuil à appliquer pour identifier les symptômes dépressifs (102). Il a également été critiqué pour ne pas différencier clairement l'anxiété de la dépression. Cependant, il s'agit de l'échelle la plus adaptée pour une population générale, contrairement à d'autres outils tels que le BDI (103). Une méta-analyse a conclu que la précision du CES-D était acceptable pour une utilisation en tant qu'outil de dépistage de première intention (104). Malgré l'hétérogénéité des outils utilisés, les résultats sont cohérents. On observe que la dépression est de plus en plus souvent mentionnée parmi les facteurs de risque du DT2.

3.2.2. L'anxiété en tant que facteur de risque de DT2

Bien que l'anxiété soit le trouble de santé mentale le plus fréquent, seules 2 méta-analyses concernant l'association entre l'anxiété ou les troubles anxieux et le risque de développer un DT2 ont été identifiées. Ces méta-analyses, publiées en 2018 et 2022, incluaient différents types d'anxiété et ont révélé des associations significatives avec des estimations de risque de 1,19 [1,13-1,26] et 1,47 [1,23-1,75] (105,106). Dans ces études, l'anxiété a principalement été évaluée à l'aide de questionnaires ou d'échelles auto-rapportées, des entretiens ou des données de santé. Divers outils ont été utilisés pour mesurer les symptômes d'anxiété, tels que le STAI (13), le questionnaire *General Anxiety Disorder-7* ou le *Beck Anxiety Inventory*.

3.2.3. L'insomnie en tant que facteur de risque de DT2

Le sommeil a plutôt été étudié sous l'angle de la durée de sommeil et des troubles du sommeil, contrairement à l'insomnie chronique qui a rarement été étudiée en relation avec le DT2 à notre connaissance. Nous avons identifié 2 méta-analyses, publiées en 2010 et 2016. Ces études ont synthétisé des résultats traitant de différents symptômes de troubles du sommeil : courte durée de sommeil, longue durée de sommeil, difficultés à initier le sommeil ou difficultés à maintenir le sommeil. Pour chacun de ces symptômes, une association positive significative avec le DT2 a été observée, avec des estimations du risque allant de 1,05 [1,01-1,09] pour une durée de sommeil de 6 heures à 1,74 [1,30-2,34] pour des difficultés à maintenir le sommeil (107,108). En ce qui concerne les outils utilisés, les durées de sommeil ont systématiquement été auto-rapportées par les participants, à l'aide d'une seule question, dans un questionnaire auto-rapporté ou lors d'un

entretien. Pour les difficultés d'initiation ou de maintien du sommeil, des questionnaires auto-rapportés ont également majoritairement été utilisés. Ces questionnaires étaient souvent spécifiques à chaque étude, sans échelle validée. Alors que le questionnaire d'auto-évaluation de la qualité de sommeil le plus utilisé est le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (109), aucune des études incluses dans les méta-analyses ne l'a utilisé. L'utilisation de questionnaires spécifiques à chaque cohorte ou étude peut soulever la question de la reproductibilité de ces études, malgré la cohérence des résultats.

L'insomnie, qu'elle soit chronique ou non, a été moins étudiée en relation avec le DT2. Cependant, au moins trois études prospectives ont été identifiées. La première, publiée en 2017, a mis en évidence une association positive entre l'insomnie et le DT2 (110). A l'issue d'un entretien, les participants qui déclaraient avoir au moins un trouble d'endormissement ou de maintien du sommeil une fois par semaine étaient considérés comme présentant des symptômes d'insomnie, sans prise en compte des répercussions sur la vie quotidienne. Le risque de développer un DT2 a été estimé à 1,34 [1,06-1,70] par régression logistique (110). Toutefois, cette association s'est trouvée diminuée lorsque les troubles psychiatriques en tant que facteurs de confusion ont été pris en compte et lorsque le risque était évalué par des modèles structuraux marginaux (110). LeBlanc et al. ont observé un risque similaire, à savoir 1,28 [1,24-1,33], dans un vaste échantillon de participants présentant un pré-diabète, chez ceux ayant reçu un diagnostic d'insomnie (111). Enfin, dans une étude prospective réalisée en population générale, les participants diagnostiqués avec de l'insomnie présentaient un risque accru de développer un DT2, de 1,16 [1,10-1,19], cette estimation étant ajustée en fonction des comorbidités mentales (112).

3.2.4. Les TCA en tant que facteurs de risque de DT2

Concernant les TCA en tant que facteurs de risque pour le DT2, une méta-analyse publiée en 2017 a synthétisé les connaissances disponibles. Elle présente des estimations de risque différentes selon qu'il s'agisse d'études de cohorte ou d'études transversales, et selon le type de TCA : anorexie mentale, hyperphagie boulimique et boulimie nerveuse. Cette dernière a été associée à un risque plus élevé de développer un DT2. L'hyperphagie boulimique a également montré une association significative avec un risque accru de DT2 dans les études transversales, bien que les résultats soient plus contrastés pour les études prospectives. En revanche, l'anorexie mentale semble être liée à un moindre risque de développer un DT2, bien que les résultats ne soient pas tous concordants (113). On constate alors que les connaissances dans la littérature concernant les TCA en tant que facteurs de risque sont limitées.

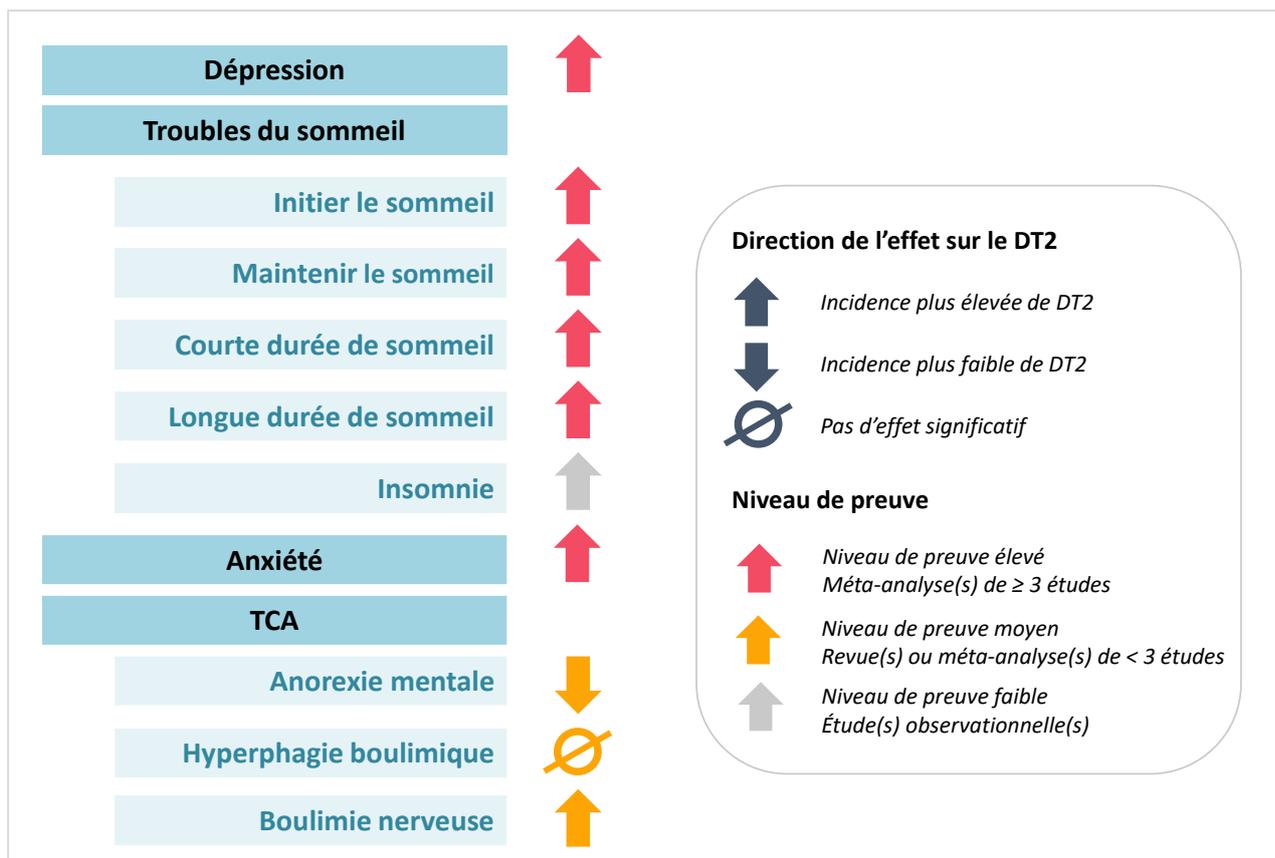


Figure 7. Récapitulatif des associations observées entre les troubles de santé mentale d'intérêt dans cette thèse et le DT2, et les niveaux de preuves correspondants

Tableau 2. Synthèse des études épidémiologiques sur les troubles de santé mentale d'intérêt et le risque de DT2

Trouble étudié	Estimation du risque	IC à 95 %	Source	Nombre d'études incluses	Mesures du trouble de santé mentale
TROUBLES DEPRESSIFS					
Dépression	RR : 1,60	[1,37-1,88]	Méta-analyse (Mezuk et al. 2008)	13 (P)	10 échelles de symptômes 1 auto-évaluation: "Do you feel depressed?" 1 entretien 1 diagnostic
Dépression	RR : 1,41	[1,13-1,76]	Méta-analyse (Hasan et al. 2013)	9 (P)	7 échelles de symptômes 1 auto-évaluation: "Do you feel depressed?" 1 entretien
	HR : 1,24	[1,05-1,47]		6 (P)	4 échelles de symptômes 1 entretien 1 diagnostic
Dépression	RR : 1,38	[1,23-1,55]	Méta-analyse (Rotella et al. 2013)	18 (16 P, 2 T)	11 échelles de symptômes 3 prise d'antidépresseurs 3 entretiens 1 diagnostic
Dépression	RR : 1,32	[1,18-1,47]	Méta-analyse (Yu et al. 2015)	20 (15 P, 3 T, 2 CT)	15 échelles de symptômes 2 prise d'antidépresseurs 1 entretien 2 diagnostics
Dépression	RR : 1,26	[1,13-1,39]	Méta-analyse (Knol et al. 2006)	9 (P)	7 échelles de symptômes 1 entretien 1 diagnostic
Dépression	RR : 1,25	[1,02-1,48]	Méta-analyse (Cosgrove et al. 2008)	3 (P)	3 échelles de symptômes
Dépression	RR : 1,18	[1,12-1,24]	Méta-analyse (Graham et al. 2020)	21 (P)	14 échelles de symptômes 1 auto-évaluation 4 prise d'antidépresseurs 1 entretien 1 diagnostic

TROUBLES DU SOMMEIL					
Courte durée de sommeil	RR : 1,28	[1,03-1,60]	Méta-analyse (Cappucio et al. 2010)	7 (P)	1 échelle de symptômes 6 questions unique sur la durée du sommeil
Sommeil ≤ 5h/j	RR : 1,45	[1,27-1,65]	Méta-analyse (Anothaisintaiwee et al. 2016)	9 (P)	9 questions unique sur la durée du sommeil
Sommeil 6h/j	RR : 1,05	[1,01-1,09]	Méta-analyse (Anothaisintaiwee et al. 2016)	9 (P)	9 questions unique sur la durée du sommeil
Sommeil ≥ 9h/j	RR : 1,41	[1,18-1,68]	Méta-analyse (Anothaisintaiwee et al. 2016)	9 (P)	9 questions unique sur la durée du sommeil
Longue durée de sommeil	RR : 1,48	[1,13-1,96]	Méta-analyse (Cappucio et al. 2010)	6 (P)	1 échelle de symptômes 5 questions unique sur la durée du sommeil
Difficultés à initier le sommeil	RR : 1,58	[1,13-2,21]	Méta-analyse (Cappucio et al. 2010)	5 (P)	1 échelle de symptômes 1 questionnaire standardisé via un entretien 3 autres questionnaires
Difficultés à initier le sommeil	RR : 1,55	[1,21-1,99]	Méta-analyse (Anothaisintaiwee et al. 2016)	6 (P)	3 échelles de symptômes 1 questionnaire standardisé via un entretien 2 autres questionnaires
Difficultés à maintenir le sommeil	RR : 1,74	[1,30-2,34]	Méta-analyse (Anothaisintaiwee et al. 2016)	6 (P)	3 échelles de symptômes 1 questionnaire standardisé via un entretien 2 autres questionnaires
Difficultés à maintenir le sommeil	RR : 1,67	[1,21-1,99]	Méta-analyse (Cappucio et al. 2010)	4 (P)	1 échelles de symptômes 1 questionnaire standardisé via un entretien 2 autres questionnaires
ANXIÉTÉ					
Anxiété	ES : 1,19	[1,13-1,26]	Méta-analyse (Mersha et al. 2022)	9 (7 P, 2 T)	5 échelles de symptômes 2 diagnostics 2 entretiens

Troubles anxieux	OR : 1,47	[1,23-1,75]	Méta-analyse (Smith et al. 2018)	14 (P)	9 échelles de symptômes 2 entretiens 3 diagnostics
TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE					
Hyperphagie boulimique	OR : 3,34	[0,85-13,12]	Méta-analyse (Nieto-Martínez et al. 2017)	2 (P)	2 entretiens
	HR : 3,69	[1,12-12,12]		5 (T)	2 échelles de symptômes 3 entretiens
Anorexie mentale	OR : 0,87	[0,40-1,88]	Méta-analyse (Nieto-Martínez et al. 2017)	2 (T)	2 entretiens
	RR : 0,71	[0,52-0,98]		2 (P)	1 entretien 1 diagnostic
Boulimie	OR : 3,45	[1,92-6,1]	Méta-analyse (Nieto-Martínez et al. 2017)	3 (T)	1 échelle de symptômes 2 entretiens
	RR : 1,7	[1,20-2,50]		1 (P)	1 entretien

CT : cas-témoin ; ES : *Effect Size* ; HR : *Hazard Ratio* ; OR : *Odds Ratio* ; P : prospective ; RR : *Risk Ratio/Relative Risk* ; T : transversal

3.3. Mécanismes sous-jacents des associations entre troubles de santé mentale, obésité et DT2

Comme précédemment évoqué, les troubles de santé mentale partagent des mécanismes biologiques, cognitifs et comportementaux. Certains de ces mécanismes sont avancés pour expliquer les associations observées entre les troubles de santé mentale, l'obésité et le DT2 (Figure 8).

3.3.1. Mécanismes biologiques

Certaines hypothèses mécanistiques du lien entre troubles de santé mentale et développement de l'obésité et du DT2 sont évoquées dans la littérature. Dans un premier temps, l'hyperactivité de l'axe HHS observée dans le cadre des troubles de santé mentale, conduit à une augmentation de la production de cortisol. Cette hormone joue un rôle dans la régulation de la glycémie en stimulant la production de glucose par le foie, augmentant la glycémie, et pouvant conduire à une modification de la répartition des graisses, un dérèglement métabolique, une résistance à l'insuline, ce qui peut contribuer à une prise de poids et au développement de l'obésité ou du DT2 (114,115). En effet, les premières hypothèses reliant les niveaux de cortisol à l'obésité et aux maladies métaboliques s'appuient sur les observations du syndrome de Cushing, caractérisé par une hypercortisolémie, associée à l'obésité, à l'intolérance au glucose et à l'hypertension (114). Il a également été observé que l'axe HHS pouvait affecter les hormones régulatrices de l'appétit (ghréline, leptine), l'addiction à la nourriture et le circuit de récompense des aliments palatables (114). De plus, les marqueurs de l'inflammation augmentés dans le cadre de troubles de santé mentale, comme l'interleukine-6, la protéine C-réactive ou les cytokines pro-inflammatoires, sont eux-mêmes associés au risque de DT2 (116). Enfin, parmi ces hypothèses, l'hyperactivation du système nerveux augmenterait également le risque de DT2 (117).

3.3.2. Mécanismes cognitifs et comportementaux

D'autres mécanismes sont évoqués pour discuter les relations entre troubles de santé mentale, obésité et DT2. Une méta-analyse publiée en 2021 a répertorié les potentiels mécanismes, notamment comportementaux et cognitifs, qui ont été suggérés dans la littérature pour expliquer les relations entre les troubles de santé mentale et le DT2. Parmi les mécanismes comportementaux, on retrouve les mauvaises habitudes alimentaires, l'inactivité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, ou la prise de médicaments (117). Concernant les mécanismes cognitifs, il est mentionné une moindre capacité de réflexion et de concentration, un intérêt et un plaisir diminué ainsi que de la fatigue (117). La plupart de ces mécanismes sont

mentionnés dans les études sur la dépression, étant le trouble le plus étudié en tant que facteur de risque de DT2.

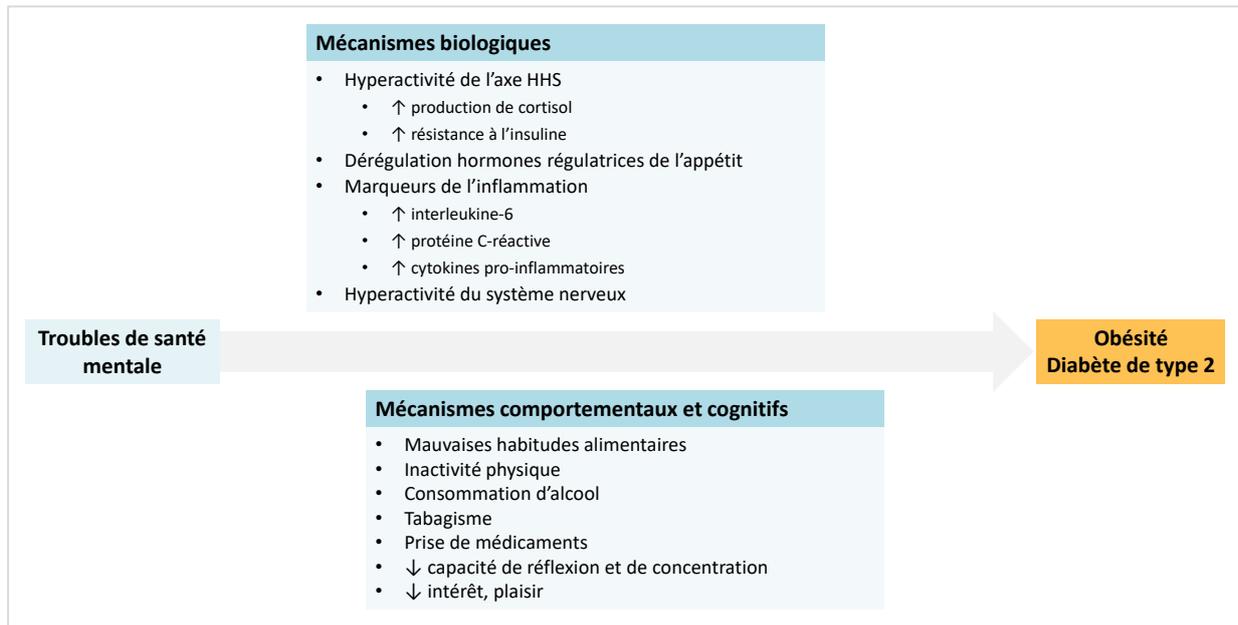


Figure 8. Potentiels mécanismes des associations entre troubles de santé mentale, obésité et diabète de type 2, adapté de Lindekilde et al. 2021 (117)

4. Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse s'inscrit dans le projet ANR Memories, qui repose sur l'hypothèse du rôle de la santé mentale en tant que potentiel déterminant modifiable des pathologies physiques liées à la nutrition. L'objectif global est de participer à la réduction de la morbidité et de la mortalité prématurée parmi les personnes souffrant de troubles de santé mentale, par l'acquisition de nouvelles connaissances permettant de guider la pratique clinique, la prévention primaire et secondaire, la recherche et les politiques de santé publique.

Dans ce travail de thèse, dans une optique de santé publique, nous avons souhaité poursuivre les recherches sur les facteurs de risque modifiables de l'obésité et du DT2 afin de fournir de nouvelles connaissances pour la prévention primaire et secondaire. Étant donné l'importance croissante des troubles de santé mentale en tant qu'enjeu de santé publique, en raison de l'augmentation de leur prévalence, de leur charge de morbidité et de leur forte comorbidité, l'objectif de cette thèse est d'examiner leur rôle en tant que facteurs de risque d'obésité et de DT2, dans une population adulte (**Figure 9**).

- **0. L'objectif préliminaire** de ce travail de thèse était de faire un point sur les connaissances concernant l'obésité et le DT2, dans la cohorte NutriNet-Santé, en élaborant une synthèse de la littérature existante. De plus, une synthèse des connaissances a été réalisée afin d'identifier les pathologies mentales étudiées en lien avec le DT2 ainsi que celles ayant peu ou pas été étudiées en lien avec le DT2, en classant les risques relatifs disponibles. Cette synthèse a précédemment été présentée dans la partie **Introduction**.
- **1.** Suite à cette synthèse, nous avons fait le constat que, contrairement à la dépression, l'anxiété et l'insomnie ont été moins étudiées, malgré une prévalence importante et une comorbidité significative entre ces deux troubles. Ainsi, **le premier objectif** de cette thèse était d'estimer les risques relatifs d'obésité et de DT2 associés à la comorbidité anxiété-insomnie. Pour ce faire, nous avons réalisé deux études prospectives, portant sur l'incidence de l'obésité et celle du DT2. En complément, nous avons mené une étude longitudinale pour analyser l'impact de la comorbidité anxiété-insomnie sur la variation de poids.
- **2. Le second objectif** de cette thèse consistait à analyser la multimorbidité entre les quatre troubles de santé mentale d'intérêt dans ce travail, en développant un indice de multimorbidité capable de prédire le risque de DT2, tout en rapportant les associations observées.

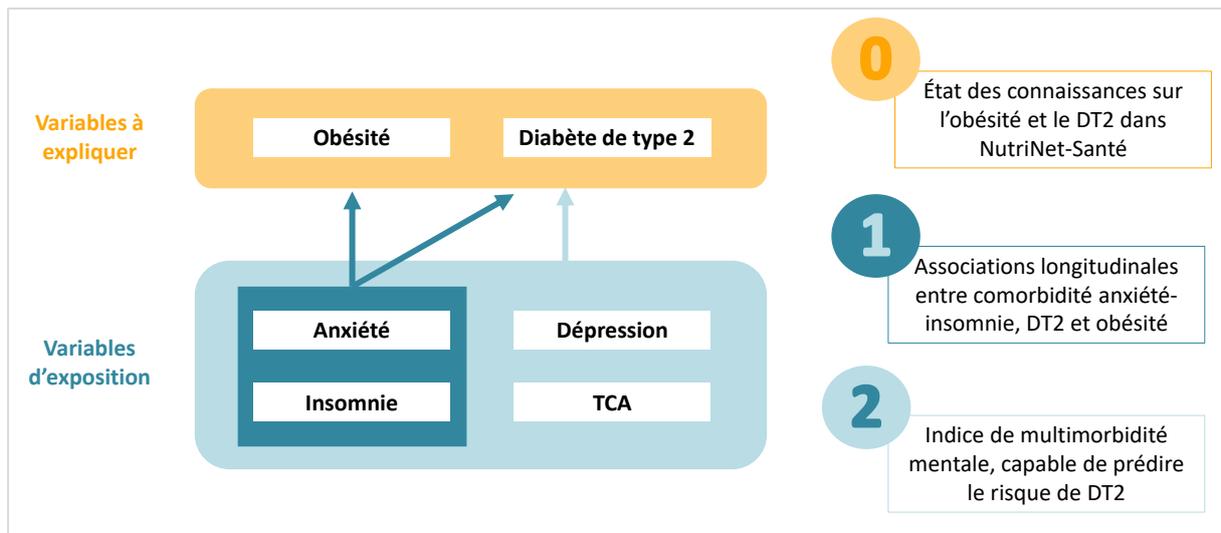


Figure 9. Objectifs du travail de thèse

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. La cohorte NutriNet-Santé

Les travaux de cette thèse s'appuient sur les données de l'étude NutriNet-Santé, gérée par l'Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN). Cette cohorte française, prospective et en ligne, a été lancée en 2009 grâce à d'importantes campagnes multimédias (télévision, radio, journaux, internet). Les participants, des volontaires issus de la population générale, doivent être âgés d'au moins 18 ans (ou 15 ans depuis juin 2019), avoir accès à Internet, être en mesure de suivre un protocole en ligne et maîtriser le français (118). Au 23 septembre 2024, plus de 179 000 participants sont inscrits dans l'étude. A l'inclusion, les participants de la cohorte étaient à 78 % des femmes et l'âge moyen était de 42 ans.

Ses objectifs principaux sont les suivants :

- Étudier les relations entre la nutrition et la santé
- Étudier les déterminants des comportements alimentaires
- Surveiller l'évolution nutritionnelle de la population et évaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique.

L'inscription et le suivi des participants s'effectuent via le site web de l'étude : www.etude-nutrinet-sante.fr. Cette plateforme permet aux NutriNautes de compléter leurs questionnaires à travers une interface web sécurisée et de mettre à jour leurs informations de santé à tout moment. Les questionnaires sont également accessibles sur le site d'information de l'étude NutriNet-Santé : info.etude-nutrinet-sante.fr.

Sur le plan réglementaire, NutriNet-Santé a été approuvée par le comité d'évaluation éthique de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm n° 0000388FWA00005831) ainsi que par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°908450 et n°909216). Les volontaires éligibles donnent leur consentement éclairé électronique avant de s'inscrire. L'étude est enregistrée (n° NCT03335644) sur www.clinicaltrials.gov.

2. La collecte de données

2.1. Données socio-démographiques, mode de vie et alimentaires

Dans l'étude NutriNet-Santé, les participants reçoivent à l'inclusion, puis chaque année ensuite, une série de questionnaires à remplir, portant sur leurs caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie, leurs données anthropométriques, leur activité physique, leurs événements de santé ainsi que leur alimentation (ce dernier étant administré tous les six mois). Des questionnaires supplémentaires sur des thématiques liées à la santé ou à la nutrition sont

également envoyés régulièrement.

Dans le questionnaire sociodémographique, les participants sont amenés à déclarer leur âge, sexe, niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle, statut matrimonial, composition du foyer, ainsi que leur consommation d'alcool et de tabac. Ce questionnaire numérique a été validé en comparaison à sa version papier (119).

Le questionnaire sur l'activité physique s'appuie sur la version française courte de l'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), permettant d'évaluer le niveau d'activité physique et de sédentarité des participants (120).

Le questionnaire sur l'état de santé permet aux participants de déclarer tout évènement de santé antérieur, un diagnostic, une hospitalisation, un examen médical ou un traitement, ainsi que les dates correspondantes. De plus, ils peuvent déclarer spontanément tout nouvel évènement de santé à tout moment via l'interface en ligne sécurisée de l'étude NutriNet-Santé, « mon Espace Santé ». De plus, le croisement avec la base nationale de l'Assurance Maladie, le Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM) permet d'obtenir des informations sur la prise de médicaments. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés aux médicaments susceptibles de favoriser la prise de poids, en se basant sur une liste de >200 médicaments (par exemple, antidépresseurs, corticoïdes, contraceptifs oraux) (121).

Les données alimentaires des participants sont collectées à l'aide d'enregistrements alimentaires de 24 heures, effectués sur trois jours non consécutifs, choisis aléatoirement sur une période de 15 jours, selon un ratio 5:2 entre les jours de semaine et ceux du week-end. Les participants peuvent déclarer chaque aliment, boisson et plat consommé, entre minuit et minuit, en précisant le mode de préparation, la recette, ainsi que le lieu, l'heure et la compagnie. Ils doivent également indiquer la taille et la quantité des portions consommées, à l'aide de photographies validées (122). Cet outil d'auto-déclaration des apports alimentaires a été validé en le comparant à des entretiens réalisés avec des diététiciens et à divers marqueurs de l'état nutritionnel (123-125). Dans le cadre de ce travail, nous utiliserons les données d'apport énergétique moyen (Kcal/jour), du pourcentage d'énergie provenant des glucides et de qualité de l'alimentation, mesurée par le score simplifié du Programme National Nutrition Santé – *Guidelines Score 2* (sPNNS-GS2). Ce score reflète l'adhésion aux recommandations alimentaires françaises (126). La consommation de groupes d'aliments favorables à la santé (par exemple, fruits, légumes, noix) a un impact positif sur le score total, tandis que la consommation d'aliments à consommer avec modération (par exemple, aliments salés, viande rouge) a un impact négatif sur le score total. La fourchette théorique du sPNNS-GS2 est comprise entre -17,0 et +13,5 points, avec un score plus élevé reflétant une meilleure qualité de l'alimentation.

2.2. Mesures des critères de jugement : obésité et DT2

2.2.1. Obésité

Comme évoqué précédemment, à l'inclusion et tous les 6 mois ensuite, les participants de l'étude NutriNet-Santé ont la possibilité de déclarer leur taille et leur poids via un questionnaire anthropométrique en ligne. Ce questionnaire a été comparé et validé par rapport à un questionnaire papier traditionnel (127), ainsi que par rapport à des mesures effectuées par un personnel qualifié lors d'un examen clinique (128).

De ces données, l'IMC a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par la taille en mètres (kg/m^2), puis les catégories ont été attribuées selon les valeurs de référence de l'OMS, soit un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ pour l'obésité (52). Dans nos études impliquant l'obésité, celle-ci a été considérée sans distinction des différents types d'obésité.

2.2.2. Diabète de type 2

Les cas de DT2 sont identifiés notamment grâce au questionnaire relatif aux données de santé proposé aux participants lors de l'inclusion, puis tous les six mois, mais également aux déclarations spontanées via l'interface en ligne sécurisée de l'étude, « mon Espace Santé ».

Par ailleurs, toutes les données déclarées concernant les diagnostics ou les traitements sont croisées avec le SNDS. Cela permet d'obtenir des informations sur les remboursements de traitements prescrits ou d'hospitalisations. Les cas de DT2 ont été identifiés à l'aide du code E11 de la CIM-10 et de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) pour les médicaments liés au DT2. Enfin, les décès liés au DT2 ont été identifiés par couplage avec les données du CépiDC, le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

Les critères de définition des cas de DT2 dans NutriNet-Santé ont été établis par un groupe de travail composé de chercheurs, de médecins endocrinologues et de biostatisticiens. Ces critères précisent qu'une simple déclaration de diabète par le participant est suffisante si elle s'accompagne de la déclaration d'un traitement. En l'absence de traitement déclaré, plusieurs déclarations sont nécessaires pour confirmer le diagnostic. Des détails supplémentaires sur le recensement des cas de DT2 est disponible en **Annexe 1**.

2.3. Mesure des expositions : les troubles de santé mentale

2.3.1. Anxiété trait

L'anxiété a été mesurée à l'aide du questionnaire STAI-T forme Y (13). Cette version Y a été

développée pour ne plus considérer des items plutôt liés à la dépression. Celui-ci mesure l'anxiété trait, soit l'anxiété dans la vie en générale, qui est considérée comme une disposition stable de la personnalité (129). Le STAI-T se compose de 20 items, chacun évalué sur une échelle de Likert à quatre points, allant de 1 à 4, avec un exemple d'items disponibles en **Figure 10**. Le score varie de 20 à 80 points ; un score plus élevé reflétant un plus haut niveau d'anxiété trait. Le seuil de 40 points étant utilisé dans la littérature pour définir une « anxiété trait élevée », c'est celui-ci que nous avons également utilisé dans nos analyses (130,131). Pour simplifier le texte, dans la suite, nous utiliserons le terme « anxiété » pour « anxiété trait élevée ».

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé le STAI-T administré aux participants de l'étude NutriNet-Santé entre 2013 et 2016, dans le cadre d'un questionnaire envoyé 55 mois après l'inclusion. La période d'administration variait alors selon la date d'inclusion de chaque participant dans l'étude NutriNet-Santé (N = 40 809 questionnaires complétés).

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Je manque de confiance en moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'ai des pensées qui me perturbent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figure 10. Exemple d'items du STAI-T

2.3.1. Symptômes dépressifs

Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide du CES-D, qui évalue la fréquence des symptômes dépressifs au cours des sept derniers jours (103). Le CES-D se compose de 20 items, chacun étant noté sur une échelle de fréquence à 6 modalités allant de « jamais » à « en permanence ». Un exemple d'items est présenté en **Figure 11**. Le score total de points varie de 0 à 60 points, avec différents seuils recommandés, notamment en fonction du sexe. Pour les femmes, un seuil de 23 points est préconisé, tandis que pour les hommes, il est de 17 points (102).

Ce questionnaire est administré aux participants de l'étude NutriNet-Santé tous les deux ans. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé les données issues les questionnaires complétés autour de 2014 (N = 46 874 questionnaires complétés en 2013 et N = 37 556 questionnaires complétés en 2015).

	Jamais	Très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment	En permanence
J'ai été contrarié par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="radio"/>					
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="radio"/>					

Figure 11. Exemple d'items du CES-D

2.3.2. Insomnie chronique

L'insomnie chronique a été mesurée au sein d'un questionnaire évaluant les habitudes et caractéristiques du sommeil. L'insomnie chronique a été évaluée à l'aide des critères de l'ICSD-3 (15) et du DSM-5 (12), à savoir : les participants présentant des difficultés d'endormissement, à maintenir le sommeil, des réveils nocturnes ou trop précoces ainsi qu'un sommeil non satisfaisant, au moins trois fois par semaine depuis au moins trois derniers mois et au moins une répercussion négative sur la vie quotidienne (*e.g.* travail, relations avec les autres, humeur) étaient considérés comme susceptibles de présenter une insomnie chronique.

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé les données issues du questionnaire administré aux participants de l'étude NutriNet-Santé entre février et juillet 2014 (N = 41 228 questionnaires complétés).

2.3.3. Troubles du comportement alimentaire

Les TCA ont été évalués à l'aide de l'échelle SCOFF. Elle se compose de cinq items à réponse binaire (oui/non) qui sont disponibles en **Figure 12** (132,133). Deux réponses positives ou plus indiquent une forte susceptibilité de TCA.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons utilisé les données issues du questionnaire administré aux participants de l'étude NutriNet-Santé en juin 2014 (N = 51 073 questionnaires complétés).

Vous faites vous vomir lorsque vous avez une sensation de « trop plein » ?	Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>
Etes-vous inquiet(e) d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?	Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>
Avez-vous récemment perdu plus de 6 kilos en moins de 3 mois ?	Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>
Vous trouvez-vous gros(se) alors même que les autres disent que vous êtes trop mince ?	Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>
Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ?	Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/>

Figure 12. Items de l'échelle SCOFF

2.4. Synthèse de la chronologie de la mesure des variables d'intérêt

Dans cette partie, nous proposons une figure permettant de visualiser et résumer les chronologies de la mesure des variables d'intérêt (critères de jugement et variables d'exposition). Ces données sont présentées en **Figure 13**.

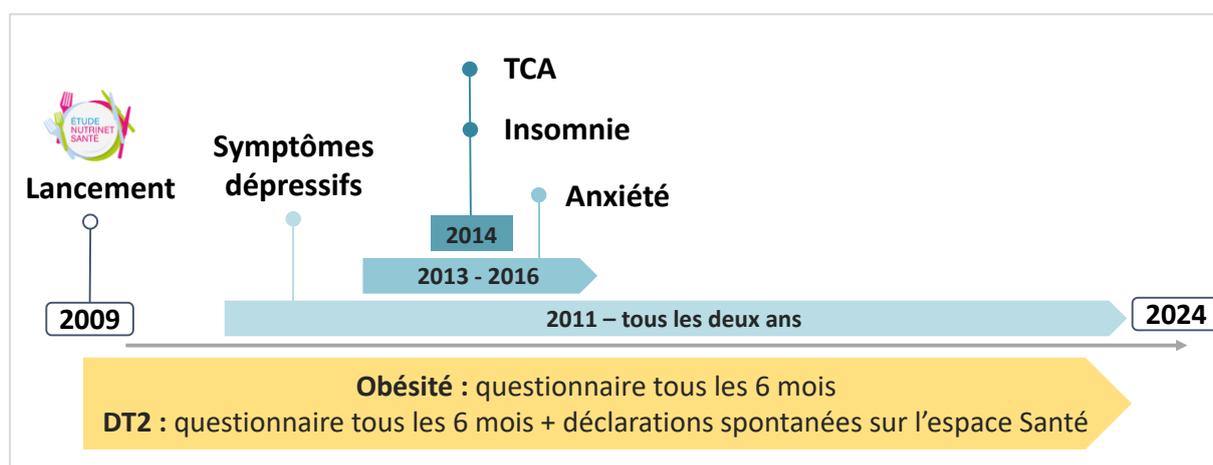


Figure 13. Chronologie de la mesure de nos variables d'intérêt (expositions et critères de jugement) (cohorte NutriNet-Santé, France)

3. Analyses statistiques

3.1. Sélection et description des populations d'étude

Les participants inclus dans nos analyses étaient ceux ayant complété les questionnaires sur les troubles de santé mentale d'intérêt, sans DT2 ni d'obésité à *baseline* (période de mesure de nos variables de santé mentale). D'autres exclusions ont été effectuées en fonction des critères spécifiques à chaque analyse. Les détails concernant la méthodologie statistique propre à chaque

étude seront décrits dans la section Résultats. Les grandes lignes des principales méthodes de modélisation utilisées sont résumées ci-dessous.

3.2. Modélisations utilisées

3.2.1. Modèle de Cox

Dans nos analyses prospectives, nous avons estimé les associations entre les troubles de santé mentale et le risque de DT2 ou d'obésité, en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox (134). Ce modèle est semi-paramétrique et permet d'estimer le risque de survenue d'un évènement (ici, DT2 ou obésité) dû à une exposition (les troubles de santé mentale d'intérêt), tout en prenant en compte le délai entre l'exposition et la survenue de la maladie, ainsi que les facteurs de confusion potentiels. On obtient alors des rapports de risque, HR (*Hazard Ratio*), ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %.

Nous avons utilisé des modèles de Cox tronqués à gauche, pour prendre en compte les entrées retardées, étant donné que les participants ne complètent pas leurs questionnaires aux mêmes dates. Ainsi, les participants ont contribué aux analyses, depuis l'âge auquel ils ont complété le questionnaire d'intérêt jusqu'à leur âge à la fin du suivi (il s'agit du premier évènement parmi : l'âge au moment de la survenue de la maladie étudiée, l'âge au décès, l'âge au dernier questionnaire rempli, ou l'âge à la date d'extraction des données).

Le modèle de Cox comporte deux hypothèses principales à vérifier (135) :

- L'hypothèse des risques proportionnels : le HR de deux participants est indépendant du temps. Nous avons vérifié cette hypothèse graphiquement en utilisant les résidus de Schoenfeld, ainsi qu'à l'aide d'un test statistique.
- L'hypothèse de log-linéarité : la relation entre le logarithme du risque instaté de DT2 ou d'obésité et les différentes covariables doit être linéaire. Nous avons vérifié cette hypothèse en utilisant des fonctions splines.

3.2.2. Partial Least Squares – Cox

La régression des moindres carrés partiels (PLS) est une méthode de réduction de dimensions couplée à un modèle de régression, dont l'objectif est de réduire la dimension des variables d'exposition / prédictrices, X, tout en maximisant la covariance entre X et la variable de réponse Y. Contrairement à l'Analyse en Composantes Principales, qui se concentre uniquement sur la maximisation de la covariance entre les variables X, la PLS prend en compte la variable de réponse Y.

Les composantes issues d'une PLS se caractérisent par :

- Les poids assignés à chaque variable X
- Un score de composante PLS attribué à chaque individu
- Le coefficient de régression du score de composante PLS sur la variable Y

La méthode PLS-Cox applique la méthode PLS aux données de survie, produisant des composantes qui sont des combinaisons linéaires des variables X, intégrant à la fois leur variance et leur association avec la fonction de risque de survie.

Dans nos analyses, l'objectif est de créer des composantes PLS-Cox à partir des prédicteurs X, représentant les troubles de santé mentale d'intérêt, qui permettent de prédire au mieux notre variable réponse Y, à savoir l'incidence du DT2.

3.2.3. Modèles mixtes

En complément des analyses sur l'incidence de l'obésité, nous avons souhaité estimer les variations d'IMC en fonction du temps, à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes, pour mesures répétées. Ce type de modèle est conçu pour inclure des effets fixes (dont la valeur ne varie pas en fonction de la répétition) et des effets aléatoires.

Le temps est calculé comme la différence entre la date d'un questionnaire anthropométrique et la date d'inclusion dans l'étude, en années (*baseline*). Plusieurs paramètres doivent être sélectionnés pour la mise en place d'un modèle mixte. Pour les effets fixes, la structure de covariance utilisée est l'option SP(POW)(temps) de la procédure MIXED du logiciel SAS®. Elle permet de prendre en compte les intervalles irréguliers entre deux remplissages de questionnaires anthropométriques. Pour les effets aléatoires, la structure de covariance a été sélectionnée par minimisation de l'AIC. Selon ce critère, une matrice de covariance non structurée a été sélectionnée.

3.2.4. Autres éléments méthodologiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 4.1.2 (R Fondation, Vienne Autriche) et SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc.). Tous les tests étaient bilatéraux et $p < 0,05$ était considéré comme une preuve de significativité statistique dans les analyses. Divers tests d'interaction ont été réalisés, selon les hypothèses. Pour ces tests, le niveau de significativité adopté était $p < 0,10$.

RÉSULTATS

RÉSULTATS PRÉPARATOIRES

Deux synthèses des contributions à la recherche scientifique de la cohorte NutriNet-Santé ont été réalisées au cours de cette thèse, en tant que résultats préparatoires. Celles-ci portent sur les critères de jugement d'intérêt de la thèse : l'obésité et le DT2.

1. Contribution à la recherche scientifique sur l'obésité de la cohorte NutriNet-Santé

Duquenne P, Kose J, Fezeu L, Baudry J, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Péneau S, Oppert J-M, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA. Déterminants et conséquences de l'obésité – apport de la cohorte française NutriNet-Santé. *Cah Nutr Diététique* 2022;58(2):96-110. doi : 10.1016/j.cnd.2022.08.001

Le texte intégral de l'article est présenté en **Annexe 2**.

1.1. Objectif

L'objectif était de faire une synthèse des résultats issus de l'étude NutriNet-Santé concernant l'obésité, qu'ils aient investigué ses conséquences, ses déterminants ou son rôle modérateur. Cette synthèse permet de déduire l'apport de l'étude NutriNet-Santé à la compréhension de la maladie.

1.2. Méthodes spécifiques à la synthèse

1.2.1. Critères d'inclusion/d'exclusion des articles

Les articles inclus dans cette synthèse sont ceux issus de l'étude NutriNet-Santé, quelle que soit la date de publication, ayant investigué :

- Les conséquences de l'obésité (articles ayant considéré l'obésité comme une variable d'exposition ou variable indépendante)
- Les déterminants de l'obésité (articles ayant considéré l'obésité comme un critère de jugement ou variable dépendante)
- L'obésité en tant que modératrice (ou modificateur d'effet) d'une association donnée, et ayant formulé une hypothèse principale sur l'obésité.

L'objet de notre synthèse est l'obésité, les articles qui traitent du surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²) sans

parler d'obésité, qui modélisent l'IMC en continu, qui considèrent l'obésité seulement comme une variable d'ajustement ou un facteur médiateur, qui présentent l'IMC dans des analyses supplémentaires ou des analyses de sensibilité, les études sur le lien entre la COVID-19 et le statut pondéral ou qui se rapportent à des travaux méthodologiques ou de validation ont été exclus.

1.2.2. Informations extraites

Nous avons extrait à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé les informations suivantes : premier auteur et année de la publication, effectif de l'étude, type d'étude, exposition (déterminant de l'obésité), critère de jugement (conséquence de l'obésité), facteurs d'ajustement et résultats. Sont présentés les résultats principaux complets, correspondant aux modèles entièrement ajustés, et non les modèles bruts ou partiellement ajustés.

1.3. Résultats

Un total de 29 articles a été inclus dans cette synthèse, avec des tailles d'échantillon allant de 6 352 à 110 260 participants (**Figure 14**). Ces articles ont été publiés entre 2013 et 2022. Trois de ces études se sont basées sur les données du sous-échantillon de participants faisant partie de la Biobanque (136–138). Par ailleurs, un article s'est intéressé à un sous-échantillon comprenant les participants âgés de plus de 65 ans (139). Globalement, les échantillons étudiés étaient majoritairement composés de femmes (>70 %) et l'âge moyen varie entre 43 et 55 ans, correspondant à la constitution générale de la cohorte.

Parmi les 29 articles, 7 (24 %) étaient des études longitudinales, dont le temps de suivi moyen allait de 2,8 à 6,0 ans. Dans deux tiers de ces études, l'analyse statistique des associations utilisait des modèles de Cox ; les résultats sont exprimés sous forme de HR. Concernant les études transversales, les deux tiers se basent sur des modèles de régression logistique ; les résultats sont présentés sous forme de OR. Ces modèles étaient systématiquement ajustés sur le sexe, l'âge et le niveau d'études comme indicateur de statut socio-économique. De plus, 3 études ont ajusté sur le suivi d'un régime en vue d'une perte de poids. Les autres ajustements réalisés variaient en fonction des sujets traités et hypothèses.

1.3.1. Les travaux sur les conséquences de l'obésité

Parmi les 29 articles sur l'obésité, 5 articles ont étudié ses conséquences, et ces 5 études sont transversales. Celles-ci ont observé des associations positives avec la somnolence (faire la sieste) (140), la migraine (141), la dyspepsie fonctionnelle (142) et l'insomnie chronique chez les femmes (143).

Une association inverse a été observée entre l'insomnie aiguë chez les hommes (143) et l'obésité. Une étude a porté sur la perception des participants quant à l'étiquetage à l'avant des emballages des produits alimentaires. Celle-ci a montré que les personnes en situation d'obésité avaient une préférence pour les logos de type feux de circulation simplifiés (« *simple traffic lights* ») (144).

1.3.2. Les travaux sur les déterminants de l'obésité

Parmi les 29 articles sur l'obésité, 23 ont étudié ses déterminants.

Sur ces 23 études, 16 (69 %) étaient des études transversales. Ces études portaient notamment sur différents aspects du comportement alimentaire et l'activité physique. Il a été démontré qu'un régime alimentaire favorable à la santé (139), la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique (137,145), l'adhésion au modèle alimentaire français (146), la planification des repas (147), l'alimentation intuitive (148), la pratique de la marche et du vélo (136) ont été inversement associés à l'obésité. En outre, l'alimentation émotionnelle (149) et les préférences pour le gras et le salé (150) ont été associés positivement à l'obésité.

Des facteurs d'origine psychologique tels que l'optimisme (151), la maîtrise (152), le fait de manger en pleine conscience (153), la pratique de techniques psycho-physiques (yoga, tai-chi, etc.) (154) ont été inversement associés à l'obésité, tandis que l'impulsivité (155) a été positivement associée à l'obésité. De plus, différentes motivations déterminants les choix des plats à préparer dans le foyer étaient également associées à l'obésité (156).

Aussi, le fait de vivre dans un quartier défavorisé dans les banlieues de Paris et d'autres grandes villes (157) a été associé positivement à l'obésité.

Les 7 autres études présentaient un schéma prospectif. La consommation d'aliments biologiques (158), l'adéquation aux recommandations nutritionnelles (159), un haut niveau de durabilité de l'alimentation (160), la méthode de préparation des repas (161), la préférence pour les aliments au goût sucré (162) ont été inversement associés à l'obésité.

A l'inverse, la consommation d'aliments ultra-transformés (58) et la préférence pour les produits gras (162) ont été associés positivement à l'obésité.

1.3.3. Les travaux sur l'obésité en tant que modératrice

Une seule étude a étudié l'obésité en tant que variable modératrice. Cette étude a porté sur l'association entre le temps de sommeil total (en se focalisant sur les courts et les longs dormeurs) et le statut anthropométrique exprimé par la variation de poids de plus de 5 kg au cours des 5 dernières années (163) ; l'obésité n'a pas modéré cette association.

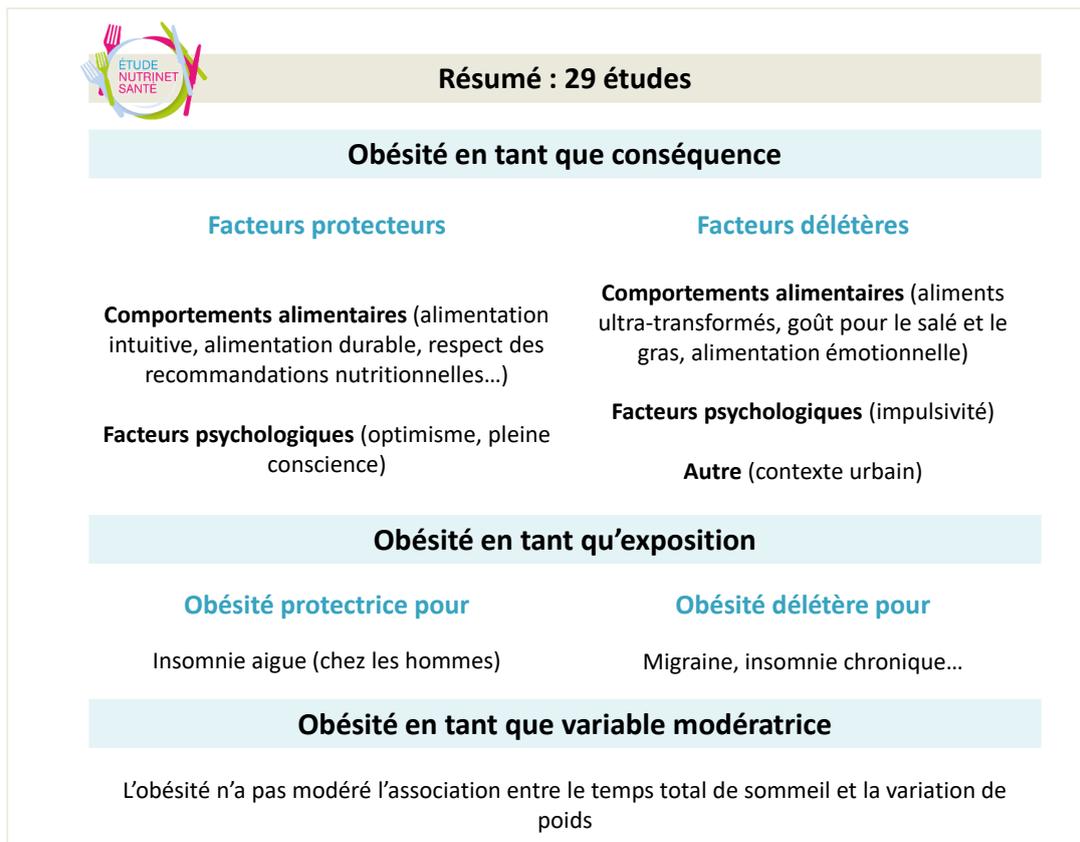


Figure 14. Synthèse des résultats concernant l'obésité (cohorte NutriNet-Santé, France)

1.4. Bilan

Cette revue des articles sur l'obésité dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé nous a permis de mieux comprendre les associations observées dans cette cohorte en lien avec la pathologie, en identifiant notamment certains facteurs de risque ou de protection. Elle nous a également familiarisés avec la méthodologie employée pour identifier les cas d'obésité et leur répartition. De plus, nous avons pu recenser des informations sur d'éventuelles analyses de sensibilité à mener dans des études sur l'obésité et sur les variables d'ajustement utilisées. Enfin, nous avons constaté qu'aucune étude n'avait encore exploré les liens entre les troubles de santé mentale et l'obésité au sein de la cohorte.

2. Contribution à la recherche scientifique sur le DT2 de la cohorte NutriNet-Santé

Duquenne P, Fezeu LK, Bourhis L, Yvroud P, Srouf B, Kesse-Guyot E, Julia C, Baudry J, Cosson E, Tatulashvili S, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA – Déterminants d'origine nutritionnelle du diabète de type 2 – apport de la cohorte française NutriNet-Santé aux connaissances scientifiques – *Cah Nutr Diététique*. 2024. doi : 10.1016/j.cnd.2024.09.004

Le texte intégral de l'article est présenté en **Annexe 3**.

2.1. Méthodes spécifiques à la synthèse

2.1.1. Critères d'inclusion/d'exclusion des articles

Les articles inclus dans cette synthèse sont ceux provenant de NutriNet-Santé, indépendamment de leur date de publication, qui ont étudié les facteurs de risque ou de protection du DT2, c'est-à-dire les études ayant considéré le DT2 comme un critère de jugement.

Les articles de synthèse ne sont pas éligibles à la présente démarche. Les articles ont été identifiés en utilisant les termes suivants sur Pubmed : (NutriNet-Santé) AND (diabetes).

2.1.2. Informations extraites

Nous avons extrait à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé les informations suivantes : premier auteur et année de publication, effectif de l'étude, schéma d'étude, durée moyenne ou médiane de suivi si applicable, objet d'étude, variables d'ajustement et résultats. Sont présentés les résultats principaux.

2.2. Résultats

Parmi les 12 publications ayant étudié les facteurs de risque ou de protection d'origine nutritionnelle du DT2 (**Figure 15**), 11 sont des études prospectives, dont les tailles d'échantillon allaient de 33 256 à 107 377 participants et les durées de suivi variaient de 4 à 9 années en moyenne. Les modèles statistiques utilisés étaient des modèles de Cox à risques proportionnels. La dernière étude, de Baudry et al., est une étude transversale incluant 54 283 participants et utilisait un modèle de régression logistique. Toutes ces études étaient systématiquement ajustées sur le sexe, l'âge et le niveau d'études. De plus, les études prospectives ont été ajustées sur les antécédents familiaux de DT2, l'apport en énergie, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.

Les autres ajustements variaient en fonction des expositions étudiées et des hypothèses de recherche.

2.2.1. Transformation des aliments (5 études)

Cinq études prospectives aux tailles d'échantillon supérieures à 100 000 participants se sont intéressées à différents aspects du degré de transformation des aliments. La première étude, publiée en 2020 portait sur le risque de DT2 associé à la consommation d'aliments ultra-transformés (AUT), mesurée avec la classification NOVA-4 (164), au cours d'un suivi moyen de 6 ans. Pour une augmentation de 10 % de la part d'AUT dans le régime alimentaire, une augmentation significative du risque de DT2 a été observée [HR : 1,15 ; IC : 1,06-1,25] (164).

La deuxième étude, dont la durée moyenne de suivi était de 7 ans, s'est intéressée à la consommation d'acides gras trans. Celle-ci a montré une augmentation du risque de DT2 chez les plus forts consommateurs d'acides gras totaux [HR : 1,38 ; IC : 1,11-1,73] et chez les plus forts consommateurs d'acides gras trans issus de la production industrielle [HR : 1,45 ; IC : 1,15-1,83], par rapport aux faibles consommateurs. La consommation d'acides gras trans dit naturels, provenant des ruminants, n'a pas été associée au DT2 (165).

La troisième étude, d'une durée moyenne de suivi de 7,3 ans, a rapporté l'association entre les apports nutritionnels en nitrates et nitrites et le risque de DT2. Les participants les plus exposés aux nitrites totaux, aux nitrites provenant de l'alimentation et de l'eau, et aux nitrites sous forme d'additifs (nitrite de sodium principalement) avaient significativement plus de risque de développer un DT2, par rapport aux non-exposés [respectivement : HR : 1,27 ; IC : 1,04-1,54 – HR : 1,26 ; IC : 1,03-1,54 – HR : 1,53 ; IC : 1,24-1,88] (166).

La quatrième étude, dont la durée moyenne de suivi était de 9,1 ans, avait comme facteur d'exposition la consommation d'édulcorants par le biais de l'alimentation. Parmi les édulcorants artificiels étudiés figuraient l'aspartame, l'acésulfame potassium et le scuralose. Les résultats de cette étude suggéraient que les niveaux de consommation totale d'édulcorants, d'aspartame, d'acésulfame potassium et de sucralose étaient tous significativement associés à un risque accru de développer un DT2 [respectivement : HR : 1,69 ; IC : 1,45-1,97 – HR : 1,63 ; IC : 1,38-1,93 ; HR : 1,70 ; IC : 1,42-2,04 ; HR : 1,34 ; IC : 1,07-1,69] (167).

La dernière étude, publiée en 2024, portait sur le risque associé à l'exposition aux additifs alimentaires émulsifiants, au cours d'un suivi moyen de 6,8 ans. Une exposition chronique aux émulsifiants suivants était significativement associée à un risque plus élevé de DT2 : carraghénanes [HR : 1,03 ; CI : 1,01-1,05], phosphate tripotassique [E340, HR : 1,15 ; IC : 1,02-1,31], esters d'acide acétyltartrique de monoglycérides et de diglycérides d'acides gras [E472e,

HR : 1,04 ; IC : 1,00-1,08], citrate de sodium [E331, HR : 1,04 ; IC : 1,01-1,07], gomme-guar [E412, HR : 1,11 ; IC : 1,06-1,017], gomme arabique [E414, HR : 1,03 ; IC : 1,01-1,05] et gomme xanthane [E415, HR : 1,08 ; IC : 1,02-1,14].

2.2.2. Habitudes alimentaires (3 études)

D'autres aspects de l'alimentation ont également été abordés dans trois études prospectives au sein de la cohorte NutriNet-Santé, en relation avec le DT2. Tout d'abord, une adéquation plus importante aux recommandations nutritionnelles françaises, mesurée par le score PNNS-GS2, a été associée à un moindre risque de développer un DT2, au cours d'un suivi moyen de 6,7 ans [HR : 0,51 ; IC : 0,37-0,69] (168).

De même, dans une étude au suivi moyen de 4,8 ans, les participants ayant la plus forte consommation de fibres alimentaires (supérieure à 27,9 g/j pour les hommes et supérieure à 23,4 g/j chez les femmes) présentaient une diminution du risque de développer un DT2, par rapport aux participants ayant la plus faible consommation [HR : 0,59 ; IC : 0,42-0,82] (169).

Une étude publiée en 2023 s'est intéressée aux rythmes et heures des prises alimentaires. Un risque accru de développer un DT2 a été observé chez les participants qui ont pris leur premier repas après 9h, par rapport à ceux qui l'ont pris avant 8h [HR : 1,59 ; IC : 1,30-1,94] (170). Aussi, un jeûne nocturne supérieur à 13h serait protecteur du risque de DT2, uniquement si la première prise alimentaire a lieu avant 8h [HR : 0,47 ; IC : 0,27-0,82] (170).

2.2.3. Modes de production des aliments (2 études)

Un axe de recherche de l'étude NutriNet-Santé porte sur les pratiques agricoles, et notamment la distinction entre les consommations d'aliments issus de l'agriculture biologique du mode de production conventionnel (standard). En relation avec le DT2, deux articles ont été publiés, portant sur la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique. Dans le cadre d'une étude prospective, la consommation la plus élevée d'aliments issus de l'agriculture biologique (supérieure à 56 % de l'alimentation totale (en g/j) chez les femmes et supérieure à 50 % chez les hommes) a été associée à une diminution du risque de DT2, en comparaison à la consommation la plus faible, avec un suivi moyen de 4,1 ans [HR : 0,65 ; IC : 0,43-0,97] (171).

De même, dans une étude transversale, chez les consommateurs réguliers de produits issus de l'agriculture biologique, un risque plus faible de DT2 a été observé, que ce soit chez les hommes ou les femmes, par rapport aux non-consommateurs [femmes – OR : 0,51 ; IC : 0,36-0,73 ; hommes – OR = 0,53 ; IC : 0,34-0,83] (172).

2.2.4. Exposition aux contaminants (1 étude)

Une étude prospective, dont la durée moyenne de suivi était de 6 ans, s'est intéressée à l'exposition aux pesticides (en fonction des modes de production biologique et conventionnel) en relation avec le DT2 via l'utilisation de profils d'exposition. Au sein du profil reflétant une plus grande exposition à plusieurs pesticides de synthèse (azoxystrobin, chlorpyrifos, imazalil, malathion, profenofos et thiabendazole) en comparaison aux autres profils, il a été observé que la plus forte exposition était associée à une augmentation du risque de DT2 [HR : 1,47 ; IC : 1,00-2,18] (173).

2.2.5. Préférences sensorielles (1 étude)

Une étude prospective publiée en 2019, avec un temps de suivi moyen de 6 ans, s'est intéressée à l'appétence sensorielle individuelle pour le sucré, le salé, le gras et salé et le gras et sucré et la survenue de DT2. L'appétence pour le gras et salé était associée à une augmentation du risque de DT2 [HR : 1,30 ; CI : 1,18-1,43], médié à 93 % par l'IMC et l'apport alimentaire (174). L'appétence pour le gras et sucré, et le salé étaient également associées à un surrisque de DT2 dans les deux cas [respectivement, HR : 1,09 ; CI : 1,01-1,17 – HR : 1,09 ; IC : 1,01-1,18]. Cependant, l'appétence pour le sucré seul était associée à une diminution du risque de DT2 [HR : 0,76 ; IC : 0,69-0,84] (174).

2.3. Bilan

Cette synthèse des articles sur le DT2 dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé nous a permis de mieux comprendre les associations observées dans la cohorte, en identifiant notamment certains déterminants nutritionnels de la maladie. En dehors de la nutrition, aucune étude n'a exploré l'association entre les troubles de santé mentale et le DT2. Nous avons observé que la majorité des études adoptait un design prospectif, offrant ainsi la possibilité d'étudier selon le même schéma l'impact des troubles de santé mentale. De plus, cette revue nous a permis de recueillir des informations pour de potentielles analyses de sensibilité dans les études sur le DT2, ainsi que sur les variables d'ajustement utilisées, tout en nous familiarisant avec la méthode d'identification des cas de DT2.

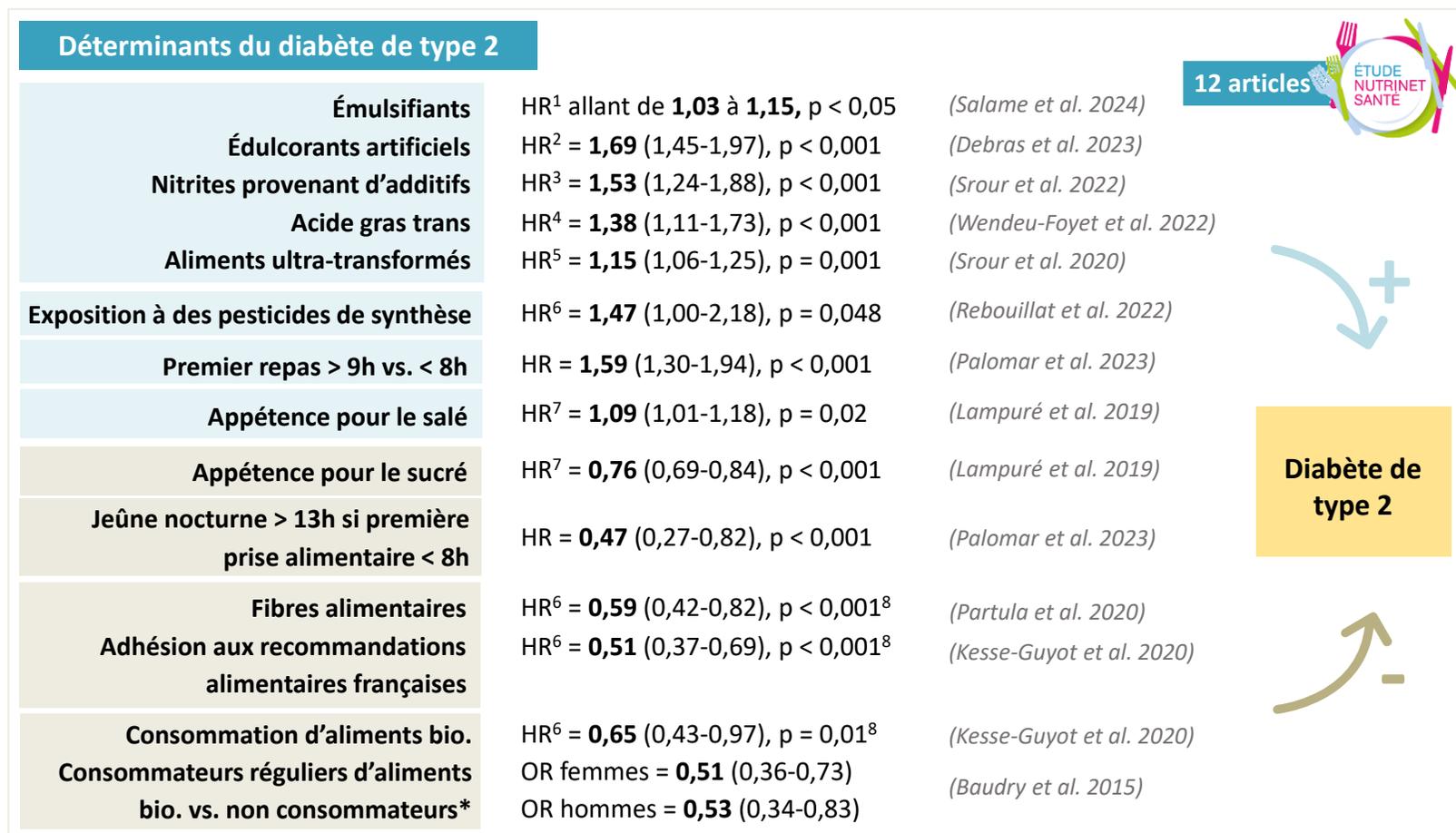


Figure 15. Synthèse des résultats concernant le DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)

Résultats des modèles principaux ; HR : Hazard Ratio ; OR : Odds Ratio ;

¹Émulsifiants sélectionnés : E407, E340, E472e, E331, E412, E414, E415

²Forts consommateurs VS non consommateurs ; ³Tertile 3 vs. Tertile 1 ; ⁴Quartile 4 vs. Quartile 1 ; ⁵pour une augmentation absolue de 10 points dans le % d'AUT dans le régime ;

⁶Quintile 5 vs. Quintile 1 ; ⁷pour une augmentation d'un point du score sensoriel ; ⁸p de tendance

*étude transversale

OBJECTIF 1 – RÉSULTATS

Comorbidité anxiété-insomnie

L'objectif est d'évaluer les associations entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque de DT2 et d'obésité, dans un schéma prospectif.

1. Association entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque de DT2

Duquenne P, Fezeu LK, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Léger D, Andreeva VA – Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident type 2 diabetes mellitus – *Sci Rep.* 2024;14(1):11927

Le texte intégral de l'article est présenté en **Annexe 4**.

1.1. Objectif et hypothèse

L'objectif de cette étude prospective était d'explorer l'association entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'incidence du DT2, dans la cohorte NutriNet-Santé.

Nous avons émis l'hypothèse que les personnes souffrant d'anxiété et d'insomnie auraient un risque plus élevé de développer un DT2 que les personnes souffrant d'anxiété ou d'insomnie ou que les personnes ne souffrant d'aucun de ces troubles.

1.2. Méthodes spécifiques à l'étude

Pour les covariables suivantes dont les valeurs manquantes étaient inférieures à 5 %, nous avons utilisé l'imputation multiple : niveau d'études (4,0 %), emploi (4,5 %), consommation d'alcool (3,2 %), sédentarité (4,6 %), tabagisme (3,2 %), activité physique (4,5 %) et symptômes dépressifs (3,0 %). Pour les analyses, les groupes de morbidité mentale ont été créés comme suit : 1) sans anxiété ni insomnie, 2) anxiété uniquement, 3) insomnie uniquement et 4) comorbidité anxiété-insomnie. Les caractéristiques descriptives selon ces groupes sont présentées dans le **Tableau 3**, montrant le nombre (%) et les valeurs *p* des tests du Chi-deux pour les variables catégorielles, et les valeurs moyennes (\pm ET) et les valeurs *p* obtenues par ANOVA pour les variables continues.

1.2.1. Analyses principales

Nous avons testé l'interaction entre l'anxiété et l'insomnie en relation avec le risque de DT2.

Ensuite, en utilisant la méthode appliquée par Deschênes et al. (175), les estimations du risque de DT2 dans les différents groupes ont été comparées au groupe « sans anxiété ni insomnie » dans le modèle principal. Dans un modèle secondaire, les estimations du risque ont été comparées au groupe « anxiété uniquement », car l'anxiété est un trouble plus répandu que l'insomnie chronique dans la population générale, mais aussi dans notre échantillon. Ces associations ont été étudiées à l'aide de modèles de Cox. Étant donné que la date de remplissage du STAI-T (*baseline*) variait d'un participant à l'autre, l'âge a été utilisé comme échelle de temps. Les participants ont contribué à partir de leur âge à *baseline* (c'est-à-dire l'âge auquel ils ont complété le STAI-T) jusqu'à leur âge à l'apparition du DT2, l'âge au moment du décès (obtenu à partir du registre du CépiDC), l'âge au moment du dernier suivi ou l'âge au 29 avril 2022, selon ce qui s'est produit en premier.

Les modèles partiellement ajustés (Modèle 1) ont été ajustés sur l'âge (échelle de temps), le sexe et l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Les modèles entièrement ajustés (Modèle 2) ont été ajustés sur l'âge (échelle de temps), le sexe, le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle, la présence d'enfants âgés de < 18 ans dans le foyer, l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), l'activité physique, la sédentarité, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'hypertension, la dyslipidémie, les antécédents familiaux de DT2 et les symptômes dépressifs.

1.2.2. Analyses de sensibilité

Dans une analyse de sensibilité, nous avons ajouté l'apport énergétique total et la proportion de l'énergie totale provenant des glucides aux ajustements du Modèle 2. Dans une deuxième analyse de sensibilité, nous avons ajusté notre modèle principal en restreignant l'échantillon aux participants ayant ≥ 2 ans de suivi.

1.3. Résultats

Au total, 40 809 participants à NutriNet-Santé ont complété le STAI-T et étaient donc éligibles pour cette analyse. Parmi eux, 1 583 avaient des données incomplètes sur l'anxiété et ont été exclus de l'échantillon. Ensuite, ceux qui n'avaient pas de données sur le sommeil ou l'insomnie ont été exclus de l'étude également ($n = 2\ 753$). Les participants atteints de DT1 (incident ou prévalent), de diabète gestationnel ou de DT2 prévalent au moment de remplir le STAI-T ont également été exclus ($n = 1\ 321$), de même que les personnes perdues de vue ($n = 138$). L'échantillon final était donc composé de 35 014 participants (76,2 % de femmes, âge moyen = $52,4 \pm 14,0$ ans).

La durée moyenne de suivi dans cette étude était de $5,9 \pm 2,1$ ans. A la fin du suivi, 378 (1,1 %) cas incidents de DT2 ont été observés. Les tests d'interaction par sexe n'étant pas statistiquement significatifs ($p > 0,2$), les caractéristiques descriptives de base sont présentées dans l'échantillon

total, en fonction du groupe de morbidité.

L'échantillon final était majoritairement composé de femmes, de participants avec un haut niveau d'études, non fumeurs et avec un IMC normal. Le groupe « anxiété-insomnie » (n = 4 386 ; 12,5 % de l'échantillon total) comptait le plus grand pourcentage de femmes, de participants présentant des symptômes dépressifs, des antécédents d'hypertension, un faible niveau d'activité physique et une obésité. Dans ce groupe 1,5 % des participants ont développé un DT2, ce qui représente une proportion plus importante que dans les autres groupes de l'étude (**Tableau 3**). Les tests d'interaction entre l'insomnie et l'anxiété concernant le risque de DT2 n'étaient pas statistiquement significatifs ($p > 0,3$).

Tableau 3. Caractéristiques des participants selon le groupe de comorbidité (cohorte NutriNet-Santé, France)

N	Échantillon total	Pas d'anxiété ni d'insomnie	Anxiété uniquement ^b	Insomnie uniquement	Comorbidité anxiété-insomnie	<i>p-value</i> ^c
	35 014	18 027 (51,5 %)	9 986 (28,5 %)	2 615 (7,5 %)	4 386 (12,5 %)	
DT2 incident	378 (1,1)	180 (1,0)	66 (1,1)	27 (1,0)	105 (1,5)	0,034
Age, années (moyenne, ET)	52,4 (14,0)	53,8 (14,0)	49,7 (14,5)	54,4 (12,3)	51,2 (12,9)	<0,001
Catégorie d'âge						<0,001
18-34 ans	5 303 (15,1)	2 378 (13,2)	2 063 (20,7)	234 (8,9)	628 (14,3)	
35-54 ans	13 041 (37,2)	6 270 (34,8)	3 921 (39,3)	965 (36,9)	1 885 (43,0)	
55-64 ans	8 808 (25,2)	4 571 (25,4)	2 188 (21,9)	855 (32,7)	1 194 (27,2)	
>= 65 ans	7 862 (22,5)	4 808 (26,7)	1 814 (18,2)	561 (21,5)	679 (15,5)	
Sexe						<0,001
Homme	8 337 (23,8)	5 442 (30,2)	1 785 (17,9)	499 (19,1)	611 (13,9)	
Femme	26 677 (76,2)	12 585 (69,8)	8 201 (82,1)	2 116 (80,9)	3 775 (86,1)	
Niveau d'études^d						<0,001
Inférieur au baccalauréat	5 005 (14,9)	2 588 (14,9)	1 401 (14,6)	368 (14,6)	648 (15,5)	
Baccalauréat ou équivalent	5 640 (16,8)	2 904 (16,7)	1 581 (16,5)	430 (17,1)	725 (17,3)	
Bac + 2, Bac + 3	10 672 (31,7)	5 396 (31,1)	3 020 (31,6)	841 (33,4)	1 415 (33,8)	
Bac + 5 ou supérieur	12 308 (36,6)	6 460 (37,2)	3 567 (37,3)	877 (34,9)	1 404 (33,5)	
Catégorie socioprofessionnelle^e						<0,001
Ouvriers, agriculteurs	883 (2,6)	466 (2,7)	242 (2,5)	58 (2,3)	117 (2,8)	
Professions intermédiaires	9 963 (29,8)	4 599 (26,6)	3 161 (33,3)	748 (29,8)	1 455 (35,1)	

Cadres et professions intellectuelles supérieures	7 869 (23,4)	4 104 (23,7)	2 254 (23,7)	540 (21,5)	931 (22,4)	
Retraité	11 491 (34,4)	6 834 (39,5)	2 668 (28,1)	913 (36,4)	1 076 (25,9)	
Sans activité professionnelle	3 267 (9,8)	1 278 (7,4)	1 171 (12,3)	249 (9,9)	569 (13,7)	
Enfants âgés <18 ans vivant dans le foyer (oui)	8 954 (25,6)	4 326 (24,0)	2 785 (27,9)	623 (23,8)	1 220 (27,8)	<0,001
IMC (kg/m²) (moyenne, ET)	24,0 (4,4)	24,0 (4,1)	23,8 (4,5)	24,3 (4,4)	24,2 (5,0)	<0,001
Catégorie d'IMC						<0,001
Maigreur (< 18,5)	1 625 (4,6)	656 (3,6)	588 (5,9)	107 (4,1)	274 (6,2)	
Poids normal (18,5-24,9)	21 807 (62,3)	11 384 (63,1)	6 262 (62,7)	1 579 (60,4)	2 582 (58,9)	
Surpoids (25,0-29,9)	8 495 (24,3)	4 571 (25,4)	2 244 (22,5)	668 (25,5)	1 012 (23,1)	
Obésité (>= 30,0)	3 087 (8,8)	1 416 (7,9)	892 (8,9)	261 (10,0)	518 (11,8)	
Niveau d'activité physique^f						<0,001
Faible	7 662 (22,9)	3 340 (19,8)	2 527 (26,6)	568 (22,8)	1 137 (27,5)	
Modéré	13 574 (40,6)	6 892 (39,9)	3 998 (42,1)	1 053 (42,2)	1 631 (39,5)	
Élevé	12 186 (36,5)	6 964 (40,3)	2 981 (31,4)	875 (35,1)	1 366 (33,0)	
Sédentarité (minutes passées assis/j)^f (moyenne, ET)	348,8 (200,0)	337,5 (198,9)	364,4 (206,5)	339,9 (189,6)	365,2 (191,9)	<0,001
Consommation d'alcool (g ethanol/j)^g (moyenne, ET)	7,0 (9,8)	7,46 (10,0)	6,4 (9,3)	7,3 (10,0)	6,4 (9,7)	<0,001
Statut tabagique^h						<0,001
Jamais fumé	17 106 (50,5)	8 775 (50,2)	5 132 (53,2)	1 179 (46,5)	2 020 (47,9)	
Ancien fumeur	13 117 (38,7)	6 993 (40,0)	3 382 (35,1)	1 098 (43,3)	1 644 (39,0)	
Fumeur	3 665 (10,8)	1 728 (9,9)	1 127 (11,7)	260 (10,2)	550 (13,1)	
Symptômes dépressifs au cours de la dernière semaine (Yes)ⁱ	4 007 (11,8)	343 (2,0)	1 974 (20,5)	112 (4,4)	1 578 (37,2)	<0,001

Antécédents d'hypertension (Yes)	5 309 (15,2)	2 839 (15,7)	1 372 (13,7)	421 (16,1)	677 (15,4)	<0,001
Antécédents de dyslipidémie (Yes)	6 475 (18,5)	3 292 (18,3)	1 743 (17,5)	526 (20,1)	914 (20,8)	<0,001
Antécédents familiaux de DT2	6 781 (19,4)	3 299 (18,3)	1 953 (19,6)	571 (21,8)	958 (21,8)	<0,001
Antécédents de diabète gestationnel	55 (0,2)	27 (0,1)	19 (0,2)	2 (0,1)	7 (0,2)	0,6

IMC : Indice de Masse Corporelle ; STAI : *State-Trait Anxiety Inventory* ; DT2 : diabète de type 2

^aLes valeurs représentent le n (%) sauf indication contraire

^bL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40 .

^cObtenu par ANOVA pour les variables continues ou test du Chi-deux pour les variables catégorielles

^dLa variable « niveau d'études » comprenait 1 389 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

^eLa modalité « Sans activité professionnelle » inclut les personnes au foyer, porteurs de handicap, chômeur ou étudiant. La variable « Catégorie socioprofessionnelle » comprenait 1 581 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

^fÉvaluée à l'aide de l'International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ) selon les critères établis ; la variable « Niveau d'activité physique » comprenait 1 592 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

^gLa variable « Consommation d'alcool » comprenait 1 115 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

^hLa variable « Statut tabagique » comprenait 1 126 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

ⁱLes symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide de l'échelle de dépression du *Center for Epidemiologic Studies*, CES-D ; seuils utilisés : CES-D ≥ 17 chez les hommes et CES-D ≥ 23 chez les femmes. La variable comprenait 1 115 valeurs manquantes qui ont été imputées avant l'analyse principale

Le **Tableau 4** présente les résultats du modèle de Cox pour les associations entre les 4 groupes de morbidité et le DT2 incident, le groupe « sans anxiété ni insomnie » servant de référence. Dans le Modèle 1 (ajusté sur l'âge, le sexe et l'obésité), l'anxiété, contrairement à l'insomnie était associée à un risque plus élevé de DT2 (HR : 1,37 ; IC à 95 % : 1,07-1,76). Dans le modèle entièrement ajusté (Modèle 2), l'anxiété seule et l'insomnie chronique seule n'étaient pas associées au DT2 incident. Cependant, les participants présentant à la fois une anxiété et une insomnie chronique avaient un risque accru de DT2 incident (HR : 1,40 ; IC à 95 % : 1,01-1,95) par rapport aux participants sans anxiété ni insomnie.

Tableau 4. Association prospective entre un trait d'anxiété élevé, l'insomnie chronique et leur comorbidité et le diabète de type 2 incident (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1		Modèle 2	
	HR [IC à 95 %]	p-value	HR [IC à 95 %]	p-value
Sans anxiété ni d'insomnie	1.00	ref	1.00	ref
Anxiété^a uniquement	1.37 [1.07-1.76]	0.015	1.21 [0.93-1.57]	0.161
Insomnie chronique uniquement	1.07 [0.71-1.62]	0.731	0.96 [0.64-1.45]	0.855
Comorbidité anxiété-insomnie	1.70 [1.27-2.28]	<0.001	1.40 [1.01-1.95]	0.045

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

^aUn trait d'anxiété élevé est définie comme un score STAI-T \geq 40

Modèle 1: Modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps), sexe, obésité (IMC > 30 kg/m²)

Modèle 2 : Modèle 1 + niveau d'études, emploi, enfants <18 ans dans le foyer, activité physique, sédentarité, consommation d'alcool, statut tabagique, hypertension, dyslipidémie, antécédents familiaux de DT2 et symptômes dépressifs

Afin de mieux comprendre la relation entre la comorbidité anxiété-insomnie et le DT2 et pour tester notre hypothèse secondaire, nous avons comparé les participants souffrant des deux troubles à ceux qui ne présentaient qu'une anxiété. Le **Tableau 5** présente les résultats du modèle de Cox. Dans le Modèle 1, après contrôle de l'âge, du sexe et de l'obésité, les participants ne souffrant ni d'anxiété ni d'insomnie étaient significativement moins susceptibles de développer un DT2 au cours du suivi que les participants ne présentant qu'une anxiété [HR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,57-0,93]. Dans le Modèle 2, cette association a été atténuée. De même, le Modèle 2 a révélé que les participants présentant une comorbidité anxiété-insomnie n'étaient pas significativement plus susceptibles de développer un DT2 que les participants présentant uniquement une anxiété.

Tableau 5. Association prospective entre l'insomnie chronique, la comorbidité anxiété-insomnie et le diabète de type 2 incident, en comparaison aux participants présentant une anxiété uniquement (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1		Modèle 2	
	HR [IC à 95 %]	p-value	HR [IC à 95 %]	p-value
Anxiété^a uniquement	1.00	ref	1.00	ref
Pas d'anxiété ni d'insomnie	0.73 [0.57-0.93]	0.012	0.83 [0.64-1.08]	0.160
Insomnie chronique uniquement	0.78 [0.51-1.20]	0.256	0.80 [0.52-1.23]	0.306
Comorbidité anxiété-insomnie	1.24 [0.91-1.69]	0.173	1.16 [0.85-1.59]	0.355

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

^aUn trait d'anxiété élevé est définie comme un score STAI-T \geq 40

Modèle 1 : Modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps), sexe, obésité (IMC > 30 kg/m²)

Modèle 2 : Modèle 1 + niveau d'études, emploi, enfants <18 ans dans le foyer, activité physique, sédentarité, consommation d'alcool, statut tabagique, hypertension, dyslipidémie, antécédents familiaux de DT2 et symptômes dépressifs

Nous avons également réalisé deux analyses de sensibilité :

- Pour la première, nous avons repris le Modèle 2, que nous avons également ajusté sur l'apport en énergie total sans l'apport en alcool ainsi que sur la proportion d'énergie provenant des glucides. L'ajout de ces données a entraîné une réduction de l'échantillon à 22 819 participants, dont n = 231 étaient des cas incidents de DT2. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale [HR : 1,61-2,45].
- Pour la deuxième, nous avons repris le Modèle 2, en restreignant notre échantillon aux participants ayant au moins 2 ans de suivi (N = 32 376 ; n = 226 cas de DT2 incidents). Les résultats sont également cohérents avec ceux obtenus dans l'analyse principale.

1.4. Interprétation des résultats

Nos résultats principaux ont montré que les adultes présentant à la fois une anxiété et une insomnie chronique avaient un risque augmenté de 40 % de DT2 incident par rapport aux adultes sans anxiété ni insomnie. Ainsi, nous avons pu confirmer l'une de nos hypothèses principales. A notre connaissance, c'est la première étude épidémiologique qui a pu tester cette association ; elle apporte ainsi de nouvelles connaissances sur le lien prospectif entre multimorbidité mentale et risque de DT2.

En revanche, nos résultats complémentaires concernant l'anxiété contrastent avec une récente

méta-analyse qui a conclu que l'anxiété représentait un facteur de risque important pour le DT2 (106). Il convient de noter que les 14 études observationnelles incluses dans cette méta-analyse portaient sur différents types d'anxiété (par exemple, l'anxiété trait, le trouble anxieux généralisé, l'état de stress post-traumatique, la phobie sociale), ce qui rend la méthodologie hétérogène. Cependant, des résultats non significatifs concernant l'anxiété en tant que facteur de risque du DT2 (mesurée avec le STAI-T sur une échelle continue) ont été rapportés par Abraham et al. dans l'étude prospective *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (176) incluse dans la méta-analyse. Dans cette méta-analyse, l'ajustement sur la dépression n'a pas eu d'impact sur l'association mesurée entre l'anxiété et le DT2 (106). De la même façon, nos résultats sont indépendants des symptômes dépressifs. La dépression est en réalité le déterminant de la santé mentale le plus étudié en ce qui concerne le DT2 (177), seul ou avec d'autres troubles de la santé mentale. Par exemple, il a été constaté par une étude suédoise que les symptômes de dépression, d'anxiété et d'insomnie augmentaient le risque de prédiabète et de DT2 chez les hommes d'âge moyen, mais pas chez les femmes (178). Ensuite, une grande étude prospective a montré que la comorbidité anxiété-dépression était un facteur de risque de DT2 (179). Ces auteurs ont révélé que les participants présentant une comorbidité anxiété-dépression avaient un risque plus élevé de DT2 que les participants souffrant d'anxiété seule ou de dépression seule (179). Cependant, si l'anxiété et la dépression sont des troubles apparents, leurs caractéristiques distinctives sont nombreuses et importantes (12).

Ensuite, notre étude n'a révélé aucune association entre l'insomnie chronique et l'apparition du DT2. Une revue parapluie de deux méta-analyses (107,108) a conclu qu'il existait une association entre les troubles du sommeil (difficulté à initier et à maintenir le sommeil) et l'apparition du DT2 (117). Aucune des études incluses dans les méta-analyses n'a ajusté sur l'anxiété (107,108). En ce qui concerne l'insomnie, les études prospectives qui ont examiné son association avec l'apparition du DT2 ont observé une association positive (110-112). Cependant, ces études se sont concentrées sur des populations présentant un prédiabète ou ont étudié l'insomnie sans tenir compte des répercussions sur la vie quotidienne (110,111). En outre, Green et al. ont observé que l'association entre l'insomnie et le DT2 était atténuée lorsque la détresse psychiatrique était considérée comme une variable de confusion (110).

Comme nous l'avions supposé, les participants à NutriNet-Santé présentant la comorbidité anxiété-insomnie étaient plus susceptibles de développer un DT2 que leurs homologues ne présentant pas d'anxiété ou d'insomnie. Étant donné la comorbidité fréquente de ces deux troubles (180), certains auteurs suggèrent qu'ils pourraient représenter des symptômes différents d'une même pathologie (181). Cependant, dans notre étude, le risque de DT2 était significativement plus élevé lorsque le groupe de référence était « sans anxiété ni insomnie », et

non significatif lorsque le groupe de référence était « anxiété uniquement ». Lorsque l'on compare le groupe « comorbidité anxiété-insomnie » au groupe « pas d'anxiété ni d'insomnie », la différence d'état de santé est plus nette que lorsque la comparaison est faite avec le groupe « anxiété uniquement ». De plus, notre étude n'est pas basée sur des diagnostics cliniques d'anxiété, il est probable que les personnes présentant les symptômes les plus graves n'aient pas été incluses dans l'analyse (182).

On estime qu'entre un quart et la moitié des personnes souffrant d'anxiété présentent également des symptômes d'insomnie (24). De plus, 36 % des personnes présentant des symptômes d'insomnie ont également des symptômes d'anxiété (25). Uhde et Cortese proposent trois modèles théoriques pour expliquer cette comorbidité (181). Premièrement, l'anxiété et l'insomnie pourraient représenter un seul trouble de santé mentale ; deuxièmement, il pourrait s'agir de conditions distinctes, dont l'une précède et influence le développement de l'autre ; enfin, il pourrait s'agir de conditions distinctes causées par un facteur indépendant (181). Ohayon et Roth ont décrit cette comorbidité en fonction de l'apparition des deux troubles. L'insomnie est apparue avant l'anxiété dans 18 % des cas, en même temps dans 39 % et après l'anxiété dans 44 % des cas (183), ce qui plaide en faveur d'une relation complexe, éventuellement bidirectionnelle, entre les deux troubles (181,184). Actuellement, chaque trouble est considéré comme ayant des caractéristiques suffisamment distinctes et est décrit individuellement dans le DSM-5 (12).

L'anxiété et l'insomnie ont plusieurs voies communes qui ont un impact sur le système nerveux central et le métabolisme, et peuvent représenter des mécanismes dans la pathogénèse du DT2 (184). Il existe des preuves solides du rôle de l'axe HHS dans la régulation du sommeil (185). Aussi, le stress active le système nerveux sympathique et l'axe HPA, entraînant la libération de glucocorticoïdes, tels que le cortisol, ce qui conduit à une augmentation des concentrations de glucose dans le sang (186). De plus, l'activation excessive de l'axe HPA induit une fragmentation du sommeil, un état propice au stress, qui augmente encore les niveaux de cortisol (184). D'autre part, les symptômes d'insomnie et les troubles anxieux sont également associés à des marqueurs d'inflammation systémique (43), tels que l'augmentation de la protéine C-réactive ou de l'interleukine-6, qui sont eux-mêmes associés au DT2 (116).

L'anxiété et l'insomnie sont associées à des facteurs de risque liés au comportement et au mode de vie qui ont eux-mêmes été associés au DT2. Par exemple, ces deux troubles sont fortement associés à la prise de poids et à l'obésité (80,187), ainsi qu'à l'inactivité physique et à la sédentarité (188). Enfin, des mécanismes cognitifs ont également été explorés, l'anxiété étant associée à une baisse de la concentration, à un manque de motivation et à une altération de la prise de décision, autant d'éléments qui favorisent certains comportements défavorables, tels qu'une moindre adhérence aux traitements médicaux (117).

2. Association entre la comorbidité anxiété-insomnie et le risque d'obésité

Duquenne P, Samieri C, Chambaron S, Feron G, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Berthy F, Léger D, Galan P, Hercberg S, Touvier M, Andreeva VA*, Fezeu LK* – Sex-specific associations of anxiety, insomnia, and their comorbidity with incident obesity in a general-population cohort – *En cours de soumission* (*International Journal of Obesity*) - *Co-derniers auteurs

2.1. Objectif et hypothèses

L'objectif de cette étude prospective était d'explorer l'association entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'incidence de l'obésité, dans la cohorte NutriNet-Santé.

L'hypothèse principale de cette étude était que les adultes présentant la comorbidité anxiété-insomnie auraient un risque plus élevé d'obésité incidente que ceux sans anxiété ni insomnie. L'hypothèse secondaire repose sur une possible différence des résultats entre les hommes et les femmes.

2.2. Méthodes spécifiques à l'étude

Chaque covariable, à l'exception des TCA, contenait < 5 % de données manquantes. Les participants qui présentaient des données manquantes pour les covariables ont été exclus et une modalité « Donnée manquante » a été créée pour les TCA. De plus, les femmes enceintes à tout moment de la période d'étude, les participants sans données anthropométriques ou souffrant d'obésité à baseline, ceux avec < 2 données anthropométriques au cours du suivi et ceux avec < 6 mois de suivi ont été exclus. Les groupes de comorbidité mentale ont été créés comme suit : 1) sans anxiété ni insomnie (référence), 2) anxiété uniquement, 3) insomnie uniquement, 4) comorbidité anxiété-insomnie.

2.2.1. Analyses principales

Dans l'analyse principale, nous avons évalué l'association entre les groupes de comorbidité mentale et l'incidence de l'obésité à l'aide de modèles multivariés de risques proportionnels de Cox, l'âge étant utilisé comme échelle de temps. Les participants ont contribué à partir de leur âge à baseline (c'est-à-dire, l'âge auquel ils ont rempli le STAI-T) jusqu'à l'âge à l'apparition de l'obésité (défini comme l'âge de la personne à mi-chemin entre le questionnaire anthropométrique où le poids/la taille autodéclaré(e) correspondant à l'obésité a été déclaré pour la première fois, et la déclaration précédente où l'IMC ne correspondait pas à l'obésité), l'âge

au moment du décès, l'âge au moment du dernier suivi ou l'âge au 1^{er} mars 2024, selon ce qui s'est produit le plus tôt.

Deux modèles différents ont été calculés. Le Modèle 1 a été ajusté pour le sexe, et le Modèle 2 a été ajusté sur le statut matrimonial, la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, la tabagisme, les symptômes dépressifs et les TCA.

Nous avons également effectué des tests d'interaction (niveau de significativité < 0,10) en fonction du sexe, étant donné que des différences spécifiques au sexe dans la prévalence de l'anxiété et de l'insomnie ont été mises en évidence dans la littérature (189,190).

2.2.2. Analyses de sensibilité

Cinq séries d'analyses de sensibilité ont été menées pour évaluer la robustesse des résultats, en utilisant le Modèle 2 comme base. Les analyses de sensibilité étaient les suivantes :

- 1) Un modèle ajusté sur la prise de médicaments susceptibles de favoriser la prise de poids
- 2) Un modèle ajusté sur l'IMC à baseline
- 3) Un modèle ajusté sur l'apport énergétique total moyen sans l'alcool et la qualité du régime alimentaire (score sPNNS-GS2)
- 4) Un modèle avec l'échantillon d'analyse principal, en imputant les données manquantes de covariables par le mode ou la moyenne.
- 5) Un modèle avec l'échantillon d'analyse principal, excluant les cas prévalents de cancer (à l'exception du carcinome basocellulaire), de diabète, de maladie cardiovasculaire majeure ou de chirurgie bariatrique

2.3. Résultats

2.3.1. Description de l'échantillon d'étude

Au total, 36 474 participants de l'étude NutriNet-Santé disposaient de données complètes pour l'anxiété et l'insomnie et étaient donc éligibles pour cette analyse. Parmi elles, 4 242 étaient enceintes pendant la période d'étude et ont été exclues de l'échantillon. De même, les participants dont les données anthropométriques de base étaient manquantes, qui avaient complété < 2 questionnaires anthropométriques au cours du suivi ou dont les données pour les covariables étaient manquantes ont été jugés inéligibles pour l'étude (n = 4 447). De plus, 3 988 participants souffrant d'obésité à *baseline*, ou dont la durée de suivi était inférieure à 6 mois, ou ayant des

antécédents d'obésité (les cas prévalents) ont été exclus. L'échantillon final comprenait donc 23 797 participants répondant aux critères d'inclusion et disposant de données complètes (72 % de femmes, âge moyen = 55,5 ± 12,7 ans).

Les caractéristiques descriptives à *baseline* sont présentées dans le **Tableau 6**. L'échantillon final était majoritairement féminin, avec un haut niveau d'études (études supérieures) et non fumeur. Dans cet échantillon, les hommes étaient plus âgés, présentaient une prévalence plus élevée de surpoids, étaient plus sédentaires, présentaient davantage de symptômes dépressifs et avaient une consommation d'alcool plus élevée que les femmes.

Le **Tableau 7** montre la prévalence générale et en fonction du sexe de chaque groupe de comorbidité mentale en fonction du statut de l'obésité incidente. Dans l'ensemble, 16,8 % des participants ayant développé une obésité présentaient une comorbidité anxiété-insomnie à *baseline*, contre 11,6 % de ceux n'ayant pas développé d'obésité ; 29,1 % souffraient uniquement d'anxiété, 6,5 % uniquement d'insomnie et 47,6 % ne souffraient ni d'anxiété, ni d'insomnie ($p < 0,001$). Parmi les femmes qui ont développé une obésité, 17,7 % présentaient une comorbidité anxiété-insomnie, contre 13,7 % des femmes qui n'ont pas développé d'obésité ($p < 0,05$). Parmi les hommes qui ont développé une obésité, 14,5 % présentaient une comorbidité anxiété-insomnie contre 6,5 % des hommes qui n'ont pas développé d'obésité ($p < 0,001$).

Tableau 6. Caractéristiques de base^a des participants de l'échantillon complet et par sexe (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon total N = 23 797	Femmes N = 17 018 (71,5 %)	Hommes N = 6 779 (28,5 %)	<i>p</i> -value ^b
IMC (kg/m²) (moyenne, ET)	23,1 (2,9)	22,6 (2,9)	24,3 (2,5)	<0,001
Catégorie d'IMC				<0,001
Maigre (< 18,5)	1 090 (4,6)	1 021 (6,0)	69 (1,0)	
Poids normal (18,5-24,9)	16 377 (68,8)	12 290 (72,2)	4 087 (60,3)	
Surpoids (25,0-29,9)	6 330 (26,6)	3 707 (21,8)	2 623 (38,7)	
Age, années (moyenne, ET)	55,5 (12,7)	54,5 (12,2)	58,2 (13,4)	<0,001
Catégorie d'âge				<0,001
18-34 ans	1 753 (7,4)	1 269 (7,5)	484 (7,1)	
35-54 ans	8 741 (36,7)	6 806 (40,0)	1 935 (28,5)	
55-64 ans	6 407 (26,9)	3 690 (21,7)	2 717 (40,1)	
>= 65 ans	6 407 (26,9)	3 690 (21,7)	2 717 (40,1)	
Niveau d'études				<0,001
Inférieur au baccalauréat	3 729 (15,7)	2 593 (15,2)	1 136 (16,8)	
Baccalauréat ou équivalent	4 272 (18,0)	3 062 (18,0)	1 210 (17,8)	
Bac + 2, Bac + 3	7 566 (31,8)	5 868 (34,5)	1 698 (25,0)	
Bac + 5 ou supérieur	8 230 (34,6)	5 495 (32,3)	2 735 (40,3)	
Catégorie socioprofessionnelle^c				<0,001
Ouvriers, agriculteurs, professions intermédiaires	7 043 (29,6)	5 722 (33,6)	1 321 (19,5)	
Cadres et professions intellectuelles supérieures	5 179 (21,8)	3 509 (20,6)	1 670 (24,6)	
Retraité	9 515 (40,0)	5 975 (35,1)	3 540 (52,2)	
Sans activité professionnelle	2 060 (8,7)	1 812 (10,6)	248 (3,7)	
Statut matrimonial				<0,001
Vivre seul (célibataire, divorcé, veuf)	5 941 (25,0)	4 799 (28,2)	1 142 (16,8)	
Marié(e), cohabitant(e)	17 856 (75,0)	12 219 (71,8)	5 637 (83,2)	
Niveau d'activité physique^d				<0,001
Faible	4 720 (19,8)	3 513 (20,6)	1 207 (17,8)	
Modéré	9 502 (39,9)	7 092 (41,7)	2 410 (35,6)	
Élevé	9 575 (40,2)	6 413 (37,7)	3 162 (46,6)	
Sédentarité (minutes passées assis/j^d), moyenne (ET)	340 (186)	338 (184)	344 (189)	0,02
Consommation d'alcool, g ethanol/j, médiane (premier quartile-troisième quartile)	4,3 (0,7-7,6)	2,9 (0,7-5,6)	8,6 (2,9-18,6)	<0,001
Statut tabagique^h				<0,001
Jamais fumé	11 851 (49,8)	8 930 (52,5)	2 921 (43,1)	
Ancien fumeur	9 556 (40,2)	6 312 (37,1)	3 244 (47,9)	

Fumeur	2 390 (10,0)	1 776 (10,4)	614 (9,1)	
Symptômes dépressifs au cours de la dernière semaine^e (oui)	2 631 (11,1)	1 754 (10,3)	877 (12,9)	<0,001
TCA^f (oui)	1 976 (8,3)	1 677 (9,9)	299 (4,4)	<0,001
Apport énergétique total moyen^g (Kcal/day)	1 857 (414)	1 725 (328)	2 171 (427)	<0,001
Qualité du régime alimentaire^h (sPNNS-GS2)	1,68 (3,3)	2,3 (3,0)	0,11 (3,5)	<0,001
Utilisation de médicaments favorisant la prise de poids (oui)	11 679 (49,1)	8 418 (49,5)	3 261 (48,1)	0,06

IMC: Indice de Masse Corporelle; sPNNS-GS2: score simplifié recommandations *Programme National Nutrition Santé*;

TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

^aLes valeurs représentent le n (%) sauf indication contraire

^bObtenues par des test *t* de Student pour les variables continues ou test du Chi-deux pour les variables catégorielles

^c"Sans activité professionnelle" comprend les personnes au foyer, les personnes handicapées, les chômeurs et les étudiants

^dÉvaluée à l'aide de l'International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ) selon les critères établis

^eLes symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide de l'échelle de dépression du *Center for Epidemiologic Studies*, CES-D ; seuils utilisé : CES-D \geq 17 chez les hommes et CES-D \geq 23 chez les femmes

^fLes TCA ont été évalués à l'aide du questionnaire à 5 items Sick-Control-One-Fat-Food (SCOFF) questionnaire; 2 954 données manquantes

^g7 350 données manquantes

^hLa fourchette théorique du sPNNS-GS2 est comprise entre -17,0 et +13,5 points, un score plus élevé reflétant une meilleure qualité de l'alimentation ; 7 350 données manquantes

Tableau 7. Prévalence générale et selon le sexe de chaque groupe de morbidité mentale en fonction du statut d'obésité au moment du suivi (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon total				Hommes				Femmes			
	Total N = 23 797	Pas d'obésité incidente n = 23 064	Obésité incidente n = 733	p ^a	Total N = 6 779	Pas d'obésité incidente n = 6 572	Obésité incidente n = 207	p ^a	Total N = 17 018	Pas d'obésité incidente n = 16 492	Obésité incidente n = 526	p ^a
Groupes de morbidité mentale				<0,001				<0,001				0,03
Pas d'anxiété ni d'insomnie	12 795 (53,8)	12 446 (54,0)	349 (47,6)		4 496 (66,3)	4 384 (66,7)	112 (54,1)		8 299 (48,8)	8 062 (48,9)	237 (45,1)	
Anxiété uniquement^a	6 408 (26,9)	6 195 (26,9)	213 (29,1)		1 427 (21,1)	1 377 (21,0)	50 (24,2)		4 981 (29,3)	4 818 (29,2)	163 (31,0)	
Insomnie chronique uniquement	1 786 (7,5)	1 738 (7,5)	48 (6,5)		399 (5,9)	384 (5,8)	15 (7,2)		1 387 (8,2)	1 354 (8,2)	33 (6,3)	
Comorbidité anxiété-insomnie	2 808 (11,8)	2 685 (11,6)	123 (16,8)		457 (6,7)	427 (6,5)	30 (14,5)		2 351 (13,8)	2 258 (13,7)	93 (17,7)	

Les valeurs représentent le n (%)

^aObtenue par modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps)

^bL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40.

2.3.2. Associations entre l'anxiété, l'insomnie et la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente – échantillon total

Le **Tableau 8** présente les résultats des modèles multivariés de Cox, qui évaluent l'association entre les 4 groupes de morbidité mentale et l'obésité incidente. Le groupe « pas d'anxiété ni d'insomnie » est la référence.

L'échantillon analysé comprenait 23 797 participants. Au cours du suivi moyen de 6,2 ans \pm 2,0 ans, 733 cas d'obésité incidente ont été observés.

Dans le Modèle 1, la comorbidité anxiété-insomnie est apparue comme un facteur prédictif significatif de l'obésité incidente [HR = 1,58 ; IC à 95 % : 1,28-1,94]. Dans le Modèle 2, entièrement ajusté, cette association n'était plus significative [HR = 1,12 ; IC à 95 % : 0,89-1,42]. De même, les participants présentant uniquement une anxiété ou uniquement une insomnie chronique ne présentaient pas un risque accru d'obésité incidente par rapport aux participants sans anxiété ni insomnie.

2.3.3. Associations entre l'anxiété, l'insomnie et la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente – résultats par sexe

Comme la valeur p du test d'interaction avec le sexe était significative à $\alpha = 0,10$ ($p = 0,06$), nous avons également effectué les analyses selon le sexe.

Le **Tableau 8** présente également les résultats séparément pour les hommes et les femmes.

- Chez les femmes (N = 17 018 ; n = 526 cas d'obésité incidents), nous avons observé des résultats similaires à ceux de l'échantillon complet en ce qui concerne la comorbidité anxiété-insomnie [HR du Modèle 2 : 1,00 ; IC à 95 % : 0,77-1,30]. Les femmes présentant une anxiété uniquement ou une insomnie chronique uniquement ne présentaient pas d'un risque accru d'obésité incidente.
- Chez les hommes (N = 6 779 ; n = 207 cas d'obésité incidents), nous avons observé une association significative entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente, dans les deux modèles ajustés [Modèle 2 HR = 1,71 ; IC à 95 % : 1,06-2,76]. Les hommes présentant une anxiété uniquement ou une insomnie chronique uniquement ne présentaient pas d'un risque accru d'obésité incidente.

Tableau 8. Associations dans l'échantillon total et spécifiques au sexe entre les groupes de morbidité mentale et l'obésité incidente (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon total (n = 23 797)					Hommes (n = 6 779)					Femmes (n = 17 018)				
	Modèle 1		Modèle 2			Modèle 1		Modèle 2			Modèle 1		Modèle 2		
	N cas/ Total à risque	HR (IC à 95 %)	P	HR (IC à 95 %)	P	N cas/ Total à risque	HR (IC à 95 %)	P	HR (IC à 95 %)	P	N cas/ Total à risque	HR (IC à 95 %)	P	HR (IC à 95 %)	P
Sans anxiété ni insomnie	343 /12 795	<i>ref</i>		<i>ref</i>		112/ 4 496	<i>ref</i>		<i>ref</i>		237/8 299	<i>ref</i>		<i>ref</i>	
Anxiété uniquement^a	213/ 6 408	1,21 (1,02-1,44)	0,03	0,98 (0,81-1,17)	0,810	50/ 1 427	1,40 (1,00-1,96)	0,05	1,11 (0,77-1,61)	0,57	163/4 981	1,14 (0,93-1,39)	0,21	0,93 (0,75-1,14)	0,48
Insomnie chronique uniquement	48/ 1 786	1,00 (0,74-1,35)	0,97	0,92 (0,68-1,25)	0,589	15/399	1,50 (0,88-2,58)	0,14	1,36 (0,79-2,34)	0,27	33/1 387	0,85 (0,59-1,22)	0,38	0,79 (0,55-1,14)	0,21
Comorbidité anxiété- insomnie	123/ 2 808	1,58 (1,28-1,94)	<0,001	1,12 (0,89-1,42)	0,332	30/457	2,40 (1,60-3,61)	<0,001	1,71 (1,06-2,76)	0,03	93/2 351	1,38 (1,08-1,75)	0,0009	1,00 (0,77-1,30)	0,99

IC : Intervalle de confiance; HR : *Hazard Ratio*

^aL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40

Le Modèle 1 est un modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps)

Le Modèle 2 est un modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps), le statut matrimonial, la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, les symptômes dépressifs, les TCA

2.3.4. Résultats des analyses de sensibilité

Résultats dans l'échantillon total

Cinq analyses de sensibilité ont été effectuées et leurs résultats sont présentés en **Annexe 5**. Dans l'ensemble, les résultats sont restés inchangés.

Résultats chez les femmes

Les résultats des analyses de sensibilité chez les femmes sont présentés en **Annexe 6**. Les résultats sont restés inchangés dans les analyses de sensibilité suivantes :

- 1) avec un ajustement supplémentaire sur l'utilisation de médicaments pouvant favoriser la prise de poids
- 4) avec une imputation simple pour les covariables
- 5) dans un échantillon réduit de n = 14 544 femmes excluant celles ayant des antécédents de cancer, diabète, maladie cardiovasculaire majeure ou de chirurgie bariatrique

Des **différences** ont été observées dans les analyses suivantes :

- 2) avec un ajustement supplémentaire sur l'IMC à baseline, l'insomnie chronique seule était associée à un risque plus faible d'obésité incidente [HR = 0,69 ; IC à 95 % : 0,48-0,99].
- 3) dans un échantillon réduit à n = 11 576 femmes, dont 316 cas d'obésité incidents, 106 cas d'anxiété uniquement, 14 cas d'insomnie uniquement et 51 cas de comorbidité anxiété-insomnie. Cette analyse comprenait un ajustement supplémentaire sur l'apport énergétique total moyen sans l'alcool et la qualité de l'alimentation. L'insomnie chronique était à nouveau associée à un risque plus faible d'obésité [HR = 0,56 ; IC à 95 % : 0,32-0,97].

Résultats chez les hommes

Les résultats des analyses de sensibilité chez les hommes sont présentés en **Annexe 7**. La comorbidité anxiété-insomnie est restée un prédicteur significatif de l'obésité incidente dans les analyses de sensibilité suivantes :

- 1) avec un ajustement supplémentaire sur l'utilisation de médicaments pouvant favoriser la prise de poids
- 4) avec une imputation simple pour les covariables
- 5) dans un échantillon réduit de n = 5 327 hommes excluant ceux ayant des antécédents de cancer, diabète, maladie cardiovasculaire majeure ou de chirurgie bariatrique

Ensuite, des **différences** ont été observées dans les analyses suivantes :

- 2) avec un ajustement supplémentaire sur l'IMC à baseline : l'association observée allait dans le sens attendu mais n'était plus significative [HR = 1,60 ; IC à 95 % : 0,99-2,61].
- 3) dans un échantillon considérablement réduit, à n = 4 871 hommes, dont 124 cas d'obésité incidents, 22 cas d'anxiété uniquement, 12 cas d'insomnie uniquement et 14 cas de comorbidité anxiété-insomnie, pour cause de données manquantes sur l'apport alimentaire. Cette analyse comprenait un ajustement supplémentaire pour l'apport énergétique total moyen sans l'alcool et la qualité de l'alimentation. L'association entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente allait à nouveau dans le sens attendu mais n'était plus significative [HR = 1,17 ; IC à 95 % : 0,59-2,29].

2.4. Interprétation des résultats

Aucune association significative n'a été observée entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente dans l'ensemble de l'échantillon, ce qui ne valide pas notre hypothèse principale. Nous nous attendions à ce que les participants présentant une comorbidité anxiété-insomnie aient un risque plus élevé d'obésité incidente que ceux ne présentant sans anxiété ni insomnie, à la suite des résultats précédemment obtenus sur le DT2 (191).

Notre deuxième hypothèse était que l'effet serait différente selon le sexe, notamment au niveau de la taille d'effet. Une interaction significative a effectivement été observée. Cependant, une association statistiquement significative n'a été observée que chez les hommes, montrant que ceux qui présentaient la comorbidité mentale avaient un risque 71 % plus élevé de développer une obésité que leurs homologues sans comorbidité. Aucun résultat de ce type n'a été obtenu chez les femmes. Notre hypothèse secondaire a donc été partiellement confirmée.

Cette différence entre les hommes et les femmes pourrait s'expliquer en partie par des différences dans les habitudes alimentaires et le mode de vie. Il a été démontré que le stress et le sommeil ont un impact important sur les choix alimentaires, en particulier lorsqu'il s'agit d'aliments réconfortants et palatables, et que ces choix diffèrent selon le sexe. Des études suggèrent que les hommes semblent plus enclins à choisir des aliments liés aux repas (par exemple, hamburger, steaks), tandis que les femmes semblent plus enclines à préférer les snacks et les sucreries (192,193). De plus, malgré la prise en compte de nombreuses covariables, il peut subsister des facteurs de confusion résiduels.

L'association plus forte chez les hommes que chez les femmes était inattendue, compte tenu des différences de prévalence et de nos résultats transversaux antérieurs concernant le lien entre l'obésité, mesurée par l'IMC, et l'insomnie chronique (138). Toutefois, les résultats sont assez

cohérents avec ceux d'une étude prospective norvégienne menée au sein de la cohorte HUNT, où une association entre l'anxiété et l'obésité incidente n'a été observée que chez les hommes (194). Dans nos travaux antérieurs, nous avons observé que l'association entre l'obésité et l'insomnie chronique dépendait également du sexe et de la mesure anthropométrique utilisée (138). Les résultats suggèrent également des différences potentielles dans l'étiologie de l'obésité associée à des troubles de santé mentale purs par rapport à des troubles de santé mentale comorbides. En effet, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre l'anxiété seule et l'obésité incidente, ce qui contraste avec des études antérieures (194-196). Par exemple, après ajustement sur l'utilisation d'antidépresseurs et d'antipsychotiques, mais pas sur les paramètres du sommeil, Pérez-Pinar et al. ont observé une association entre les antécédents d'anxiété et le risque d'obésité dans un vaste échantillon de patients suivis en soins psychiatriques, dans une étude prospective incluant plus de 500 000 patients (195). Une autre étude réalisée dans la cohorte HUNT a mis en évidence une association entre l'anxiété ou la dépression et l'obésité, ajustée en fonction des symptômes d'insomnie (194).

Le groupe qui ne souffrait que d'insomnie chronique ne présentait pas de risque accru d'obésité dans notre analyse, que ce soit dans l'échantillon total ou par sexe. Dans la littérature sur l'obésité, les résultats concernant l'insomnie en tant qu'exposition sont peu nombreux et contradictoires. En général, beaucoup plus d'études se sont concentrées sur la durée et la qualité du sommeil que l'insomnie chronique. Une courte durée de sommeil a été associée à l'obésité incidente (80-83,85,197), tout comme une mauvaise qualité de sommeil (86). Une méta-analyse de 2017 a mis en évidence une association non significative entre le diagnostic d'insomnie et l'obésité, ce qui correspond à nos résultats (87). Cependant, ces résultats étaient basés sur des études transversales essentiellement.

Il est également important de souligner les résultats des cinq analyses de sensibilité de l'association entre les groupes de comorbidité mentale et l'obésité incidente dans l'échantillon complet et par sexe. Dans l'échantillon total, les résultats sont restés inchangés. Pour les hommes comme pour les femmes, la plupart de ces analyses n'ont pas modifié les résultats. Cependant, après ajustement supplémentaire pour l'IMC à baseline ou pour l'apport énergétique total et la qualité de l'alimentation, l'insomnie est apparue comme un facteur de protection pour l'obésité incidente chez les femmes. Il s'agit là d'un résultat inattendu, qu'il conviendrait d'étudier davantage avant de l'attribuer au hasard. Il serait intéressant de considérer le temps de sommeil, en parallèle de l'insomnie et de l'anxiété dans le cadre de futures recherches. Dans cette analyse, l'objectif était de se concentrer sur les troubles de santé mentale, et, pour des raisons de puissance statistique, il n'a pas été possible de faire la distinction entre les participants souffrant d'insomnie chronique, selon leur temps de sommeil, qu'il soit court ou long. De fait, il a été démontré qu'un

sommeil de mauvaise qualité ou insuffisant pouvait accroître la sensibilité à la récompense alimentaire, entraînant une augmentation du grignotage et une préférence pour les aliments riches en graisses, en glucides et en énergie, ce qui, au fil du temps, augmente le risque de prise de poids et d'obésité. De même, il serait intéressant d'étudier le régime alimentaire en tant que facteur médiateur dans ces analyses. Comme les deux expositions n'ont été évaluées qu'au départ dans notre étude, de futures études prenant en compte l'évolution de l'anxiété et de l'insomnie sont nécessaires.

Chez les hommes, les résultats sont restés majoritairement inchangés. Cependant, dans le modèle ajusté en fonction de l'IMC à *baseline*, l'association entre la comorbidité anxiété-insomnie et l'obésité incidente n'était plus significative comme dans le modèle ajusté sur les variables alimentaires. Toutefois, ce modèle était basé sur un échantillon beaucoup plus petit, avec peu de cas d'obésité et seulement 14 hommes présentant une comorbidité anxiété-insomnie. L'analyse a donc probablement manqué de puissance statistique. Dans l'ensemble, de futures études sont nécessaires pour élucider le rôle de l'alimentation dans ces associations.

3. Analyse complémentaire : association entre l'anxiété, l'insomnie, la comorbidité anxiété-insomnie et la variation de poids

3.1. Objectif

Pour aller plus loin dans l'étude sur l'obésité, nous avons choisi de nous intéresser également à la variation de poids, dans chacun des groupes de comorbidité mentale.

3.2. Méthodes spécifiques à l'étude

Pour les analyses principales, étant donné que chacune des covariables contenait moins de 5 % de données manquantes à l'exception des TCA, nous avons exclu les participants ayant des données incomplètes pour les covariables, et créé la modalité "Données manquantes" pour les TCA. Pour les analyses, les groupes de morbidité et de comorbidité ont été créés comme suit : sans anxiété ni insomnie, anxiété seule, insomnie seule, et comorbidité anxiété-insomnie.

3.2.1. Analyses principales

Des modèles mixtes avec un effet aléatoire sur *l'intercept* et le temps et un effet répété sur les individus ont été utilisés pour estimer l'association entre les groupes de morbidité mentale et les mesures répétées de l'IMC. Étant donné la distribution non normale de l'IMC, une transformation logarithmique a été utilisée dans les modèles. Deux modèles différents ont été calculés : le Modèle 1 a été ajusté sur l'âge et le sexe, le Modèle 2 a été ajusté sur le statut matrimonial, l'emploi, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, les symptômes dépressifs et les TCA. Ces modèles ont été réalisés dans l'échantillon complet, chez les hommes et chez les femmes.

Les coefficients β pour les groupes de morbidité représentent les différences d'IMC à *baseline* par rapport au groupe de référence. Les coefficients β pour le temps indiquent l'évolution moyenne de l'IMC dans le temps pour le groupe de référence. Les β -coefficients de l'interaction entre les groupes de morbidité et le temps indiquent la variation de l'IMC dans le temps par rapport au groupe de référence.

3.2.2. Analyses de sensibilité

Quatre séries d'analyses de sensibilité ont été menées pour évaluer la robustesse des résultats, en utilisant le Modèle 2 comme base. Les analyses de sensibilité étaient les suivantes :

- 1) Un modèle ajusté sur la prise de médicaments susceptibles de favoriser la prise de poids

- 2) Un modèle ajusté sur l'apport énergétique total moyen sans l'alcool et la qualité du régime alimentaire (score sPNNS-GS2), pour lequel l'échantillon a été considérablement réduit, à cause du manque de données liées à l'alimentation
- 3) Un modèle avec l'échantillon d'analyse principal, en imputant les données manquantes de covariables par le mode ou la moyenne
- 4) Un modèle avec l'échantillon d'analyse principal, excluant les cas prévalents de cancer (à l'exception du carcinome basocellulaire), de diabète, de maladie cardiovasculaire majeure ou de chirurgie bariatrique

3.3. Résultats

3.3.1. Description de l'échantillon

Au total, 36 474 participants de l'étude NutriNet-Santé disposaient de données complètes pour l'anxiété et l'insomnie et étaient donc éligibles pour cette analyse. Parmi elles, 4 242 étaient enceintes pendant la période d'étude et ont été exclues de l'échantillon. De même, les participants dont les données anthropométriques de base étaient manquantes, qui avaient complété < 2 questionnaires anthropométriques au cours du suivi ou dont les données pour les covariables étaient manquantes ont été jugés inéligibles pour l'étude (n = 4 447). L'échantillon final comprenait donc 27 785 participants répondant aux critères d'inclusion et disposant de données complètes (71,0 % de femmes, âge moyen = 55,8 ± 12,6 ans).

3.3.2. Association entre l'anxiété, l'insomnie, la comorbidité anxiété-insomnie et la variation de poids – échantillon total

Différences d'IMC à baseline

Le **Tableau 9** présente les résultats des modèles mixtes de l'évolution de l'IMC au fil du temps par groupe de morbidité mentale. Dans le Modèle 2, les participants du groupe « anxiété uniquement » avaient un IMC plus faible à *baseline* (coefficients β pour ce groupe < 0) par rapport à ceux du groupe « pas d'anxiété ni d'insomnie » (référence dans le modèle). Par ailleurs, les participants du groupe « insomnie chronique uniquement » avaient un IMC plus élevé au départ (coefficients β pour ce groupe > 0) par rapport à ceux du groupe « pas d'anxiété ni d'insomnie » (référence dans le modèle).

Gain d'IMC par année

Ensuite, nous observons une augmentation de l'IMC au fil du temps pour les groupes « anxiété uniquement » et « comorbidité anxiété-insomnie » par rapport au groupe « pas d'anxiété ni

d'insomnie » (coefficients β pour les termes d'interaction > 0). Concernant le groupe « insomnie uniquement », il n'a pas été observée de variation d'IMC significative. Les résultats sont similaires dans les deux modèles.

Pour déterminer si la différence entre les groupes « anxiété uniquement » et « comorbidité anxiété-insomnie » est significative, nous avons changé la référence dans le Modèle 2 pour le groupe « anxiété uniquement ». Le coefficient β de l'interaction entre le groupe « comorbidité anxiété-insomnie » est resté significatif. Il y a donc une différence significative dans la variation de l'IMC au cours du temps entre les groupes « anxiété uniquement » et « comorbidité anxiété-insomnie ». La comorbidité anxiété-insomnie est associée à une plus grande augmentation de l'IMC au cours du temps que l'anxiété uniquement.

3.3.3. Association entre l'anxiété, l'insomnie, la comorbidité anxiété-insomnie et la variation de poids – résultats par sexe

Chez les femmes, des résultats comparables à l'échantillon complet ont été observés.

Chez les hommes, des résultats comparables ont également été retrouvés. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes « comorbidité anxiété-insomnie » et « anxiété uniquement ».

3.3.4. Résultats des analyses de sensibilité

Résultats dans l'échantillon total

Quatre analyses de sensibilité ont été effectuées et sont présentées en **Annexe 8**. Dans l'ensemble, les résultats sont restés inchangés.

Cependant, la différence significative entre le groupe « comorbidité anxiété-uniquement » et « anxiété uniquement » n'est plus observée dans l'analyse suivante :

- 2) dans un échantillon réduit à $n = 18\,464$ participants. Cette analyse comprenait un ajustement supplémentaire sur l'apport énergétique total moyen sans l'alcool et la qualité du régime alimentaire (score sPNNS-GS2).

Résultats par sexe

Des résultats similaires aux analyses de sensibilité dans l'échantillon total ont été observés dans les analyses de sensibilité par sexe.

3.3.5. Synthèse des résultats

L'objectif de ces analyses était d'évaluer l'effet de l'anxiété, de l'insomnie chronique et de leur comorbidité sur les variations de poids. Nous avons constaté que les participants présentant une anxiété uniquement ou la comorbidité anxiété-insomnie montraient une augmentation significative de l'IMC par rapport aux participants sans anxiété ni insomnie. De plus, les participants présentant la comorbidité présentaient une augmentation d'IMC significativement plus élevée que les participants souffrant uniquement d'anxiété. Cette différence entre les groupes n'a cependant pas été observée chez les hommes, ni dans les modèles ajustés pour les variables alimentaires dans un sous-échantillon restreint de participants.

Tableau 9. Association entre les groupes de morbidité mentale et la variation d'IMC (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon complet (n = 27 785)				Femmes (n = 19 821)				Hommes (n = 7 964)			
	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 1		Modèle 2	
	β ^a (IC à 95 %)	P	β ^a (IC à 95 %)	P	β ^a (IC à 95 %)	P	β ^a (IC à 95 %)	P	β ^a (IC à 95 %)	P	β ^a (IC à 95 %)	P
Groupes de morbidité (<i>Différence d'IMC à baseline</i>)												
Sans anxiété ni insomnie	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
Anxiété uniquement	0,37 (-0,10; 0,85)	0,122	-1,06 (-1,53; -0,59)	<0,0001	0,58 (-0,01; 1,17)	0,052	-0,89 (-1,47; -0,31)	0,003	-0,10 (-0,86; 0,68)	0,808	-1,64 (-2,42; -0,86)	<0,0001
Insomnie chronique uniquement	1,84 (1,06; 2,62)	<0,0001	1,26 (0,52; 2,01)	0,0008	2,15 (1,20; 3,10)	<0,0001	1,60 (0,69; 2,52)	0,0005	1,03 (-0,28; 2,36)	0,124	0,22 (-1,02; 1,47)	0,734
Comorbidité anxiété-insomnie	1,83 (1,19; 2,47)	<0,0001	-0,33 (-0,98; 0,33)	0,324	1,81 (1,06; 2,57)	<0,0001	-0,25 (-1,01; 0,53)	0,531	2,36 (1,12; 3,62)	0,0002	-0,30 (-1,57; 0,98)	0,643
Temps (<i>gain d'IMC par an pour la référence – sans anxiété ni insomnie</i>)												
	0,01 (-0,01; 0,03)	0,287	0,01 (-0,01; 0,03)	0,276	0,07 (0,05; 0,09)	<0,0001	0,07 (0,05; 0,09)	<0,0001	-0,09 (-0,12; -0,07)	<0,0001	-0,09 (-0,12; -0,07)	<0,0001
Groupes de morbidité x temps (<i>gain d'IMC par an</i>)												
Sans anxiété ni insomnie x temps	ref.		ref.		ref.		ref.		ref.		ref.	
Anxiété uniquement x temps ^b	0,07 (0,04; 0,10)	<0,0001	0,07 (0,04; 0,10)	<0,0001	0,04 (0,00; 0,07)	0,052	0,04 (0,00; 0,07)	0,051	0,09 (0,04; 0,14)	0,0009	0,09 (0,03; 0,14)	0,0009
Insomnie chronique uniquement x temps ^b	0,03 (-0,02; 0,08)	0,230	0,03 (-0,02; 0,08)	0,227	0,01 (-0,05; 0,06)	0,810	0,01 (-0,05; 0,06)	0,807	0,01 (-0,08; 0,09)	0,846	0,01 (-0,07; 0,09)	0,823
Comorbidité anxiété-insomnie x temps ^b	0,13* (0,09; 0,17)	<0,0001	0,13* (0,09; 0,17)	<0,0001	0,09* (0,05; 0,14)	<0,0001	0,09* (0,05; 0,14)	<0,0001	0,14 (0,06; 0,22)	0,004	0,14 (0,06; 0,22)	0,0004

^aLes estimateurs β des paramètres, correspondant à la modélisation du log(IMC), sont transformés de la façon suivante : $\beta = (\text{exponentiel}(\beta) - 1) \times 100$, interprété comme une variation relative d'IMC en pourcentage.

^bGain d'IMC/année = gain d'IMC/année dans les groupes 2, 3, 4 en plus du gain d'IMC/année dans le groupe 1

*Le coefficient de la modalité "comorbidité anxiété-insomnie" est significativement plus élevé que celui de la modalité "anxiété".

Modèle 1 : modèle mixte linéaire multivariable ajusté sur l'âge et le sexe

Modèle 2 : modèle 1 + statut matrimonial, emploi, niveau d'études, sédentarité, activité physique, consommation d'alcool, tabagisme, symptômes dépressifs, TCA

OBJECTIF 2 – RÉSULTATS

Multimorbidité mentale

Travail en cours

1. Objectifs

Le **second objectif** de cette thèse consistait à analyser la multimorbidité entre les quatre troubles de santé mentale d'intérêt dans ce travail, en développant un indice de multimorbidité capable de prédire le risque de DT2, tout en rapportant les associations observées.

2. Méthodes spécifiques à l'étude

Les participants inclus dans cette étude étaient ceux ayant des données disponibles sur les quatre troubles de santé mentale d'intérêt (anxiété, insomnie chronique, symptômes dépressifs et TCA). De plus, ceux pour qui l'IMC n'était pas disponible, avec un diabète prévalent (DT1 et DT2), avec moins de 6 mois de suivi et ceux pour qui certaines covariables n'étaient pas disponibles ont été exclus de l'analyse.

Les caractéristiques descriptives de l'échantillon complet selon le développement ou non d'un DT2 sont présentés dans le **Tableau 10**, qui indique le nombre (%) et les valeurs p du Chi-2 pour les variables catégorielles et les valeurs p du test t de Student pour les variables continues.

De la même façon, la présence de troubles de santé mentale observée, en fonction de l'incidence du DT2 est présenté dans le **Tableau 11** qui indique le nombre (%) et les valeurs p du Chi-2.

Ensuite, nous avons utilisé la PLS-Cox pour établir des profils de troubles de santé mentale associés à l'incidence du DT2 au cours du suivi, soit les composantes PLS-Cox. Le modèle PLS-Cox a été calculé sans ajustements, et les poids de chaque trouble de santé mentale dans la création des composantes PLS-Cox est présenté dans le **Tableau 12**.

Enfin, nous avons souhaité estimer les associations entre les composantes PLS-Cox et le risque de DT2. Pour cela, deux modèles de Cox multivariés ont été utilisés : le Modèle 1 est ajusté sur l'âge (échelle de temps) et le sexe ; le Modèle 2 est ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, l'IMC, le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'hypertension, la dyslipidémie et les antécédents familiaux de DT2. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 13**.

3. Résultats

3.1. Description de l'échantillon d'étude

Au total, 32 412 participants de l'étude NutriNet-Santé avaient des données disponibles pour les quatre troubles de santé mentale d'intérêt et étaient donc éligibles pour cette analyse. Parmi eux, 41 ne disposaient pas de données IMC et ont été exclus de l'échantillon. Ensuite, ceux qui présentaient un DT1 ou un DT2 prévalent ont été exclus de l'étude (n = 1 244). Enfin, les participants perdus de vue et ceux avec des données manquantes pour les covariables ont également été exclus (n = 1 748). L'échantillon final était donc composé de 29 379 participants (75,0 % de femmes, âge moyen = 53,3 ± 13,8 ans). La durée moyenne du suivi dans cette étude était de 7,2 ± 2,7 ans. A la fin du suivi, il y avait 430 (1,5 %) cas incidents de DT2.

L'échantillon final était majoritairement féminin, avec un haut niveau d'études (études supérieures), non fumeur et avec un IMC normal. Le groupe ayant développé un DT2 présentait le pourcentage le plus élevé de participants présentant une hypertension, des antécédents familiaux de DT2, une obésité et un âge avancé (**Tableau 10**).

De plus, le groupe ayant développé un DT2 présentait le pourcentage le plus élevé de participants présentant des symptômes dépressifs ou des TCA. Sans s'intéresser au type de trouble de santé mentale, les participants ayant développé un DT2 étaient plus susceptibles de présenter au moins deux troubles de santé mentale. Par exemple, 3,7 % des participants ayant développé un DT2 présentaient les 4 troubles de santé mentale, tandis que cette proportion était à 1,5 % dans l'échantillon total (**Tableau 11**).

Tableau 10. Caractéristiques de base^a des participants en fonction de l'incidence du DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon total N = 29 379	Pas de DT2 incident N = 28 949 (98,5 %)	DT2 incident N = 430 (1,5 %)	p-value ^b
Sexe				<0,001
Hommes	7 249 (24,7)	7 062 (24,4)	187 (43,5)	
Femmes	22 130 (75,3)	21 887 (75,6)	243 (56,5)	
Age, années, moyenne (ET)	53,4 (13,8)	53,3 (13,9)	60,2 (10,3)	<0,001
Catégories d'âge				<0,001
<35 ans	3 918 (13,3)	3 908 (13,5)	10 (2,3)	
35-54 ans	10 640 (36,2)	10 523 (36,4)	117 (27,2)	
55-64 ans	7 606 (25,9)	7 461 (25,8)	145 (33,7)	
≥ 65 ans	7 215 (24,6)	7 057 (24,4)	158 (36,7)	
Niveau d'études				<0,001
Inférieur au baccalauréat	4 486 (15,3)	4 383 (15,1)	103 (24,0)	
Baccalauréat ou équivalent	4 956 (16,9)	4 856 (16,8)	100 (23,3)	
Bac + 2, Bac + 3	9 274 (31,6)	9 163 (31,7)	111 (25,8)	
Bac + 5 ou supérieur	10 663 (36,3)	10 547 (36,4)	116 (27,0)	
Catégorie socioprofessionnelle^c				<0,001
Sans activité professionnelle	2 805 (9,5)	2 762 (9,5)	43 (10,0)	
Ouvriers, agriculteurs	740 (2,5)	728 (2,5)	12 (2,8)	
Professions intermédiaires	8 530 (29,0)	8 444 (29,2)	86 (20,0)	
Cadres et professions intellectuelles supérieures	6 784 (23,1)	6 724 (23,2)	60 (14,0)	
Retraité	10 520 (35,8)	10 291 (35,5)	229 (53,3)	
Niveau d'activité physique^d				0,094
Faible	6 627 (22,6)	6 516 (22,5)	111 (25,8)	
Modéré	11 915 (40,6)	11 761 (40,6)	154 (35,8)	
Élevé	10 837 (36,9)	10 672 (36,9)	165 (25,8)	
Sédentarité (minutes passées assis/j)^d (moyenne, ET)	348,2 (192,0)	348,3 (192,1)	338,2 (186,9)	0,3
Statut tabagique				<0,001
Jamais fumé	14 869 (50,6)	14 715 (50,8)	154 (35,8)	
Ancien fumeur	11 422 (38,9)	11 196 (38,7)	226 (52,6)	
Fumeur	3 088 (10,5)	3 038 (10,5)	50 (11,6)	
Consommation d'alcool, g ethanol/j	7,08 (9,88)	7,05 (9,84)	8,98 (12,19)	0,001
Hypertension (oui)	4 619 (15,7)	4 398 (15,2)	221 (51,4)	<0,001
Dyslipidémie (oui)	5 614 (19,1)	5 422 (18,7)	192 (44,7)	<0,001
Antécédents familiaux de DT2 (oui)	5 732 (19,5)	5 577 (19,3)	155 (36,0)	<0,001
IMC, kg/m², moyenne (ET)	23,97 (4,29)	23,89 (4,22)	29,36 (5,48)	<0,001

Catégories d'IMC				<0,001
Maigreur (< 18,5)	1 372 (4,7)	1 371 (4,7)	1 (0,2)	
Poids normal (18,5-24,9)	18 338 (62,4)	18 268 (63,1)	70 (16,3)	
Surpoids (25,0-29,9)	7 132 (24,3)	6 937 (24,0)	195 (45,3)	
Obésité (> 30,0)	2 537 (8,6)	2 373 (8,2)	164 (38,1)	

IMC : Indice de Masse Corporelle

^aLes valeurs représentent le n (%) sauf indication contraire

^bObtenues par des tests *t* de Student pour les variables continues ou test du Chi-2 pour les variables catégorielles

^c"Sans activité professionnelle" comprend les personnes au foyer, les personnes handicapées, les chômeurs et les étudiants;

^dÉvaluée à l'aide de l'International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ) selon les critères établis

Tableau 11. Présence de troubles de santé mentale en fonction de l'incidence du DT2 (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Échantillon total N = 29 379	Pas de DT2 incident N = 28 949 (98,5 %)	DT2 incident N = 430 (1,5 %)	<i>p</i> -value ^b
Présence d'un trouble de santé mentale				
Anxiété	11 844 (40,3)	11 654 (40,3)	190 (44,2)	0,10
Insomnie chronique	5 837 (19,9)	5 739 (19,8)	98 (22,8)	0,13
Symptômes dépressifs	3 340 (11,4)	3 264 (11,3)	76 (17,7)	<0,001
TCA (tous types confondus)	3 617 (12,3)	3 517 (12,1)	100 (23,3)	<0,001
Nombre de troubles de santé mentale				
1 trouble de santé mentale	8 814 (30,0)	8 696 (30,0)	118 (27,4)	0,2
2 troubles de santé mentale	4 425 (15,1)	4 341 (15,0)	84 (19,5)	0,009
3 troubles de santé mentale	1 754 (6,0)	1 716 (5,9)	38 (8,8)	0,011
4 troubles de santé mentale	428 (1,5)	412 (1,4)	16 (3,7)	<0,001

^aLes valeurs représentent le n (%)

^bObtenues par des tests du Chi-2

3.2. Associations entre des profils de troubles de santé mentale et le DT2 incident

La PLS-Cox nous a permis d'identifier deux composantes associées au risque de DT2. Le **Tableau 12** montre les poids de chaque trouble de santé mentale sur ces deux composantes. On observe que l'anxiété, les symptômes dépressifs et les TCA prennent des poids importants sur la composante 1, tandis que pour la composante 2, il s'agit plutôt de l'anxiété, l'insomnie et les TCA.

Tableau 12. Poids de chaque trouble de santé mentale dans la création des composantes PLS-Cox, calculé sans ajustement (cohorte NutriNet-Santé, France)

Trouble de santé mentale d'intérêt	Composante 1	Composante 2
Anxiété	0,39	-0,63
Symptômes dépressifs	0,58	0,01
Insomnie chronique	0,15	-0,23
TCA	0,69	0,78

Les composantes sont obtenues à partir d'une PLS-Cox non ajustée

Les associations entre ces composantes et le risque de DT2 sont présentées dans le **Tableau 13**. Dans le Modèle 1 uniquement ajusté sur l'âge et le sexe, les deux composantes sont associées significativement à un risque plus élevé de DT2. Une fois le modèle ajusté sur l'ensemble des covariables, dans le Modèle 2, seule la composante 1 reste associée au risque de DT2 incident [HR = 1,13 ; IC à 95 % : 1,06-1,21].

Tableau 13. Associations entre les composantes PLS-Cox et le DT2 incident (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1		Modèle 2	
	HR (IC à 95%)	P-value	HR (IC à 95%)	P-value
Composante 1 PLS-Cox	1,33 (1,25-1,42)	<0,001	1,13 (1,06-1,21)	<0,001
Composante 2 PLS-Cox	1,13 (1,03-1,23)	0,008	1,00 (0,91-1,09)	0,959

Le Modèle 1 est ajusté sur l'âge (échelle de temps) et le sexe

Le Modèle 2 est ajusté sur l'IMC, le niveau d'études, l'emploi, la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'hypertension, la dyslipidémie et les antécédents familiaux de DT2

La composante 1, une combinaison linéaire de chaque trouble de santé mentale, attribuant des poids plus importants à l'anxiété, les TCA, les symptômes dépressifs, tout en prenant en compte l'insomnie chronique et les interactions potentielles, est alors significativement associée à un risque de DT2 incident.

3.3. Synthèse des résultats

L'objectif de ces analyses était d'examiner la multimorbidité mentale en élaborant un indice capable de prédire le risque de DT2. Dans un premier temps, nous avons constaté que, indépendamment du type de trouble de santé mentale, les participants ayant développé un DT2 étaient plus susceptibles de présenter au moins deux troubles de santé mentale. Par la suite, nous avons inclus les quatre troubles étudiés – anxiété, insomnie chronique, symptômes dépressifs et TCA – dans nos modèles. Un profil associé au DT2 a été observé, attribuant un poids à chaque trouble de santé mentale. Les poids les plus importants étaient attribués à l'anxiété, les symptômes dépressifs et les TCA. Cette combinaison linéaire était alors associée à une augmentation du risque de DT2 dans un modèle multi-ajusté également.

DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

Ce travail s'inscrit dans le projet ANR MEMORIES (<https://anr.fr/Projet-ANR-21-CE36-0003>), visant à fournir de nouvelles connaissances sur le rôle de la santé mentale en tant que déterminant modifiable des pathologies métaboliques, telles que l'obésité et le DT2. Ceci dans le but de participer à la réduction de la mortalité prématurée et de la morbidité chez les personnes souffrant de troubles de santé mentale.

L'objectif global de ce travail doctoral était de fournir de nouvelles connaissances épidémiologiques sur les facteurs de risque modifiables de l'obésité et du DT2, en explorant les associations prospectives entre les troubles de santé mentale et ces pathologies dans le cadre de la cohorte NutriNet-Santé. En effet, les personnes souffrant de troubles de santé mentale s'avèrent être en moins bonne condition physique, notamment du point de vue de l'obésité et du DT2 (46). Dans ce travail, nous avons étudié les troubles de santé mentale correspondant aux critères suivants : 1) présentant une prévalence relativement élevée dans la population générale adulte, 2) associés à un risque relativement accru de mortalité précoce, 3) ayant un potentiel de prévention ou de retardement de la progression, et 4) ayant un caractère chronique. Nous avons alors étudié les symptômes dépressifs, l'anxiété, l'insomnie chronique et les TCA.

Ce travail a été divisé en trois parties (objectif préliminaire, objectif 1 et objectif 2).

L'objectif préliminaire nous a permis **1)** d'en savoir plus sur l'état des connaissances sur l'obésité et le DT2 au sein de la cohorte NutriNet-Santé par le biais de deux synthèses, et **2)** de faire le bilan des données existantes de la littérature épidémiologique sur les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque de DT2. Cela nous a permis d'identifier des troubles, peu, pas ou largement étudiés, et de classer les risques relatifs qui leur sont associés.

1) Notre synthèse des articles ayant examiné l'obésité dans la cohorte NutriNet-Santé a révélé que ce sujet avait été largement étudié : au moment de la synthèse, 29 articles avaient exploré l'obésité, que ce soit comme conséquence de santé, facteur d'exposition ou variable modératrice. Des facteurs protecteurs de l'obésité, tels que certains comportements alimentaires comme l'alimentation intuitive et durable, ainsi que des facteurs psychologiques comme l'optimisme ou la pleine conscience, ont été identifiés. A l'inverse, des facteurs délétères ont été mis en évidence, tels que la consommation d'aliments ultra-transformés, l'alimentation émotionnelle ainsi que des traits psychologiques comme l'impulsivité. Toutefois, aucun article n'avait encore étudié les troubles de santé mentale en lien avec l'obésité dans la cohorte. La plupart des études incluses avaient mesuré l'obésité via l'IMC, avec des tailles d'échantillon allant de 6 352 pour une étude chez le participant âgé, à 110 260 participants incluant l'ensemble des participants de la cohorte

ayant les données nécessaires.

Dans notre synthèse sur le DT2 dans la cohorte NutriNet-Santé, les articles se sont principalement intéressés à l'alimentation : 12 articles ont étudié les déterminants nutritionnels du DT2. Parmi les facteurs protecteurs identifiés figurent la consommation de fibres alimentaires ou d'aliments provenant de l'agriculture biologique. En revanche, les facteurs de risque de DT2 incluent l'apport en émulsifiants, édulcorants ou encore nitrites, ainsi que l'exposition aux pesticides de synthèse. La plupart des études incluses étaient prospectives, offrant ainsi la possibilité de faire de même dans nos études sur les troubles de santé mentale. De plus, nous avons pu recueillir des informations sur les variables d'ajustement utiles dans la cohorte et nous familiariser avec la méthode d'identification des cas de DT2.

2) Notre synthèse exhaustive de la littérature concernant les troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque de DT2 a permis d'identifier la dépression comme étant le trouble le plus étudié, pour lequel de nombreuses méta-analyses d'études prospectives ont été réalisées. La dépression a alors été associée à un risque accru de développer un DT2, de façon constante dans toutes les études. L'anxiété a également fait l'objet de méta-analyses, l'associant également à un risque accru de DT2. Les troubles du sommeil ont fait l'objet de 2 méta-analyses, ainsi les difficultés à initier et/ou maintenir le sommeil et une courte (< 5 h) ou longue durée de sommeil (> 9 h) ont également été associés à un risque accru de développer un DT2. Cependant, l'insomnie chronique n'a que très peu été explorée, bien que le peu d'études tendent à aller dans le même sens que pour les troubles du sommeil. Enfin, parmi les TCA, l'anorexie mentale est associée à un moindre risque de DT2 tandis que la boulimie nerveuse à un risque plus élevé. Aucun résultat significatif n'a été observé pour l'hyperphagie. Toutefois, ces résultats concernant les TCA se basent sur un nombre restreint d'études prospectives. Dans l'ensemble de ces études, de nombreuses méthodes d'évaluation des troubles de santé mentale ont été utilisées, notamment pour les troubles du sommeil, ce qui limite la reproductibilité de ces études.

L'objectif 1 s'inscrit dans la continuité des résultats de l'objectif préliminaire. En effet, l'insomnie chronique a été très peu étudiée, malgré des preuves solides quant à l'impact des troubles du sommeil sur le DT2. De plus, l'anxiété, associée au DT2 dans la littérature, présente une forte comorbidité avec l'insomnie. C'est pourquoi dans cette partie nous nous sommes intéressés à l'impact de cette comorbidité anxiété-insomnie sur **1)** le risque de DT2 et **2)** le risque d'obésité, ce qui n'a pas été étudié précédemment.

1) Dans notre étude prospective concernant l'impact de la comorbidité anxiété-insomnie sur le risque de DT2 (N = 35 014 participants ; n = 378 cas incidents de DT2 ; 5,9 ± 2,1 ans de suivi), nous avons observé, dans les modèles complètement ajustés, que les participants présentant la comorbidité anxiété-insomnie avaient un risque plus élevé de 40 % de développer un DT2 que

ceux sans anxiété, ni insomnie. Ces résultats confirment notre hypothèse principale et apportent de nouvelles connaissances dans le domaine de la santé mentale en relation avec le DT2, et font avancer les recherches sur la multimorbidité. Cependant, lorsque le groupe présentant la comorbidité anxiété-insomnie était comparé à ceux ayant uniquement de l'anxiété, l'association n'était plus significative. Cela peut être expliqué par une différence moins nette de l'état de santé entre ces deux groupes. Chez les groupes présentant uniquement une insomnie chronique ou une anxiété, il n'a pas été observé d'association significative avec le risque de DT2. Ces résultats contrastent avec les résultats de la littérature concernant ces pathologies, bien que la plupart des études ne prennent pas en compte la dépression, l'anxiété ou l'insomnie dans leurs études.

2) Dans notre étude prospective concernant l'impact de la comorbidité anxiété-insomnie sur le risque d'obésité (N = 23 797 participants ; n = 733 cas d'obésité incidente ; 6,2 ± 2,0 ans de suivi), nous n'avons pas observé de résultats significatifs dans l'échantillon total. Notre hypothèse principale reposait sur l'idée que les participants présentant la comorbidité anxiété-insomnie aient un risque plus élevé d'obésité incidente que ceux sans anxiété ni insomnie, se basant sur la littérature et sur nos précédents résultats avec le DT2.

Notre deuxième hypothèse reposait sur un effet différent selon le sexe, notamment au niveau de la taille d'effet. Elle n'a été que partiellement validée car une interaction significative a effectivement été observée, mais la comorbidité anxiété-insomnie a été associée à un risque accru de 71 % d'obésité chez les hommes uniquement. Ce résultat pourrait être partiellement expliqué par des différences dans les habitudes alimentaires et le mode de vie entre les deux sexes, tout comme les comportements en réaction au stress. Toutefois, il est important de noter que la prise en compte de l'IMC à baseline, ou la prise en compte de données alimentaires, dans un échantillon considérablement réduit pour cause de données manquantes, l'association n'était plus significative. Les résultats ajustés sur les variables alimentaires indiquent qu'il serait intéressant de mener des analyses de médiation afin de mieux comprendre leur rôle dans cette association.

L'objectif 2 consistait à prendre en compte la multimorbidité entre les quatre troubles de santé mentale d'intérêt dans ce travail doctoral (anxiété, symptômes dépressifs, insomnie chronique et TCA), en développant un indice capable de prédire, dans un contexte épidémiologique, le risque de DT2, tout en rapportant les associations observées. En effet, dans la suite du projet MEMORIES, ce résultat permettra ensuite d'estimer la proportion de morbidité et de mortalité prématurée évitable liée à ces troubles.

Dans cette étude (N = 32 412 participants ; n = 430 cas incidents de DT2 ; 7,2 ± 2,7 ans de suivi), il a été observé que les participants ayant développé un DT2 étaient plus susceptibles de présenter au moins deux troubles de santé mentale. Ensuite, un profil d'exposition aux troubles de santé mentale a alors été établi en utilisant la méthode *Partial Least Squares*, attribuant un poids à

chaque trouble, en fonction de leur interaction et leur association avec le DT2. Ce profil attribuait des poids importants à la dépression, l'anxiété et les TCA tout en prenant en compte l'insomnie chronique. Une fois dans un modèle ajusté sur l'ensemble des covariables habituelles, ce profil a été associé à un risque plus élevé de 13 % de développer un DT2.

Ces résultats d'associations entre les troubles de santé mentale, l'obésité et le DT2 peuvent être expliqués par des mécanismes biologiques tels que l'hyperactivité de l'axe HHS stimulant la production de glucose, ou l'augmentation des marqueurs inflammatoires eux-même associés au risque de DT2. D'autres mécanismes cognitifs et comportementaux tels que l'inactivité physique, la prise de médicaments, une moindre capacité de réflexion, la fatigue sont également mentionnés dans la littérature (117).

L'ensemble de ces résultats apportent de nouvelles connaissances dans le domaine de la santé mentale en lien avec la santé physique, tout en faisant avancer les recherches sur la multimorbidité.

2. Forces et limites méthodologiques

Dans toute recherche épidémiologique, il est essentiel de tenir compte des aspects méthodologiques. Nos études pourraient en effet être affectées par plusieurs biais potentiels, notamment liés au type d'étude, ainsi qu'aux biais de sélection, de classification et de confusion, mais présentent également de nombreuses forces.

Tout d'abord, NutriNet-Santé est une cohorte prospective lancée en 2009, conférant alors un long suivi des participants. De plus, elle présente une hétérogénéité des profils de participants issus de la population générale inclus, du point de vue géographique, sociodémographique, anthropométrique, mode de vie ou état de santé. La cohorte dispose également d'une grande richesse d'informations, permettant de considérer plusieurs expositions simultanément : anxiété, dépression, TCA et insomnie chronique. Cela permet également de prendre en compte de nombreuses potentielles variables de confusion dans nos modèles principaux ainsi que de s'assurer de leur robustesse au travers d'analyses de sensibilité. Ces variables proviennent notamment de questionnaires sociodémographiques et anthropométriques validées (119,127).

Les questionnaires utilisés dans cette thèse pour évaluer les troubles de santé mentale présentent également plusieurs atouts. Les symptômes dépressifs et l'anxiété ont été mesurés à l'aide du CES-D et du STAI, deux outils largement utilisés en épidémiologie et validés pour la population francophone (129,198–200). Les TCA ont été évalués grâce à l'échelle SCOFF, composée de 5 items, ce qui en fait un outil simple d'utilisation tout en conservant une bonne sensibilité pour identifier les personnes à risque de TCA et validé pour la population française (133,201). Enfin, l'insomnie chronique a été mesurée dans la cohorte NutriNet-Santé via un questionnaire portant sur les caractéristiques du sommeil, en accord avec les critères de l'ICSD-3 et du DSM-5 (12,15).

En ce qui concerne l'identification des cas de DT2, celle-ci a été réalisée selon des critères mis en place par un groupe d'experts composé de chercheurs, de médecins endocrinologues et de biostatisticiens. L'obésité a quant à elle été évaluée grâce à l'IMC, qui est un outil simple et peu coûteux, adapté aux échantillons à larges, et à la comparaison entre les études mais aussi entre les pays. De plus, des corrélations ont été établies entre l'IMC et la graisse corporelle totale et l'adiposité abdominale (54).

Il est également important de souligner les limites de nos études. Celles-ci se basent sur les données de la cohorte NutriNet-Santé. Cette étude est observationnelle, on ne peut donc pas établir de conclusion quant à la causalité des associations observées malgré le design longitudinal de nos travaux. La cohorte se base sur le principe de la participation volontaire, induisant un biais qu'il est essentiel de considérer puisque ces résultats ne sont pas nécessairement transposables à la population générale française. En effet, on observe dans la cohorte une majorité de femmes avec

un haut statut socio-économique, par rapport à la population française (202). De plus, l'étude se déroule entièrement en ligne, ce qui peut participer au biais de sélection, bien que 90 % de la population française disposait d'un accès Internet en 2020 (203). Aussi, il a été montré que l'utilisation de ce type de plateforme pouvait minimiser le biais de désirabilité (204). Étant donné que l'étude NutriNet-Santé porte sur la nutrition et la santé, il est probable qu'elle attire des participants déjà sensibilisés à ces thématiques, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation des associations et une moindre incidence d'évènements de santé.

Les mesures de nos variables d'exposition, à savoir les troubles de santé mentale, sont basées sur l'autodéclaration des participants, ce qui peut introduire un biais de classification puisque ces déclarations ne correspondent pas nécessairement à un diagnostic clinique. En effet, la proportion de participants correspondant à un trouble de santé mentale est plus élevée que ce qui est généralement rapporté dans la littérature (14,19,205). Cela peut s'expliquer par le fait que ces troubles sont souvent sous-diagnostiqués dans la population générale, en raison de la faible demande de soins en lien avec la stigmatisation et la discrimination (1). De plus, les personnes présentant des symptômes de santé mentale plus sévères sont souvent moins enclines à participer à des études épidémiologiques et à fournir des informations sur le long terme par rapport à celles en meilleure santé mentale (206,207). En ce qui concerne les TCA, dans nos études, aucune distinction n'a été faite quant au type (anorexie mentale, boulimie nerveuse ou hyperphagie).

L'évaluation de l'obésité repose également sur les données autodéclarées de taille et de poids, utilisées pour calculer l'IMC. Toutefois, cet indicateur présente certaines limites. L'IMC ne distingue pas l'adiposité des autres types de tissus, ce qui signifie qu'il ne reflète pas nécessairement la quantité de masse grasse, laquelle peut varier d'une personne à l'autre, même avec un IMC identique (54). De plus, les seuils proposés par l'OMS s'avèrent être moins adaptés pour certaines populations, telles que les seniors. Par ailleurs, l'IMC ne reflète pas nécessairement l'adiposité régionale, comme l'adiposité abdominale, qui constitue un risque plus élevé pour la santé par rapport à la graisse située dans d'autres parties du corps, malgré les corrélations observées (54). C'est pourquoi l'OMS recommande de combiner l'IMC avec le tour de taille pour obtenir de meilleurs résultats prédictifs des évènements de santé (54). De plus, de précédents résultats obtenus dans la cohorte NutriNet-Santé ont montré que les résultats concernant l'obésité pouvaient varier en fonction de la mesure utilisée : IMC, tour de taille ou rapport taille-hanches (143).

L'évaluation du DT2 repose également principalement sur la déclaration des participants. Dans nos études, on observe une moindre incidence des cas de DT2 en comparaison à la population générale française (208). De plus, la maladie est sous-diagnostiquée en France et dans le monde, on estime qu'environ 20 % des cas ne sont pas détectés (59,65).

Nos études prospectives présentent également des limites spécifiques. Nous n'utilisons qu'une seule mesure des troubles de santé mentale, ce qui ne permet pas de prendre en compte les variations possibles de l'état de santé mentale des participants au fil du temps. Cependant, le questionnaire utilisé pour évaluer l'anxiété par exemple, est conçu pour mesurer l'anxiété comme un trait de personnalité stable. Par ailleurs, dans nos études sur la comorbidité anxiété-insomnie, la catégorisation de notre exposition en quatre groupes peut limiter le nombre de participants et d'évènements de santé incidents dans chaque groupe, réduisant ainsi la puissance statistique. Cette limite est d'autant plus marquée dans les analyses de sensibilité, où l'échantillon est davantage restreint. Par exemple, en raison du nombre de données manquantes important pour les variables alimentaires, elles ont été considérées en analyse de sensibilité, dans un échantillon considérablement réduit.

3. Perspectives de recherche

Les résultats de ce travail doctoral apportent de nouvelles connaissances sur les liens complexes entre la santé mentale, la santé physique, et la multimorbidité. Ceux-ci ont montré des interactions jusqu'ici peu explorées et soulignent l'importance de la santé mentale dans la prévention des pathologies physiques chroniques. De futures recherches poursuivant dans cette direction permettront non seulement d'approfondir ces observations, mais aussi de renforcer les stratégies de prévention.

Dans nos études sur l'obésité, les associations observées ne l'étaient plus lorsque l'alimentation était prise en compte dans les ajustements des modèles. La prise en compte des données alimentaires réduisait considérablement l'échantillon d'étude. Étant donné le pourcentage important de données manquantes, une imputation n'avait pas été envisagée. Il serait cependant intéressant d'imputer ces données par une méthode d'imputation multiple. Dans l'avenir, de nouvelles méthodes de collecte des données alimentaires pourraient peut-être permettre d'obtenir des bases plus complètes. De plus, des analyses de médiation pourrait aider à comprendre le rôle de l'alimentation dans les associations entre les troubles de santé mentale et l'obésité, et le DT2.

Par ailleurs, dans le cadre de ce travail doctoral, les troubles de santé mentale n'ont été évalués qu'une seule fois. Il serait pertinent d'approfondir les analyses en tenant compte de l'évolution de la santé mentale des participants au fil du temps. De plus, des évaluations cliniques des troubles de santé mentale permettraient de préciser et de valider les résultats. En ce qui concerne les TCA, ils ont été pris en compte sans distinction des différents types (anorexie mentale, boulimie nerveuse ou hyperphagie), de futures analyses pourraient alors les prendre en compte. Les résultats concernant l'insomnie chronique, en lien avec l'incidence de l'obésité et du DT2, contrastent avec les données disponibles dans la littérature sur les troubles du sommeil ou l'insomnie. Il serait alors pertinent de poursuivre les recherches sur l'insomnie chronique. En intégrant la dimension de la durée du sommeil associée à l'insomnie chronique, un trouble de santé mentale, des données plus précises pourraient être obtenues.

De futures analyses dans des sous-groupes spécifiques, comme les personnes avec une moindre qualité alimentaire, les personnes souffrant de maladies physiques chroniques concomitantes pourraient également faire progresser les connaissances et contribuer aux efforts de prévention du DT2 et de l'obésité.

A la suite de notre analyse de la multimorbidité mentale, prenant en compte l'anxiété, les symptômes dépressifs, l'insomnie chronique et les TCA, il serait intéressant d'examiner l'association entre la composante / le profil trouvé, associé au DT2, et l'obésité incidente. Aussi,

valider ces associations dans d'autres échantillons, davantage représentatifs de la population générale permettrait d'évaluer la robustesse des observations. Dans la suite du projet MEMORIES dans lequel cette thèse est incluse, il est prévu de réutiliser le profil identifié précédemment et d'estimer la proportion de morbidité et de mortalité évitable liée à ces troubles de santé mentale, l'objectif global étant de contribuer à réduire la morbidité et de mortalité prématurées chez les personnes souffrant de maladies mentales.

4. Perspectives de santé publique

La prévalence des troubles de santé mentale connaît une augmentation préoccupante, mais également leur charge de morbidité et les coûts de santé associés, notamment en raison de leur interaction avec la santé physique, encore trop peu étudiée. De plus, les troubles de santé mentale sont hautement comorbides, ce qui est associée à une dégradation d'autant plus grande de l'état de santé des personnes atteintes, et un recours accru aux services de santé (32).

Malgré les avancées dans le domaine de la santé mentale, d'importantes lacunes persistent, au niveau des ressources, des services, de la formation, de la technologie ou de la sensibilisation. C'est pourquoi, selon l'OMS, des mesures doivent être prises suite à des décennies d'inattention et de sous-développement des systèmes de santé mentale (209). Pour ce faire, l'OMS a mis en place un plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030 soulignant l'importance de la mise en place de mesures visant à promouvoir la santé mentale et à prévenir les problèmes de santé mentale (209). Ce rapport énonce 4 grands objectifs :

- 1) renforcer le leadership et la gouvernance dans le domaine de la santé mentale ;
- 2) fournir des services de santé mentale et d'aide sociale complets et intégrés dans un cadre communautaire ;
- 3) mettre en œuvre des stratégies de promotion et de prévention ;
- 4) renforcer les systèmes d'information, les bases factuelles et la recherche (209).

En France, comme vu précédemment, la prévalence des troubles de santé mentale est importante, et ils représentent le premier poste de dépense de l'Assurance Maladie. En 2018, la Feuille de Route santé mentale a été établie, déclinant un ensemble d'actions permettant d'améliorer la prise en charge de la santé mentale, au travers de trois axes :

- 1) promouvoir le bien être mental, prévenir et repérer précocement la souffrance physique, et prévenir le suicide ;
- 2) garantir des parcours de soins coordonnés et soutenus par une offre en psychiatrie accessible, diversifiée et de qualité ;
- 3) améliorer les conditions de vie et d'inclusion sociale et la citoyenneté des personnes en situation de handicap psychique (210).

Dans ce contexte, le projet ANR MEMORIES vise à participer à la réduction de la morbidité et de la mortalité prématurée des personnes souffrant de troubles de santé mentale, par l'acquisition de nouvelles connaissances via des études épidémiologiques, permettant ensuite de guider la pratique clinique, la prévention primaire et secondaire, ainsi que les politiques de santé publique.

Les travaux menés dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre de ces objectifs mondiaux et nationaux. En effet, l'acquisition de nouvelles connaissances susceptibles d'orienter la pratique clinique, la prévention primaire et secondaire, ainsi que la recherche et les politiques de santé publique, pourrait contribuer à diminuer la morbidité et la mortalité prématurée chez les personnes atteintes de troubles de santé mentale. La reproduction de nos résultats dans d'autres études épidémiologiques et populations permettraient d'affiner ces connaissances.

Au niveau de la population, une priorité peut être de changer l'image de la santé mentale, en passant d'une vision de maladie aiguë à celle d'un continuum. Le stigma associé à la santé mentale pouvant représenter un frein à la demande de soins des personnes atteintes de troubles de santé mentale, il semble prioritaire de lutter contre ce phénomène (1). Cela peut se faire via des campagnes médiatiques, des messages moins culpabilisants dans la prise en compte de la santé mentale. Aussi, il serait intéressant d'intégrer les questions de santé mentale dans les journées mondiales de sensibilisation du diabète (14 novembre) et de l'obésité (4 mars). Cela passe également par une prise de conscience et à une augmentation du niveau de connaissances.

Sur le plan clinique, il est primordial de faciliter l'accès à des services de soins de qualité. La prise en charge précoce des troubles de santé mentale pourrait réduire le risque de développer des maladies chroniques, et donc diminuer le fardeau que représente celles-ci. Une formation des professionnels sur les interactions entre troubles de santé mentale et troubles physiques, comme le diabète et l'obésité s'avèrerait utile, notamment pour la gestion de la multimorbidité. De plus, il est nécessaire d'intégrer davantage la santé mentale dans la prise en charge des maladies chroniques physiques comme l'obésité et le diabète, afin d'améliorer le parcours de soins des patients.

Enfin, sur un plan épidémiologique, il est nécessaire de poursuivre les investigations et de surveiller la prévalence et l'impact de ces troubles, tout en évaluant l'efficacité des actions de prévention en cours.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse avait pour objectif de poursuivre les investigations sur les facteurs de risque modifiables de l'obésité et du DT2, afin de fournir de nouvelles connaissances pour la prévention primaire et secondaire, et stimuler les recherches sur la multimorbidité mentale. De part leur prévalence et leur charge de morbidité en croissance depuis quelques décennies, nous avons investigué le rôle des troubles de santé mentale en tant que facteurs de risque d'obésité et de DT2. Dans la cohorte NutriNet-Santé, de nombreuses études ont été menées sur l'obésité et le diabète, mais les troubles de santé mentale n'avaient pas encore été considérés. Les différentes études menées dans ce travail doctoral ont permis d'aller plus loin dans l'étude de l'impact de l'anxiété et de l'insomnie chronique sur ces pathologies physiques. En effet, les participants présentant à la fois une anxiété et une insomnie chronique avaient un risque plus élevé de développer un DT2 que ceux n'ayant aucune de ces pathologies. Ce même phénomène a été observé, uniquement chez les hommes, pour le risque d'obésité. Afin d'aller plus loin dans l'étude de cette multimorbidité, nous avons identifié un profil attribuant un poids à chaque trouble de santé mentale d'intérêt : anxiété, insomnie, symptômes dépressifs et TCA, étant associé à un risque accru de DT2.

D'autres travaux répliquant ces résultats, investiguant davantage, par exemple, la médiation par l'alimentation, le poids, intégrant d'autres troubles de santé mentale ou étudiant ces relations parmi un échantillon représentatif de la population, ou parmi des populations à risque, renforceraient l'importance de la prise en charge de ces troubles, et celle de la prise en compte conjointe des troubles de santé mentale et maladies chroniques. Cela permettrait de guider et de croiser les programmes de prévention de l'obésité, du DT2, et des troubles de santé mentale.

Références

1. World Health Organization (WHO). World mental health report. Geneva; 2022.
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [cited 2024 Aug 20]. Global Health Data Exchange (GHDx). Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
3. L'Assurance maladie. Data pathologies - Data ameli [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 10]. Available from: <https://data.ameli.fr/pages/data-pathologies/>
4. Lando J, Marshall Williams S, Sturgis S, Williams B. A logic model for the integration of mental health into chronic disease prevention and health promotion. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(2):A61.
5. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–12.
6. Taquet M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Incidence and outcomes of eating disorders during the COVID-19 pandemic. *Br J Psychiatry*. 2022 May;220(5):262–4.
7. AlRasheed MM, Fekih-Romdhane F, Jahrami H, Pires GN, Saif Z, Alenezi AF, et al. The prevalence and severity of insomnia symptoms during COVID-19: A global systematic review and individual participant data meta-analysis. *Sleep Med*. 2022;100:7–23.
8. Santé Publique France. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>
9. Tavoracci MP, Ladner J, Dechelotte P. COVID-19 pandemic and eating disorders among university students. *Nutrients*. 2021;13(12):4294.
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
11. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014 Apr;43(2):476–93.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th Ed (DSM-5). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
13. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
14. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from

30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* 2018;8(1):2861.

15. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders - 3rd Ed (ICSD-3)*. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

16. Léger D, Zeghnoun A, Faraut B, Richard JB. Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé Publique France 2017. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(8-9):149-60.

17. Léger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. SF-36: Evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med.* 2001;63(1):49-55.

18. Santomauro DF, Melen S, Mitchison D, Vos T, Whiteford H, Ferrari AJ. The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry.* 2021 Apr;8(4):320-8.

19. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(5):1402-13.

20. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019 Feb 1;29(1):182-9.

21. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7(4):357-63.

22. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo WV, Finney Rutten LJ, Roger VL, et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open.* 2015;5(2):e006413.

23. McGrath JJ, Lim CCW, Plana-Ripoll O, Holtz Y, Agerbo E, Momen NC, et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e153.

24. Soehner AM, Harvey AG. Prevalence and functional consequences of severe insomnia symptoms in mood and anxiety disorders: results from a nationally representative sample. *Sleep.* 2012;35(10):1367-75.

25. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39(6):411-8.

26. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-10.

27. Allison KC, Spaeth A, Hopkins CM. Sleep and eating disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(10):92.

28. Hambleton A, Pepin G, Le A, Maloney D, National Eating Disorder Research Consortium, Touyz S, et al. Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature. *J Eat Disord.* 2022 Sep 5;10(1):132.

29. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet.* 2018;392(10161):2299-312.

30. Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med.* 2004;34(4):597–611.
31. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):617–27.
32. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011 Sep;10(4):430–9.
33. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. Estimating and characterizing the burden of multimorbidity in the community: A comprehensive multistep analysis of two large nationwide representative surveys in France. *PLOS Med.* 2021;18(4):e1003584.
34. Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *The BMJ.* 2019;
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
36. Ho ISS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Black C, Davies J, Hodgins P, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health.* 2021 Aug;6(8):e587–97.
37. Kose J, Kesse-Guyot E, Duquenne P, Hercberg S, Galan P, Touvier M, et al. Development and validation of a general and a sex-specific epidemiological multimorbidity indexes based on common mental health conditions. In press.
38. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, Goldman-Mellor SJ, Harrington H, Israel S, et al. The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci.* 2014;2(2):119–37.
39. Colombo F, García-Goñi M, Schwierz C. Addressing multimorbidity to improve healthcare and economic sustainability. *J Comorb.* 2016;6(1):21–7.
40. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):317–29.
41. Kelly SJ, Ismail M. Stress and type 2 diabetes: a review of how stress contributes to the development of type 2 diabetes. *Annu Rev Public Health.* 2015;36(1):441–62.
42. Wingenfeld K, Wolf OT. HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2011;17(6):714–22.
43. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry.*

2016;80(1):40–52.

44. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-Reactive Protein in US Adults: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):1010.
45. World Health Organization (WHO). Integrating the prevention, treatment and care of mental health conditions and other noncommunicable diseases within health systems. Ashgabat, Turkmenistan; 2019.
46. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. 2007;13(7).
47. World Health Organization (WHO) A. Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases. 2017;
48. World Health Organization (WHO). ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://icd.who.int/en>
49. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2024 Mar;403(10431):1027–50.
50. ODOXA, Ligue contre Obésité, Sciences Po Chaire Santé, ObEpi-Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>
51. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude ESTEBAN et évolution depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(13):234–41.
52. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
53. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet.* 2024;S0140673624012108.
54. World Health Organization (WHO). WHO European regional obesity report 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/who-european-regional-obesity-report-2022>
55. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health.* 2022;7(9):e009773.
56. Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition.* 2016;32(10):1037–47.
57. Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr.* 2009;12(5):729–31.
58. Beslay M, Srouf B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in

association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003256.

59. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341248>

60. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 2021.

61. Assurance Maladie. Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.ameli.fr/oise/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/definition>

62. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé - Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014.

63. World Health Organization (WHO). Diabète [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

64. Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet.* 2024;403(10440):2100–32.

65. Lailier G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014–2016. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108252.

66. InterAct Consortium, van den Berg SW, van der A DL, Spijkerman AMW, van Woudenberg GJ, Tijhuis MJ, et al. The association between dietary energy density and type 2 diabetes in Europe: results from the EPIC-InterAct Study. *PLoS One.* 2013;8(5):e59947.

67. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2009;373(9677):1773–9.

68. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):309–19.

69. Li C, Bishop TRP, Imamura F, Sharp SJ, Pearce M, Brage S, et al. Meat consumption and incident type 2 diabetes: an individual-participant federated meta-analysis of 1·97 million adults with 100 000 incident cases from 31 cohorts in 20 countries. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(9):619–30.

70. Ley S. Risk factors for type 2 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd ed. 2018.

71. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1552–62.

72. Treviño-Alvarez AM, Sánchez-Ruiz JA, Barrera FJ, Rodríguez-Bautista M, Romo-Nava F, McElroy SL, et al. Weight changes in adults with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of

prospective studies. *J Affect Disord.* 2023;332:1–8.

73. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157240.

74. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220–9.

75. Nielsen LS, Danielsen KV, Sørensen TIA. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev.* 2011;12(2):78–92.

76. Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev.* 2008;12(4):289–98.

77. Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, Ross R, Giangregorio L, Saunders TJ, et al. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(10 (Suppl. 2)):S218–31.

78. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: A systematic review. *Obesity.* 2008;16(3):643–53.

79. Gao C, Guo J, Gong TT, Lv JL, Li XY, Liu FH, et al. Sleep duration/quality with health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:813943.

80. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008;31(5):619–26.

81. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* 2017;32:246–56.

82. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med.* 2014;15(12):1456–62.

83. Bacaro V, Ballesio A, Cerolini S, Vacca M, Poggiogalle E, Donini LM, et al. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):301–9.

84. Zhou Q, Zhang M, Hu D. Dose-response association between sleep duration and obesity risk: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1035–45.

85. Guimarães KC, Silva CM, Latorraca C de OC, Oliveira R de Á, Crispim CA. Is self-reported short sleep duration associated with obesity? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev.* 2022 Apr 8;80(5):983–1000.

86. Fatima Y, Doi S a. R, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(11):1154–66.

87. Chan WS, Levsen MP, McCrae CS. A meta-analysis of associations between obesity and insomnia diagnosis and symptoms. *Sleep Med Rev.* 2018;40:170–82.

88. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Miksiewicz T, Kritikou I, Shaffer ML, Liao D, et al. Unveiling the longitudinal association between short sleep duration and the incidence of obesity: the Penn State Cohort. *Int J Obes*. 2014;38(6):825–32.
89. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, Pallesen S, Hysing M, Krokstad S, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res*. 2014;23(2):124–32.
90. Zhang W, Sun Q, Chen B, Basta M, Xu C, Li Y. Insomnia symptoms are associated with metabolic syndrome in patients with severe psychiatric disorders. *Sleep Med*. 2021 Jul;83:168–74.
91. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatr*. 2016;35:8–15.
92. Tang F, Wang G, Lian Y. Association between anxiety and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:112–21.
93. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*. 2013;73(9):904–14.
94. Solmi F, Moreno AB, Lewis G, Angélica Nunes M, De Jesus Mendes Da Fonseca M, Harter Griep R. Longitudinal association between binge eating and metabolic syndrome in adults: Findings from the ELSA-Brasil cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(5):464–74.
95. Mezuk B, Chaikiat Å, Li X, Sundquist J, Kendler KS, Sundquist K. Depression, neighborhood deprivation and risk of type 2 diabetes. *Health & Place*. 2013;23:63–9.
96. Hasan SS, Clavarino AM, Mamun AA, Doi SAR, Kairuz T. Population impact of depression either as a risk factor or consequence of type 2 diabetes in adults: A meta-analysis of longitudinal studies. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(6):460–72.
97. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: A meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(01):31–7.
98. Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and risk for diabetes: A meta-analysis. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):266–72.
99. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49(5):837–45.
100. Cosgrove MP, Sargeant LA, Griffin SJ. Does depression increase the risk of developing type 2 diabetes? *Occup Med*. 2008;58(1):7–14.
101. Graham EA, Deschênes SS, Khalil MN, Danna S, Filion KB, Schmitz N. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;265:224–32.
102. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-

Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatry and Psychobiology*. 1989;4(3):163–6.

103. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385–401.

104. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for depression in the general population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A systematic review with meta-analysis. van der Feltz-Cornelis C, editor. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155431.

105. Mersha AG, Tollosa DN, Bagade T, Eftekhari P. A bidirectional relationship between diabetes mellitus and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2022;162:110991.

106. Smith KJ, Deschênes SS, Schmitz N. Investigating the longitudinal association between diabetes and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2018;35(6):677–93.

107. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414–20.

108. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11–24.

109. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: A review. *IJERPH*. 2021;18(3):1082.

110. Green MJ, Espie CA, Popham F, Robertson T, Benzeval M. Insomnia symptoms as a cause of type 2 diabetes Incidence: a 20 year cohort study. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):94.

111. LeBlanc ES, Smith NX, Nichols GA, Allison MJ, Clarke GN. Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6(1):e000604.

112. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2930.

113. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Medina-Inojosa JR, Florez H. Are Eating Disorders Risk Factors for Type 2 Diabetes? A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):138.

114. Bose M, Oliván B, Laferrère B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(5):340–6.

115. Collège des enseignants de nutrition. Chapitre 13 : Physiologie du glucose. In: *Nutrition*. Elsevier Masson; 2021.

116. Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, Lawlor DA, Smith GD, Cooper JA, et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLOS Medicine*. 2008;5(8):e155.

117. Lindekilde N, Rutters F, Erik Henriksen J, Lasgaard M, Schram MT, Rubin KH, et al. Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without

meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176:108855.

118. Herceberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. 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.

119. Vergnaud AC, Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health.* 2011;56(4):407–17.

120. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95.

121. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr.* 2017;36(4):917–38.

122. Le Moullec N, Deheeger M, Herceberg S, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, et al. Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 1996;31(3):158–64.

123. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr.* 2015;113(6):953–62.

124. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between fruit, vegetables, fish, vitamins, and fatty acids estimated by web-based nonconsecutive dietary records and respective biomarkers of nutritional status. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(3):427-438.e5.

125. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr.* 2011;105(7):1055–64.

126. Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V, Touvier M, Herceberg S, Julia C, et al. Programme National Nutrition Santé - guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *Br J Nutr.* 2019;122(3):331–42.

127. Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol.* 2010 May;25(5):287–96.

128. Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Herceberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Santé study. *J Med Internet Res.* 2013;15(8):e152.

129. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res.* 2011;63(S11):S467–72.

130. Harrison LK, Turpin G. Implicit memory bias and trait anxiety: a psychophysiological analysis. *Biol Psychol.* 2003;62(2):97–114.
131. Kose J, Cheung A, Fezeu LK, Péneau S, Debras C, Touvier M, et al. A Comparison of sugar intake between individuals with high and low trait anxiety: Results from the NutriNet-Santé study. *Nutrients.* 2021;13(5):1526.
132. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ.* 1999;319(7223):1467–8.
133. Garcia FD, Grigioni S, Allais E, Houy-Durand E, Thibaut F, Déchelotte P. Detection of eating disorders in patients: Validity and reliability of the French version of the SCOFF questionnaire. *Clin Nutr.* 2011;30(2):178–81.
134. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat.* 1972;34(2):187–202.
135. Falissard B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie.* 3ème. Paris: Elsevier Masson; 2005. 372 p.
136. Menai M, Charreire H, Galan P, Simon C, Nazare JA, Perchoux C, et al. Differential associations of walking and cycling with body weight, body fat and fat distribution - the ACTI-Cités Project. *Obes Facts.* 2018;11(3):221–31.
137. Baudry J, Lelong H, Adriouch S, Julia C, Allès B, Hercberg S, et al. Association between organic food consumption and metabolic syndrome: cross-sectional results from the NutriNet-Santé study. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2477–88.
138. Andreeva VA, Torres MJ, Druesne-Pecollo N, Léger D, Gonzalez P, Bayon V, et al. Sex-specific associations of different anthropometric indices with acute and chronic insomnia. *Eur J Public Health.* 2017;27(6):1026–31.
139. Andreeva VA, Allès B, Feron G, Gonzalez R, Sulmont-Rossé C, Galan P, et al. Sex-specific sociodemographic correlates of dietary patterns in a large sample of French elderly individuals. *Nutrients.* 2016;8(8):E484.
140. Léger D, Torres MJ, Bayon V, Hercberg S, Galan P, Chennaoui M, et al. The association between physical and mental chronic conditions and napping. *Sci Rep.* 2019 Feb 11;9(1):1795.
141. Andreeva VA, Fezeu LK, Hercberg S, Galan P. Obesity and migraine: Effect modification by gender and perceived stress. *Neuroepidemiology.* 2018;51(1–2):25–32.
142. Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, Hercberg S, Benamouzig R, Julia C. Functional gastrointestinal disorders in 35 447 adults and their association with body mass index. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2015;41(8):758–67.
143. Andreeva VA, Torres MJ, Druesne-Pecollo N, Léger D, Gonzalez P, Bayon V, et al. Sex-specific associations of different anthropometric indices with acute and chronic insomnia. *European Journal of Public Health.* 2017 Dec 1;27(6):1026–31.

144. Méjean C, Macouillard P, Péneau S, Lassale C, Hercberg S, Castetbon K. Association of perception of front-of-pack labels with dietary, lifestyle and health characteristics. *PLoS One*. 2014;9(3):e90971.
145. Kesse-Guyot E, Péneau S, Méjean C, Szabo de Edelenyi F, Galan P, Hercberg S, et al. Profiles of organic food consumers in a large sample of French adults: results from the Nutrinet-Santé cohort study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76998.
146. Ducrot P, Méjean C, Bellisle F, Allès B, Hercberg S, Péneau S. Adherence to the French Eating Model is inversely associated with overweight and obesity: results from a large sample of French adults. *Br J Nutr*. 2018;120(2):231–9.
147. Ducrot P, Méjean C, Aroumougame V, Ibanez G, Allès B, Kesse-Guyot E, et al. Meal planning is associated with food variety, diet quality and body weight status in a large sample of French adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017 Feb 2;14(1):12.
148. Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S, et al. Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Santé study. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(5):1154–61.
149. Péneau S, Ménard E, Méjean C, Bellisle F, Hercberg S. Sex and dieting modify the association between emotional eating and weight status. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1307–13.
150. Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Schlich P. Associations between weight status and liking scores for sweet, salt and fat according to the gender in adults (The Nutrinet-Santé study). *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(1):40–6.
151. Robert M, Buscail C, Allès B, Shankland R, Tavolacci MP, Déchelotte P, et al. Dispositional optimism is associated with weight status, eating behavior, and eating disorders in a general population-based study. *International Journal of Eating Disorders*. 2020;53(10):1696–708.
152. Gisch UA, Robert M, Berlin N, Nebout A, Etilé F, Teyssier S, et al. Mastery is associated with weight status, food intake, snacking, and eating disorder symptoms in the NutriNet-Santé cohort study. *Front Nutr*. 2022;9:871669.
153. Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Hercberg S, Péneau S. Association between mindfulness and weight status in a general population from the NutriNet-Santé study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127447.
154. Camilleri GM. Mind–body practice and body weight status in a large population-based sample of adults. *Am J Prev Med*. 2016;9.
155. Bénard M, Camilleri GM, Etilé F, Méjean C, Bellisle F, Reach G, et al. Association between Impulsivity and Weight Status in a General Population. *Nutrients*. 2017;9(3):E217.
156. Ducrot P, Fassier P, Méjean C, Allès B, Hercberg S, Péneau S. Association between motives for dish choices during home meal preparation and weight status in the NutriNet-Santé study. *Nutrients*. 2016;8(7):E413.
157. Feuillet T, Valette JF, Charreire H, Kesse-Guyot E, Julia C, Vernez-Moudon A, et al. Influence of the

urban context on the relationship between neighbourhood deprivation and obesity. *Social Science & Medicine*. 2020;265:113537.

158. Kesse-Guyot E, Baudry J, Assmann KE, Galan P, Hercberg S, Lairon D. Prospective association between consumption frequency of organic food and body weight change, risk of overweight or obesity: results from the NutriNet-Santé Study. *Br J Nutr*. 2017;117(2):325–34.

159. Chaltiel D, Julia C, Adjibade M, Touvier M, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Adherence to the 2017 French dietary guidelines and adult weight gain: A cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(12):e1003007.

160. Seconda L, Egnell M, Julia C, Touvier M, Hercberg S, Pointereau P, et al. Association between sustainable dietary patterns and body weight, overweight, and obesity risk in the NutriNet-Santé prospective cohort. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):138–49.

161. Méjean C, Lampuré A, Si Hassen W, Gojard S, Péneau S, Hercberg S, et al. Influence of food preparation behaviors on 5-year weight change and obesity risk in a French prospective cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;15(1):120.

162. Lampuré A, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, Hercberg S, et al. Associations between liking for fat, sweet or salt and obesity risk in French adults: a prospective cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13:74.

163. Andreeva VA, Torres MJ, Léger D, Bayon V, Gonzalez P, de Edelenyi FS, et al. Major Change in Body Weight over 5 Years and Total Sleep Time: Investigation of Effect Modification by Sex and Obesity in a Large e-Cohort. *Int J Behav Med*. 2017 Aug;24(4):493–500.

164. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):283–91.

165. Wendeu-Foyet G, Bellicha A, Chajès V, Huybrechts I, Bard JM, Debras C, et al. Different types of industry-produced and ruminant trans fatty acid intake and risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé prospective cohort. *Diabetes Care*. 2023;46(2):321–30.

166. Srour B, Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, De Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Dietary exposure to nitrites and nitrates in association with type 2 diabetes risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med*. 2023;20(1):e1004149.

167. Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, Sellem L, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care*. 2023;dc230206.

168. Kesse-Guyot E, Chaltiel D, Fezeu LK, Baudry J, Druesne-Pecollo N, Galan P, et al. Association between adherence to the French dietary guidelines and the risk of type 2 diabetes. *Nutrition*. 2021;84:111107.

169. Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Desmetz E, Chazelas E, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):195–207.

170. Palomar-Cros A, Srouf B, Andreeva VA, Fezeu LK, Bellicha A, Kesse-Guyot E, et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol.* 2023;
171. Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payrastra L, Allès B, Fezeu LK, Druesne-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):136.
172. Baudry J, Méjean C, Péneau S, Galan P, Hercberg S, Lairon D, et al. Health and dietary traits of organic food consumers: results from the NutriNet-Santé study. *Br J Nutr.* 2015;114(12):2064–73.
173. Rebouillat P, Vidal R, Cravedi JP, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastra L, et al. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and type 2 diabetes risk in the NutriNet-Santé cohort. *Environ Health.* 2022;21(1):57.
174. Lampuré A, Adriouch S, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, et al. Relationship between sensory liking for fat, sweet or salt and cardiometabolic diseases: mediating effects of diet and weight status. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):249–61.
175. Deschênes SS, Burns RJ, Graham E, Schmitz N. Prediabetes, depressive and anxiety symptoms, and risk of type 2 diabetes: A community-based cohort study. *J Psychosom Res.* 2016;89:85–90.
176. Abraham S, Shah NG, Roux AD, Hill-Briggs F, Seeman T, Szklo M, et al. Trait anger but not anxiety predicts incident type 2 diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Psychoneuroendocrinology.* 2015;60:105–13.
177. Kremers SHM, Wild SH, Elders PJM, Beulens JWJ, Campbell DJT, Pouter F, et al. The role of mental disorders in precision medicine for diabetes: a narrative review. *Diabetologia.* 2022;65(11):1895–906.
178. Eriksson AK, Ekblom A, Granath F, Hilding A, Efendic S, Östenson CG. Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet Med.* 2008;25(7):834–42.
179. Deschênes SS, Burns RJ, Schmitz N. Comorbid depressive and anxiety symptoms and the risk of type 2 diabetes: Findings from the Lifelines Cohort Study. *J Affect Disord.* 2018;238:24–31.
180. Aernout E, Benradia I, Hazo JB, Sy A, Askevis-Leherpeux F, Sebbane D, et al. International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Sleep Med.* 2021;82:186–92.
181. Uhde TW, Cortese BM, Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: Emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(4):269–76.
182. Haapea M, Miettunen J, Läärä E, Joukamaa MI, Järvelin MR, Isohanni MK, et al. Non-participation in a field survey with respect to psychiatric disorders. *Scand J Public Health.* 2008;36(7):728–36.
183. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):9–15.

184. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci.* 2015;8(3):143–52.
185. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):537–52.
186. De Oliveira C, De Mattos AB, Biz C, Oyama LM, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM. High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):11.
187. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010 Mar;34(3):407–19.
188. Booth JN, Bromley LE, Darukhanavala AP, Whitmore HR, Imperial JG, Penev PD. Reduced physical activity in adults at risk for type 2 diabetes who curtail their sleep. *Obesity.* 2012;20(2):278–84.
189. Jalnapurkar I, Allen M, Pigott T. Sex differences in anxiety disorders: A review. *J Psychiatr Depress Anxiety.* 2018;4:1–9.
190. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: A meta-analysis. *Sleep.* 2006;29(1):85–93.
191. Duquenne P, Samieri C, Chambaron S, Brindisi MC, Kesse-Guyot E, Galan P, et al. Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2024;14(1):11927.
192. Wansink B, Cheney MM, Chan N. Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiol Behav.* 2003;79(4–5):739–47.
193. Kose J, Fezeu LK, Touvier M, Péneau S, Hercberg S, Galan P, et al. Dietary macronutrient intake according to sex and trait anxiety level among non-diabetic adults: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2021 Dec;20(1):78.
194. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. The associations of anxiety and depression symptoms with weight change and incident obesity: The HUNT Study. *Int J Obes.* 2013;37(9):1268–74.
195. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatr.* 2016;35:8–15.
196. Roberts RE, Duong HT. Do Anxiety Disorders Play a Role in Adolescent Obesity? *Ann Behav Med.* 2016;50(4):613–21.
197. Zhou Q, Zhang M, Hu D. Dose-response association between sleep duration and obesity risk: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1035–45.
198. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms. *Arthritis Care & Research.* 2020;72(S10):608–29.
199. Langevin V, Boini S, François M, Riou A. Inventaire d’anxiété État-Trait Forme Y [State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)]. *Réf En Santé Au Trav.* 2012;(131):161–4.

200. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatry and Psychobiology*. 1989;4(3):163-6.
201. Schaefer LM, Crosby RD, Machado PPP. A systematic review of instruments for the assessment of eating disorders among adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):543-62.
202. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. 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):893-8.
203. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Accès et utilisation de l'internet dans l'Union Européenne [Internet]. [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385835>
204. Joinson A. Social desirability, anonymity, and Internet-based questionnaires. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 1999;31(3):433-8.
205. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav*. 2016;6(7):e00497.
206. Bergman P, Ahlberg G, Forsell Y, Lundberg I. Non-participation in the second wave of the part study on mental disorder and its effects on risk estimates. *Int J Soc Psychiatry*. 2010;56(2):119-32.
207. Lamers F, Hoogendoorn AW, Smit JH, van Dyck R, Zitman FG, Nolen WA, et al. Sociodemographic and psychiatric determinants of attrition in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Compr Psychiatry*. 2012;53(1):63-70.
208. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 20]. Available from: Available from www.invs.sante.fr
209. World Health Organization (WHO). Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030. 2022.
210. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. 2021 [cited 2024 Oct 2]. Feuille de route de la santé mentale et de la psychiatrie. Available from: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-mentale/Feuille-de-route-de-la-sante-mentale-et-de-la-psychiatrie-11179/>

Annexes

Annexe 1. Règles de vérification des cas de diabète de type 2 (DT2) dans la cohorte NutriNet-Santé

Étude NutriNet-Santé	<p>Les participants signalent les principaux événements de santé et tous les médicaments et traitements en cours (un moteur de recherche de la base de données des médicaments Vidal est utilisé pour faciliter la saisie des données sur les médicaments) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans le questionnaire santé annuel • Dans le questionnaire sur l'état de santé, tous les 6 mois • A tout moment, via une plateforme dédiée sur le site de l'étude <p>Questions posées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « Vous a-t-on diagnostiqué un diabète de type 2 (si oui, veuillez indiquer la date du diagnostic) ? » • « Êtes-vous traité pour un diabète de type 2 ? »
Base de données nationale de l'assurance maladie française (SNDS, ex SNIIRAM)	<p>Fournit des informations détaillées sur le remboursement des médicaments prescrits, des consultations médicales et des hospitalisations.</p> <p>Le recoupement avec la base de données du SNIIRAM a permis de confirmer plus de 80 % des cas (code E11 de la CIM-10).</p>
Codes ATC	<p>Les codes ATC pris en compte pour l'utilisation des médicaments contre le diabète de type 2 étaient les suivants :</p> <p>A10AB01, A10AB03, A10AB04, A10AB05, A10AB06, A10AC01, A10AC03, A10AC04, A10AD01, A10AD03, A10AD04, A10AD05, A10AE01, A10AE02, A10AE03, A10AE04, A10AE05, A10AE30, A10BA02, A10BB01, A10BB03, A10BB04, A10BB06, A10BB07, A10BB09, A10BB12, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD15, A10BD16, A10BF01, A10BF02, A10BG02, A10BG03, A10BH01, A10BH02, A10BH03, A10BX02, A10BX04, A10BX07, A10BX09, A10BX10, A10BX11, and A10BX12.</p>
Examen clinique	<p>Parmi les participants qui ont fourni un échantillon de sang lors de l'examen clinique (2011-2014), 85,3 % de ceux qui présentaient une glycémie à jeun élevée (c'est-à-dire >1,26 g/L) avaient systématiquement déclaré un diagnostic de diabète de type 2 et/ou la prise de médicaments contre le diabète de type 2. Une glycémie élevée sans déclaration concomitante d'un diagnostic ou d'un traitement du diabète de type 2 n'a pas été considérée comme suffisamment spécifique pour classer le participant comme un cas de diabète de type 2.</p>

Annexe 2. Texte intégral - déterminants et conséquences de l'obésité - apport de la cohorte NutriNet-Santé

Cahiers de nutrition et de diététique 58 (2023) 96–110



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



PRÉVENTION SANTÉ PUBLIQUE

Déterminants et conséquences de l'obésité – apport de la cohorte française NutriNet-Santé



Determinants and consequences of obesity – contribution of the French NutriNet-Santé cohort

Pauline Duquenne^{a,*}, Junko Kose^a,
Léopold K. Fezeu^a, Julia Baudry^a,
Emmanuelle Kesse-Guyot^a, Chantal Julia^{a,b},
Pilar Galan^a, Sandrine Péneau^a,
Jean-Michel Oppert^{a,c}, Serge Hercberg^{a,b},
Mathilde Touvier^a, Valentina A. Andreeva^a

^a Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), Inserm U1153, INRAE U1125, CNAM, université Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques (CRESS), université de Paris, Bobigny, France

^b Département de santé publique, hôpital Avicenne, AP–HP Paris Seine-Saint-Denis, Bobigny, France

^c Sorbonne université, service de nutrition, AP–HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Reçu le 1^{er} juin 2022 ; accepté le 8 août 2022
Disponible sur Internet le 15 septembre 2022

MOTS CLÉS

Obésité ;
Nutrition ;
Santé publique ;
Synthèse ;
Étude
épidémiologique

Résumé Les études épidémiologiques d'observation à grande échelle fournissent des informations essentielles au développement des politiques de prévention des maladies chroniques comme l'obésité. Depuis 2009, 29 études sur l'obésité ont été publiées à partir des données de la cohorte française NutriNet-Santé. L'objectif de cet article est d'en présenter pour la première fois une synthèse et d'en déduire l'apport de NutriNet-Santé à la compréhension de l'obésité. Parmi ces études, 5 ont investigué les conséquences de l'obésité, 23 ses déterminants, et 1 son rôle médiateur. Parmi les conséquences de l'obésité étudiées, des facteurs comme la migraine

* Auteur correspondant. Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), université Sorbonne Paris Nord, SMBH, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny, France.
Adresse e-mail : p.duquenne@eren.smbh.univ-paris13.fr (P. Duquenne).

<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2022.08.001>

0007-9960/© 2022 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ou la dyspepsie fonctionnelle ont été positivement associés à l'obésité. En revanche, parmi les déterminants de l'obésité, de nombreux facteurs liés à l'alimentation ont été positivement associés à l'obésité (ex : proportion d'aliments ultra-transformés au sein des apports) ou inversement associés (ex : alimentation issue de l'agriculture biologique). Aussi, certains facteurs psychologiques ont été positivement associés (ex : impulsivité) ou inversement associés (ex : optimisme) à l'obésité. Dans NutriNet-Santé, de nouvelles études en lien avec l'obésité sont en cours sur des sujets peu traités comme le COVID-19 ou les troubles mentaux.

© 2022 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Obesity;
Nutrition;
Public health;
Review;
Epidemiological study

Summary Large-scale observational epidemiological studies provide essential information for the development of prevention policies for chronic diseases such as obesity. Since 2009, the French NutriNet-Santé cohort has been used as the basis for 29 empirical studies on obesity. The aim of this review is to present a summary of the findings of those studies and to deduce the contribution of NutriNet-Santé to the understanding of obesity. Among the 29 studies, 5 analyzed obesity as an exposure variable, 23 – as an outcome, and 1 – as a moderator. When modelled as a determinant (or exposure), obesity was cross-sectionally and positively associated with migraine and functional dyspepsia, respectively. In turn, when modelled as a consequence (or outcome), obesity was positively associated with different dietary factors, such as the proportion of ultra-processed foods in the diet and preference for fatty food. Other factors were inversely associated with obesity, such as following an organic diet. Some psychological factors were positively (e.g. impulsivity) or inversely associated (e.g. optimism) with obesity risk. In NutriNet-Santé, further studies on obesity are underway, dealing with its association with COVID-19 and mental disorders.

© 2022 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'obésité est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un excès de masse grasse ayant des effets néfastes pour la santé [1,2]. L'indice de masse corporelle (IMC, poids en kg/taille en m²) est l'indicateur le plus souvent utilisé en épidémiologie [3,4] pour déterminer la corpulence globale et définir le statut pondéral chez l'adulte quel que soit l'âge ou le sexe. Dans les populations adultes, une personne est considérée obèse si son IMC est supérieur à 30 kg/m² et obèse morbide si son IMC est supérieur à 40 kg/m² [4]. L'IMC comme indicateur répond en effet à la définition de l'obésité au sens où il est corrélé à la masse grasse et associé à la morbidité et mortalité [2]. Il existe d'autres mesures permettant d'évaluer l'obésité, notamment le tour de taille ou le rapport taille/hanches. Néanmoins, l'IMC reste l'outil privilégié dans le cadre des recherches épidémiologiques car il peut être calculé à partir de poids et tailles mesurées ou auto-déclarées et permet la comparaison entre les différentes populations et études, au niveau national et international.

À l'échelle mondiale, le nombre de personnes atteintes d'obésité a presque triplé depuis 1975. En Europe, 23 % de la population adulte était obèse en 2016 (24 % des femmes et 22 % des hommes) [2]. La maladie a désormais atteint un niveau pandémique. En France, en fonction de l'enquête, l'estimation de la prévalence varie entre 15 et 17 % [5,6].

La prise de poids et le développement de l'obésité dépendent de nombreux facteurs d'environnement, de

comportement et biologiques, agissant en interaction [2,7]. Certains sont bien établis tels que la consommation en excès d'aliments denses en énergie ou une activité physique insuffisante [2]. Mais d'autres demandent à être étudiés plus en détail comme la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, un type d'alimentation dite « émotionnelle » ou la consommation d'aliments ultra-transformés.

L'obésité entraîne de nombreuses complications telles que des maladies cardiovasculaires, respiratoires, du diabète et est associée à un risque plus élevé de certains cancers [4,8]. C'est une maladie multifactorielle progressive dont les causes incluent des facteurs comportementaux, sociétaux et biologiques [4]. Elle touche tous les groupes d'âges, mais les connaissances étiologiques mentionnées suggèrent que son développement n'est pas inévitable au niveau individuel. Dans le contexte plus général de la prévention des maladies non transmissibles, en particulier celles liées à la nutrition comme l'obésité, l'approche traditionnelle consiste à chercher à mieux comprendre les facteurs de risque et les conséquences sur la santé afin d'élaborer des stratégies et politiques de santé publique ciblées. Les grandes études de cohorte apportent des données observationnelles de grande importance pour développer ce type d'approche.

En France, il existe plusieurs larges cohortes épidémiologiques prospectives, comme Constances [9], E3N/E4N [10,11] ou encore Gazel [12] qui ont notamment étudié l'obésité. Parmi ces cohortes on compte également

NutriNet-Santé, ayant pour thématique principale l'étude du lien entre santé physique et mentale et nutrition.

L'objectif de cet article est de faire la synthèse des résultats issus de l'étude NutriNet-Santé concernant l'obésité, qu'ils aient investigué ses conséquences, ses déterminants ou son rôle modérateur. Cette synthèse permettra de déduire l'apport de l'étude NutriNet-Santé à la compréhension de cette maladie.

Méthodes

NutriNet-Santé

L'étude NutriNet-Santé est une cohorte française en population générale, prospective, en ligne, lancée en 2009. Ses objectifs globaux sont les suivants : (1) examiner la relation entre la nutrition, les différentes problématiques de santé physique et mentale et la mortalité, et (2) examiner les déterminants des habitudes alimentaires et de l'état nutritionnel, incluant l'activité physique et la sédentarité (voir : <https://info.etude-nutrinet-sante.fr/>). Les analyses réalisées pour répondre à ces objectifs permettent d'identifier des facteurs de risque et de protection liés à la nutrition, fournissant des données essentielles pour établir des recommandations de santé publique [13]. Les participants éligibles à l'inclusion dans la cohorte sont des adultes âgés de 18 ans ou plus, ayant un accès à Internet, capables de suivre un protocole en ligne et maîtrisant la langue française. Ils sont recrutés via des campagnes multimédias (télévision, radio, journaux, internet) et sont inscrits sur le site Internet de l'étude (<https://etude-nutrinet-sante.fr/>). NutriNet-Santé comptait en juillet 2022 plus de 173 000 inscriptions et le recrutement de nouveaux participants était toujours en cours.

Sur le plan réglementaire, NutriNet-Santé a été approuvée par le comité d'évaluation éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm n° 0000388FWA00005831) ainsi que par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL n° 908450 et n° 909216). Les volontaires éligibles donnent leur consentement éclairé électronique avant de s'inscrire. L'étude est enregistrée (n° NCT03335644) sur <http://www.clinicaltrials.gov/>.

Une fois inscrits, les participants complètent à l'inclusion puis annuellement, un jeu de 5 questionnaires comprenant des données anthropométriques (poids, taille) ainsi que des informations relatives à leur mode de vie, leurs caractéristiques sociodémographiques (ex : niveau d'étude, statut matrimonial), leur activité physique (International Physical Activity Questionnaire – version courte [IPAQ] [14]), leur état de santé (ex : antécédents familiaux, maladies actuelles, prise de médicaments) et leurs consommations alimentaires. Le suivi du participant comprend également l'administration d'un questionnaire additionnel par mois dont la thématique est en relation avec la nutrition ou la santé.

Entre février 2011 et juin 2014, les personnes inscrites à l'étude NutriNet-Santé (sauf celles enceintes au moment de la convocation) ont été invitées à effectuer une visite médicale, comportant des évaluations cliniques et biologiques [13]. Ce volet spécifique dit NutriNet-Santé Biobanque

comprend 19 620 volontaires pour lesquels des échantillons d'urine et de sang sont disponibles et stockés.

À la date du 28 juillet 2022, plus de 220 publications scientifiques recensées sur PubMed ont été réalisées dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé. Les données disponibles permettent de réaliser 3 types principaux d'études : (1) étude des déterminants du comportement alimentaire (par ex : aspects psychologiques [15]) qui sont mis en relation avec l'obésité, (2) étude des associations nutrition-santé (par ex : entre consommation de nutriments spécifiques [16] ou type d'activité physique [17] et la survenue d'événements de santé tels que certains cancers [18], le diabète [19], ou les maladies cardiovasculaires [20]), et (3) étude des effets de politiques publiques déployées dans le domaine de la nutrition (par ex : Nutri-Score, étiquetage nutritionnel [21]).

Pour l'étude de l'obésité dans la cohorte NutriNet-Santé, le questionnaire en ligne qui permet chaque année le recueil auto-déclaré de la taille et du poids a été testé et validé par rapport à des questionnaires traditionnels sur papier [22] ainsi que par rapport au poids et à la taille mesurés par un personnel formé lors de l'examen clinique [23]. Ces données permettent le calcul de l'IMC et l'évaluation du statut pondéral. De plus, au sein de la sous-cohorte NutriNet-Santé Biobanque, d'autres paramètres décrivant l'obésité ont été mesurés lors de l'examen clinique incluant le pourcentage de masse grasse par bio-impédance et la circonférence de la taille et celle des hanches pour évaluer l'obésité abdominale [17].

Critères d'inclusion/d'exclusion des articles

Les articles inclus dans cette synthèse sont ceux issus de l'étude NutriNet-Santé, quelle que soit la date de publication, ayant investigué : (1) les conséquences de l'obésité (articles ayant considéré l'obésité comme une variable d'exposition ou variable indépendante), (2) les déterminants de l'obésité (articles ayant considéré l'obésité comme un critère de jugement ou variable dépendante) ou (3) l'obésité en tant que modératrice (ou modificateur d'effet) d'une association donnée, et ayant formulé une hypothèse principale sur l'obésité. L'objet de notre synthèse est l'obésité, les articles qui traitent du surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) sans parler d'obésité, qui modélisent l'IMC en continu, qui considèrent l'obésité seulement comme une variable d'ajustement ou un facteur médiateur, qui présentent l'IMC dans des analyses supplémentaires ou des analyses de sensibilité, les études sur le lien entre la COVID-19 et le statut pondéral ou qui se rapportent à des travaux méthodologiques ou de validation ont été exclus.

Informations extraites

Nous avons extrait à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé les informations suivantes : premier auteur et année de la publication, effectif de l'étude, type d'étude, exposition (déterminant de l'obésité), critère de jugement (conséquence de l'obésité), facteurs d'ajustement et résultats. Sont présentés les résultats principaux complets, correspondant aux modèles entièrement ajustés, et non les modèles bruts ou partiellement ajustés.

Résultats

Un total de 29 articles a été inclus dans cette synthèse, avec des tailles d'échantillon allant de 6352 à 110 260 participants. Ces articles ont été publiés entre 2013 et 2022. Trois de ces études se sont basées sur les données du sous-échantillon de participants faisant partie de la Bio-banque [13,20,21]. Par ailleurs, un article s'est intéressé à un sous-échantillon comprenant les participants âgés de plus de 65 ans [24]. Globalement, les échantillons étudiés étaient majoritairement composés de femmes (>70 %) et l'âge moyen varie entre 43 et 55 ans, correspondant à la constitution générale de la cohorte.

Parmi les 29 articles, 7 (24 %) étaient des études longitudinales, dont le temps de suivi moyen allait de 2,8 à 6 ans. Dans deux tiers de ces études, l'analyse statistique des associations utilisait des modèles de Cox ; les résultats sont exprimés sous forme de *hazard ratio* (HR). Concernant les études transversales, les deux tiers se basent sur des modèles de régression logistique ; les résultats sont présentés sous forme de *odds ratios* (OR). Ces modèles étaient systématiquement ajustés sur le sexe, l'âge et le niveau d'études comme indicateur de statut socio-économique. De plus, 3 études ont ajusté sur le suivi d'un régime en vue d'une perte de poids. Les autres ajustements réalisés variaient en fonction des sujets traités et hypothèses.

Les travaux sur les conséquences de l'obésité

Parmi les 29 articles sur l'obésité, 5 articles ont étudié ses conséquences, et ces 5 études sont transversales (Tableau 1). Celles-ci ont observé des associations positives avec la somnolence (faire la sieste) [25], la migraine [26], la dyspepsie fonctionnelle [27] et l'insomnie chronique chez les femmes [28].

Une association inverse a été observée entre l'insomnie aiguë chez les hommes [28] et l'obésité.

Une étude a porté sur la perception des participants quant à l'étiquetage à l'avant des emballages des produits alimentaires. Celle-ci a montré que les personnes en situation d'obésité avaient une préférence pour les logos de type feu de circulation simplifiés (« *simple traffic lights* ») [29].

Les travaux sur les déterminants de l'obésité

Parmi les 29 articles sur l'obésité, 23 ont étudié ses déterminants (Tableau 2).

Sur ces 23 études, 16 (69 %) étaient des études transversales. Ces études portaient notamment sur différents aspects du comportement alimentaire et l'activité physique. Il a été démontré qu'un régime alimentaire favorable à la santé [24], la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique [39,48], l'adhésion au modèle alimentaire français [40], la planification des repas [42], l'alimentation intuitive [45], la pratique de la marche et du vélo [17] ont été inversement associés à l'obésité. En outre, l'alimentation émotionnelle [15] et les préférences pour le gras et le salé [46] ont été associés positivement à l'obésité.

Des facteurs d'origine psychologique tels que l'optimisme [38], la maîtrise [36], le fait de manger en pleine conscience [47], la pratique de techniques psychophysiques (yoga, tai-chi, etc.) [44] ont été inversement

associés à l'obésité, tandis que l'impulsivité [41] a été positivement associée à l'obésité. De plus, différentes motivations déterminants les choix des plats à préparer dans le foyer étaient également associées à l'obésité [43].

Aussi, le fait de vivre dans un quartier défavorisé dans les banlieues de Paris et d'autres grandes villes [37] a été associé positivement à l'obésité.

Les 7 autres études présentaient un schéma prospectif. La consommation d'aliments biologiques [34], l'adéquation aux recommandations nutritionnelles [32], un haut niveau de durabilité de l'alimentation [31], la méthode de préparation des repas [33], la préférence pour les aliments au goût sucré [35] ont été inversement associés à l'obésité.

À l'inverse, la consommation d'aliments ultra-transformés [30] et la préférence pour les produits gras [35] ont été associés positivement à l'obésité.

Les travaux sur l'obésité en tant que modératrice

Une seule étude a étudié l'obésité en tant que variable modératrice (Tableau 3). Cette étude a porté sur l'association entre le temps de sommeil total (en se focalisant sur les courts et les longs dormeurs) et le statut anthropométrique exprimé par la variation de poids de plus de 5 kg au cours des 5 dernières années [49] ; l'obésité n'a pas modéré cette association.

Discussion

Les résultats de cette synthèse s'avèrent être utiles pour de futures politiques de santé publique en matière d'obésité, puisque la cohorte a abordé des déterminants et des conséquences divers. En effet, les études sur l'obésité dans la cohorte NutriNet-Santé ont traité de sujets innovants, peu ou pas traités dans la littérature, permettant d'améliorer la compréhension de la situation épidémiologique de l'obésité.

Dans cette large cohorte en population générale, de nombreuses recherches se sont intéressées à l'obésité et son lien avec la santé, le bien-être ou la nutrition, que ce soit pour ses conséquences, ses déterminants ou en tant que modératrice. L'apport de NutriNet-Santé comprend une attention particulière accordée aux problématiques de nutrition et d'activité physique (64 % des études), étant donné les objectifs principaux de la cohorte [13]. En effet, parmi la majorité d'études explorant les déterminants de l'obésité, des comportements alimentaires ont été positivement associés comme la consommation d'aliments ultra-transformés ou inversement associés à l'obésité comme l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises. Ces études abordent des sujets nouveaux, peu ou pas explorés. L'étude NutriNet-Santé permet également le développement de nouveaux outils, tels qu'un index générique de durabilité des régimes ou le profilage d'aliments. À notre connaissance, elle est la seule cohorte épidémiologique française en cours axée sur la nutrition dans toutes ses dimensions.

D'autres thématiques ont pu être traitées dans la cohorte, grâce aux questionnaires mensuels proposés aux participants, comme différents aspects psychologiques, qui là aussi ont été positivement associés (ex : impulsivité) ou

Tableau 1 Synthèse des articles ayant étudié les conséquences de l'obésité (du plus récent au plus ancien).						
Travaux sur les conséquences de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)						
Publication Auteur/ année/ [réf.]	n	Type d'étude	Conséquence	Résultats principaux ^a	Variables d'ajustement	Remarques
Léger et al., 2019 [25]	43 060	Transversal	Somnolence journalière (faire la sieste)	Association positive OR = 1,26 [1,21–1,32]	Âge, sexe, niveau d'études, statut matrimonial, tabagisme, temps total de sommeil, forte consommation d'alcool, stress lié au travail nuisant au sommeil, AP de loisir, intervalle entre l'inscription et l'évaluation du sommeil	
Andreeva et al., 2018 [26]	32 835	Transversal	Migraine (critère établi)	Association positive Femmes haut stress OR = 1,61 [1,35–1,91]	Âge, niveau d'études, statut matrimonial, statut professionnel, AP, tabagisme, dépression	Interaction avec le sexe
Andreeva et al., 2017 [28]	13 389	Transversal	Insomnie aiguë et chronique	Association inverse insomnie aiguë Hommes (IMC) : OR = 0,78 [0,63–0,98] Association positive insomnie chronique femmes IMC : OR = 1,23 [1,04–1,45] Rapport tailles–hanches OR = 2,24 [1,07–4,72]	Âge, niveau d'études, statut professionnel, statut matrimonial, tabagisme, forte consommation d'alcool, hypertension, diabète, stress lié au travail nuisant au sommeil, AP de loisir, intervalle entre l'inscription et l'évaluation de l'IMC, intervalle entre l'évaluation de l'IMC et l'insomnie	Données de la Biobanque ^b Obésité mesurée par IMC ou par le rapport taille–hanches Interaction avec le sexe
Le Pluart et al., 2015 [27]	35 447	Transversal	Troubles gastro- intestinaux fonction- nels (critère Rome III)	Association positive dyspepsie fonctionnelle Classe 1 : OR = 1,36 [1,08–1,69] Classe 2 : OR = 1,20 [0,81–1,77] Classe 3 : OR = 1,47 [0,89–2,42]	Âge, tabagisme, niveau d'études, antécédents de coloscopie et d'endoscopie	Résultat pour chaque classe d'obésité

inversement associés (ex : optimisme, manger en pleine conscience) à l'obésité.

L'étude NutriNet-Santé a alors permis de mettre en lumière certains facteurs de risque peu étudiés. Ceux-ci

Tableau 1 (Continued)

Travaux sur les conséquences de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)						
Publication Auteur/ année/ [réf.]	n	Type d'étude	Conséquence	Résultats principaux ^a	Variables d'ajustement	Remarques
Méjean et al., 2014 [29]	28 952	Transversal	Perception de l'étiquetage à l'avant de l'emballage	Obésité plus fréquente dans le groupe « favorable STL (<i>simple traffic lights</i>) »	Âge, sexe, niveau d'études, statut matrimonial, enfants dans le foyer, statut professionnel	

AP : activité physique ; IMC : indice de masse corporelle.
^a OR : *odds ratio*, régression logistique, HR : *hazard ratio*, modèle de Cox, PR : *prevalence ratio*, régression de Poisson.
^b La Biobanque comprend 19 620 individus qui ont participé au volet clinique entre 2011 et 2014.

sont cohérents avec leurs effets sur la santé déjà identifiés. En effet, les facteurs de risque d'obésité identifiés sont connus pour avoir aussi un effet délétère sur la santé (ex : impulsivité et augmentation des troubles du comportement alimentaire [50]), et les facteurs protecteurs d'obésité identifiés sont connus pour avoir en même temps un effet bénéfique sur la santé (ex : adéquation aux recommandations nutritionnelles et réduction des symptômes dépressifs [51]).

Les autres grandes cohortes françaises en population générale ont également étudié l'obésité. La cohorte Constances [9] s'est notamment intéressée aux inégalités sociales de santé, au vieillissement, aux risques professionnels, et à la santé des femmes. E3N [10] de son côté est davantage spécialisée sur les cancers chez les femmes. Par exemple, chez les femmes de la cohorte, l'obésité a été associée à une carcinogenèse colorectale précoce [52]. La cohorte GAZEL [12], constituée de volontaires d'Electricité de France et de Gaz de France et dont la collecte d'informations a été harmonisée avec celle de la cohorte Constances depuis 2018, a traité différents sujets tels que les disparités régionales, les maladies cardiovasculaires, l'environnement de travail et le vieillissement. Par exemple, l'obésité à long terme et l'apparition de l'obésité à l'âge avancé ont été associés à la fragilité [53]. L'apport de NutriNet-Santé concerne principalement la nutrition dans tous ses aspects, l'activité physique et les facteurs psychologiques. Ces cohortes longitudinales, dont NutriNet-Santé, ont alors abordé l'obésité sous différentes thématiques en relation avec l'obésité. Ces travaux se complètent dans la compréhension de l'aspect multifactoriel de l'obésité. Les études incluses dans notre synthèse bénéficient de diverses forces. En effet, les tailles d'échantillons sont importantes et permettent d'obtenir une puissance statistique conséquente. La cohorte NutriNet-Santé permet également la disponibilité d'une base de données très riche, comprenant de nombreuses variables concernant différents aspects de l'alimentation, de la nutrition et de l'activité physique. Cela permet notamment de contrôler pour un grand nombre de facteurs de confusion dans les modèles statistiques.

Cependant, ces études ont également des limites. En effet, la cohorte NutriNet-Santé portant sur la nutrition, la santé physique et mentale, il est possible qu'elle attire des personnes intéressées par ces mêmes sujets, ceci pouvant tendre à la sous-estimation de certaines associations. Outre le volet clinicobiologique, la cohorte se base également sur des données anthropométriques auto-déclarées par internet. Cependant, ce recueil a été validé par rapport à des questionnaires traditionnels sur papier [22], ainsi que par rapport aux mesures relevées lors d'un examen clinique [23]. Par ailleurs, l'IMC est l'indicateur le plus utilisé dans les études de NutriNet-Santé pour l'évaluation de l'obésité. Bien que cet indice simple soit le plus utilisé dans un contexte épidémiologique, il reflète incomplètement la masse grasse au niveau individuel et ne reflète pas la répartition du tissu adipeux (obésité abdominale plus à risque cardiovasculaire et métabolique vs obésité plus périphérique) [2]. Une autre limite d'utilisation de l'IMC concerne les seuils définis par l'OMS pour l'évaluation du surpoids et de l'obésité. En effet, ceux-ci semblent davantage pertinents pour les populations caucasiennes, et peuvent être moins adaptés à certaines populations [54]. Aussi, de nombreux déterminants de l'obésité ont été étudiés, appuyant le caractère multifactoriel de la maladie, sans pour autant le prouver. En effet, aucune analyse statistique multivariée n'a été réalisée dans le but d'investiguer cette multifactorialité dans l'étude NutriNet-Santé. À ce jour, la plupart des études présentées sont transversales ; ces études sont utiles pour tester des hypothèses d'associations, mais pas de causalité. La cohorte NutriNet-Santé ayant à présent un temps de suivi conséquent des participants, de plus en plus d'études prospectives sont réalisées, surtout concernant les pathologies dont l'évolution est relativement lente (maladies cardiovasculaires, cancer, etc.) et donc le risque augmente de façon conséquente avec l'âge.

Conclusion et perspectives

L'apport de l'étude NutriNet-Santé à la compréhension de l'obésité comprend 29 articles, qui ont étudié les

Tableau 2 Synthèse des articles ayant étudié les déterminants de l'obésité (du plus récent au plus ancien).

Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m²)

Publication Auteur/ année/ [réf.]	n	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Études prospectives						
Egnell et al., 2021 [21]	71 403	Prospective (3,1 ans)	Système de profilage des nutriments de la <i>Food Standards Agency</i> (FSA) et 3 variantes – un plus haut score de chaque indice révèle une plus faible qualité nutritionnelle des apports quotidiens	Indice HCSP : HR _{T3vsT1} = 1,14 [1,00–1,06] Indice FSA : HR _{T3vsT1} = 1,10 [0,97–1,25] Indice NSPC : HR _{T3vsT1} = 1,10 [0,96–1,25] Indice HSR : HR _{T3vsT1} = 1,05 [0,92–1,19] Non significatif	Âge, sexe, revenu, niveau d'études, AP, apport énergétique, alcool, nombre de R24, saison de la collecte des données alimentaires	Significatif pour le surpoids et l'augmentation de l'IMC en continu
Beslay et al., 2020 [30]	110 260	Prospectif (5 ans)	Consommation d'aliments ultra-transformés (AUT) (R24 ; classification NOVA)	Association positive HR = 1,09 [1,05–1,13] pour + 10 % AUT dans l'alimentation	Âge, sexe, niveau d'études, statut matrimonial, IMC à l'inclusion, AP, tabagisme, consommation d'alcool, nombre de R24, apport énergétique	
Seconda et al., 2020 [31]	15 626	Prospectif (2,8 ans)	Modes d'alimentation durable (<i>Sustainable Diet Index</i>) Quintiles de l'indice : un score plus élevé reflète une plus alimentation plus durable	HR _{Q1vsQ5} = 4,03 [2,42–6,10] Les participants dans le Q1 ont un plus grand risque d'obésité que les participants dans le Q5	Âge, sexe, taille, AP, tabagisme, consommation d'alcool, apport énergétique, revenu, niveau d'études, statut professionnel, statut matrimonial, statut ménopausique, IMC à l'inclusion	BioNutriNet ^c
Chaltiel et al., 2019 [32]	54 089	Prospectif (6 ans)	Adéquation aux recommandations nutritionnelles (PNNS-GS2) Quintiles du PNNS-GS2 : un score plus élevé reflète une plus grande adéquation	Association inverse HR _{Q5vsQ1} = 0,47 [0,40–0,55]	Âge, sexe, apport énergétique, nombre de R24, taille, mois d'inclusion, AP, statut professionnel, tabagisme, niveau d'études, revenu, statut matrimonial	

Tableau 2 (Continued)						
Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)						
Publication Auteur/ année/ [réf.]	n	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Méjean et al., 2018 [33]	12 851	Prospectif (5 ans)	Différences de comportements en matière de préparation des aliments (préparation à partir de produits bruts, équipement de cuisine, compétences culinaires, etc.)	Association positive pour une moindre préparation à partir de produits bruts chez les femmes OR = 1,32 [1,08–2,32]	Âge, composition du foyer, niveau d'études, revenu, statut professionnel, AP, régime en vue de perte de poids, tabagisme, score d'habitudes alimentaires extrait par analyses en composantes principales, apport en énergie	Interaction avec le sexe
Kesse- Guyot et al., 2017 [34]	62 224	Prospectif (3,1 ans)	Score basé sur des fréquences de consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique Quintiles du score : un score plus élevé reflète une plus grande fréquence de consommation d'aliments « bio »	Association inverse OR _{Q4vsQ1} = 0,69 [0,58–0,82]	Âge, sexe, mois/année d'inclusion, retard dans le suivi, statut professionnel, statut matrimonial, niveau d'études, revenu, utilisation de compléments alimentaires, mPNNs-GS, antécédents de maladies chroniques	
Lampuré et al., 2016 [35]	24 776	Prospectif (4 ans)	Scores d'appétence pour le sucré, salé, gras (<i>PrefQuest</i> questionnaire) Quintiles des scores : un score plus élevé reflète une plus grande appétence	Association positive pour le gras Hommes : HR _{Q4vsQ1} = 1,85 [1,07–3,23] Femmes : HR _{Q4vsQ1} = 1,49 [1,09–2,00] Association inverse pour le sucré Hommes : HR _{Q4vsQ1} = 0,59 [0,35–0,99]	Âge, niveau d'études, consommation d'alcool, tabagisme, régime en vue de perte de poids, AP, apport en énergie, mois d'inclusion	Interaction avec le sexe
Études transver- sales Gisch et al., 2022 [36]	32 588	Transversal	Maîtrise (Pearlin Mastery Scale PMS) : un plus haut score révèle un plus haut niveau de maîtrise (ressource psychologique)	Association inverse Femmes : Classe 1 : OR = 0,86 [0,82–0,90] Classe 2 : OR = 0,76 [0,71–0,82] Classe 3 : OR = 0,77 [0,69–0,86] Hommes : Classe 3 : OR : 0,75 [0,57–0,99]	Âge, niveau d'éducation, statut professionnel, revenu, apport énergétique, tabagisme, AP	Interaction avec le sexe

<i>(Continued)</i>						
Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)						
Publication Auteur/ année/ [réf.]	<i>n</i>	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Feuillet et al., 2020 [37]	68 698	Transversal	Contexte urbain (French deprivation index)	Association quartier défavo- risé/surpoids positive dans les banlieues de Paris et d'autres grandes villes françaises	Âge, sexe, niveau d'éducation	Modélisation du surpoids incluant l'obésité
Robert et al., 2020 [38]	32 805	Transversal	Optimisme dispositionnel (Life Orientation Test-Revised) : un plus haut score reflète un plus haut niveau d'optimisme	Association inverse OR = 0,69 [0,56–0,84]	Âge, sexe, niveau d'études, statut professionnel, revenu, présence d'enfants dans le foyer, tabagisme, AP, apport énergétique, symptomatologie dépressive	
Baudry et al., 2018 [39]	8174	Transversal	Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique Terciles de la proportion d'aliments « bio » dans le régime alimentaire	Association inverse PR _{T3vsT1} = 0,69 [0,61–0,78]	Âge, sexe, niveau d'études, revenu, AP, tabagisme, saison des prélèvements sanguins, délai entre le remplissage du questionnaire « bio » et la visite clinique, statut professionnel, situation géographique, apport énergétique, qualité globale du régime alimentaire	Données de la Biobanque ^c Obésité évaluée dans le cadre du syndrome métabolique
Ducrot et al., 2018 [40]	47 219	Transversal	Score d'adhésion au modèle alimentaire français : un plus haut score reflète une plus grande adhésion	Association inverse OR = 0,76 [0,74–0,79]	Âge, sexe, niveau d'études, revenu, présence d'enfants dans le foyer, statut matrimonial, taille de la ville, AP, antécédent de régimes de perte de poids	
Menai et al., 2018 [17]	12 776	Transversal	Marche et pratique du vélo (STAquestionnaire)	Associations inverse (β)	Âge, niveau d'études, tabagisme, temps d'écran de loisir, densité urbaine du quartier résidentiel, nombre d'équipements dans le quartier résidentiel, statut professionnel, apport en énergie, apport en lipides, apport en alcool, délai entre l'évaluation de l'AP et l'examen clinique	Données de la Biobanque ^c Marqueurs d'obésité (poids, % masse grasse, tour de taille)

(Continued)

Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m²)

Publication Auteur/ année/ [réf.]	n	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Bénard et al., 2017 [41]	51 043	Transversal	Impulsivité (Baratt Impulsiveness Scale BIS-11) : un plus haut score reflète une plus grande impulsivité comme trait de personnalité	Association positive Hommes : OR = 1,80 [1,39–2,33] Femmes : OR = 1,30 [1,15–1,48]	Âge, niveau d'études, tabagisme, consommation quotidienne d'alcool, AP, statut professionnel, revenu, statut matrimonial	
Ducrot et al., 2017 [42]	40 554	Transversal	Planification des repas	Association inverse Femmes : OR = 0,79 [0,73–0,86] Hommes : OR = 0,81 [0,69–0,94]	Âge, sexe, niveau d'études, revenu, présence d'enfants dans le foyer, antécédent de régimes de perte de poids, AP, fréquence de préparation de repas	
Andreeva et al., 2016 [24]	6686	Transversal	3 typologies alimentaires (R24) : régime « occidental », « favorable à la santé », « traditionnel »	Association inverse type « favorable à la santé » Femmes ($\beta = -0,21$)	Âge, sexe, poids, taille, niveau d'études, statut de retraité, catégorie professionnelle la plus récente, tabagisme, modalités de résidence, densité des zones résidentielles, antécédents de maladies cardiométaboliques	Population \geq 65 ans Interaction avec le sexe
Ducrot et al., 2016 [43]	50 003	Transversal	Motivations pour les choix des plats à préparer (facteur plaisir, organisation, régimes spécifiques, alimentation favorable à la santé)	Association inverse Facteur alimentation saine : OR = 0,65 [0,62–0,67] Association positive Facteur plaisir : OR = 1,14 [1,10–1,19] Facteur régimes spécifiques : OR = 1,19 [1,17–1,22]	Âge, sexe, niveau d'études, revenu, statut matrimonial, AP, antécédent de régimes de perte de poids, autres motifs de choix de plat	Modélisation du surpoids incluant l'obésité
Camilleri et al., 2016 [44]	61 704	Transversal	Pratique de techniques psychophysiques (yoga, tai-chi)	Association inverse OR = 0,55 [0,50–0,61]	Âge, sexe, niveau d'études, tabagisme, revenu, composition du foyer, catégorie professionnelle, AP	

<i>(Continued)</i>						
Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)						
Publication Auteur/ année/ [réf.]	<i>n</i>	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Camilleri et al., 2016 [45]	52 163	Transversal	Alimentation intuitive (Intuitive Eating Scale 2) : un plus haut score révèle un niveau plus haut d'alimentation intuitive	Association inverse Femmes : OR _{Q4vsQ1} = 0,09 [0,08–0,10] Hommes : OR _{Q4vsQ1} = 0,14 [0,11–0,18]	Âge, niveau d'études, tabagisme, AP	
Deglaire et al., 2015 [46]	46 909	Transversal	Scores d'appétence pour le sucré, salé, gras (PrefQuest web-based questionnaire)	Salé et gras : association positive, scores plus élevés pour obésité/produits sucrés et sucres ajoutés : association positive chez les femmes	Âge, niveau d'études, surface habitable, tabagisme, consommation d'alcool, et pondéré pour les caractéristiques sociodémogra- phiques par rapport au recensement national de la population (âge, catégorie professionnelle, ménage comprenant au moins un enfant ou non et zone d'habitation)	Interaction avec le sexe
Camilleri et al., 2015 [47]	63 628	Transversal	Pleine conscience (Five Facet Mindfulness Questionnaire [FFMQ]) Quartiles du score : un plus haut score révèle un plus haut niveau de pleine conscience	Association inverse Femmes OR _{Q4vsQ1} = 0,71 [0,65–0,78] Hommes OR _{Q4vsQ1} = 0,81 [0,69–0,96]	Âge, niveau d'études, tabagisme, AP	
Kesse- Guyot et al., 2013 [48]	54 311	Transversal	Profils-types des consommateurs d'aliments biologiques	Association inverse Consommateurs réguliers OR hommes = 0,38 [0,27–0,55] OR femmes = 0,52 [0,43–0,61]	Âge, AP, niveau d'études, tabagisme, apport en énergie, régime restrictif, mPNNS-GS	

(Continued)

Travaux sur les déterminants de l'obésité (IMC \geq 30 kg/m²)

Publication Auteur/ année/ [réf.]	<i>n</i>	Type d'étude (durée ^a)	Déterminant	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement	Remarques
Péneau et al., 2013 [15]	35 641	Transversal	Alimentation émotionnelle : un score plus haut révèle un plus haut degré d'alimentation émotionnelle	Association positive la plus forte chez les femmes n'ayant jamais fait de régime et ayant un haut score d'alimentation émotionnelle OR = 5,06 [4,24–6,05]	Âge, niveau d'études, tabagisme, AP	Surpoids incluant l'obésité Interaction avec le sexe et le statut face au régime

AP : activité physique ; HCSP : *High Council of Public Health* ; HSR : *Health Star Rating* ; IMC : indice de masse corporelle ; NSPC : *Nutrient Profiling Scoring Criteria* ; PNNS-GS2 : Programme National Nutrition Santé Guidelines Score 2 ; R24 : rappels alimentaires de 24 heures.

^a Pour les études prospectives (durée exprimée en temps moyen ou temps médian).

^b OR : *odds ratio*, régression logistique, HR : *hazard ratio*, modèle de Cox, PR : *prevalence ratio*, régression de Poisson.

^c BioNutriNet : volet spécifique de NutriNet-Santé concernant la consommation des aliments issus de l'agriculture biologique lancé en 2014.

^d La Biobanque comprend 19 620 individus qui ont participé au volet clinique entre 2011 et 2014.

Tableau 3 Synthèse de l'article considérant l'obésité comme une variable modératrice.

L'obésité (IMC \geq 30 kg/m²) en tant que variable modératrice

Publication Auteur/ année/(réf.)	<i>n</i>	Type d'étude	Exposition	Critère de jugement	Résultat principal	Variables d'ajustements	Remarques
Andreeva et al., 2017 [49]	41 610	Transversal	Changements du poids corporel	Temps de sommeil total (ques- tionnaire sommeil)	L'obésité n'a pas modéré l'association	Âge, statut professionnel, niveau d'études, statut matrimonial, tabagisme, forte consommation d'alcool, hypertension, diabète, stress lié au travail nuisant au sommeil, activité physique de loisir, intervalle entre l'inscription et l'évaluation du sommeil et du poids	

conséquences ou les déterminants de cette maladie. Les thèmes abordés sont principalement la nutrition, l'activité physique et des aspects psychologiques, sur des hypothèses de recherche innovantes. Par exemple, des comportements alimentaires tels que la consommation d'aliments ultra-transformés ou l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises ont été respectivement positivement ou inversement associés à l'obésité. D'autres thématiques en relation avec l'obésité sont en cours d'étude dans NutriNet-Santé, comme les maladies infectieuses, le COVID-19, ou encore les troubles mentaux.

Financements

L'étude NutriNet-Santé est soutenue par les institutions publiques suivantes : ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), Santé Publique France, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) et l'université Sorbonne Paris Nord. Junko Kose est financée par une bourse de doctorat accordée par le ministère français de l'Éducation nationale via l'université Sorbonne Paris Nord. Pauline Duquenne est financée par l'Agence nationale de la recherche (ANR) (subvention #ANR-21-CE36-0003). Les financeurs n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, dans la rédaction du manuscrit ou dans la décision de publier les résultats.

Disponibilité des données

Les chercheurs des institutions publiques peuvent soumettre une demande de collaboration à un projet en incluant des informations sur leur institution et une brève description du projet à : collaboration@etude-nutrinet-sante.fr. Toutes les demandes sont examinées par le comité de pilotage de l'étude NutriNet-Santé. En cas d'approbation, un accord d'accès aux données signé sera demandé et des autorisations supplémentaires des autorités administratives compétentes peuvent être nécessaires concernant la protection des données des sujets humains. Conformément à la réglementation en vigueur, aucune donnée personnelle identifiable ne sera mise à disposition.

Remerciements

Les auteurs remercient Cédric Agaësse (responsable du pôle diététique), Alexandre De-Sa et Rebecca Lutchia (diététiciens) ; Thi Hong Van Duong, Younes Esseddik (responsable informatique), Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder et Aladi Timera (informaticiens) ; Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp (statisticiens) et Fabien Szabo de Edelenyi, Ph.D. (responsable de data-management) ; Maria Gomes (support participants) ; Paola Yvroud, M.D. (validateur d'évènements de santé) et Nathalie Druesne-Pecollo, Ph.D. (coordinatrice opérationnelle) pour leur contribution technique à l'étude NutriNet-Santé. Les

auteurs remercient sincèrement tous les volontaires de la cohorte NutriNet-Santé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i–xii [1–253].
- [2] World Health Organization. WHO European regional obesity report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377–96.
- [4] World Health Organization. Obésité et surpoids. [Internet ; cité le 25 mai 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
- [5] Czernichow S, Renuy A, Rives-Lange C, Carette C, Airagnes G, Wiernik E, et al. Evolution of the prevalence of obesity in the adult population in France, 2013–2016: the Constances study. *Sci Rep* 2021;11(1):14152.
- [6] ODOXA, Ligue contre Obésité, Sciences Po Chaire Santé, ObEpi-Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité; 2020 [Internet ; cité le 26 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-lobesite-Odoxa-x-Obepi.pdf>].
- [7] UK Government Office for Science. Tackling obesity: future choices – project report. London: UK Government's Foresight Programme; 2007.
- [8] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13–27.
- [9] Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicier M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* 2010;10(1):479.
- [10] Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. [E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population]. *Bull Cancer* 1996;83(12):1008–13.
- [11] Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort profile: the French E3N cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44(3):801–9.
- [12] Goldberg M, Leclerc A, Zins M. Cohort profile update: the GAZEL cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44(1) [77–77g].
- [13] Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. 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.
- [14] Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381–95.
- [15] Péneau S, Ménard E, Méjean C, Bellisle F, Hercberg S. Sex and dieting modify the association between emotional eating and weight status. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1307–13.
- [16] Brunin J, Pointereau P, Allès B, Touvier M, Hercberg S, Lairon D, et al. Are recent dietary changes observed in the

- NutriNet-Santé participants healthier and more sustainable? *Eur J Nutr* 2022;61(1):141–55.
- [17] Menai M, Charreire H, Galan P, Simon C, Nazare JA, Perchoux C, et al. Differential associations of walking and cycling with body weight, body fat and fat distribution – the ACTI-Cités Project. *Obes Facts* 2018;11(3):221–31.
- [18] Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* 2019;366:l2408.
- [19] Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payrastra L, Allès B, Fezeu LK, Druésne-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):136.
- [20] Chazelas E, Debras C, Srour B, Fezeu LK, Julia C, Hercberg S, et al. Sugary drinks, artificially-sweetened beverages, and cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(18):2175–7.
- [21] Egnell M, Seconda L, Neal B, Mhurchu CN, Rayner M, Jones A, et al. Prospective associations of the original Food Standards Agency nutrient profiling system and three variants with weight gain, overweight and obesity risk: results from the French NutriNet-Santé cohort. *Br J Nutr* 2021;125(8):902–14.
- [22] Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2010;25(5):287–96.
- [23] Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the NutriNet-Santé study. *J Med Internet Res* 2013;15(8):e152.
- [24] Andreeva VA, Allès B, Féron G, Gonzalez R, Sulmont-Rossé C, Galan P, et al. Sex-specific sociodemographic correlates of dietary patterns in a large sample of French elderly individuals. *Nutrients* 2016;8(8):E484.
- [25] Léger D, Torres MJ, Bayon V, Hercberg S, Galan P, Chennaoui M, et al. The association between physical and mental chronic conditions and napping. *Sci Rep* 2019;9(1):1795.
- [26] Andreeva VA, Fezeu LK, Hercberg S, Galan P. Obesity and migraine: effect modification by gender and perceived stress. *Neuroepidemiology* 2018;51(1–2):25–32.
- [27] Le Pluart D, Sabaté JM, Bouchoucha M, Hercberg S, Benamouzig R, Julia C. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):758–67.
- [28] Andreeva VA, Torres MJ, Druésne-Pecollo N, Léger D, Gonzalez P, Bayon V, et al. Sex-specific associations of different anthropometric indices with acute and chronic insomnia. *Eur J Public Health* 2017;27(6):1026–31.
- [29] Méjean C, Macouillard P, Péneau S, Lassale C, Hercberg S, Castetbon K. Association of perception of front-of-pack labels with dietary, lifestyle and health characteristics. *PLoS One* 2014;9(3):e90971.
- [30] Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: a prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med* 2020;17(8):e1003256.
- [31] Seconda L, Egnell M, Julia C, Touvier M, Hercberg S, Pointereau P, et al. Association between sustainable dietary patterns and body weight, overweight, and obesity risk in the NutriNet-Santé prospective cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(1):138–49.
- [32] Chaltiel D, Julia C, Adjibade M, Touvier M, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Adherence to the 2017 French dietary guidelines and adult weight gain: a cohort study. *PLoS Med* 2019;16(12):e1003007.
- [33] Méjean C, Lampuré A, Si Hassen W, Gojard S, Péneau S, Hercberg S, et al. Influence of food preparation behaviors on 5-year weight change and obesity risk in a French prospective cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15(1):120.
- [34] Kesse-Guyot E, Baudry J, Assmann KE, Galan P, Hercberg S, Lairon D. Prospective association between consumption frequency of organic food and body weight change, risk of overweight or obesity: results from the NutriNet-Santé Study. *Br J Nutr* 2017;117(2):325–34.
- [35] Lampuré A, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, Hercberg S, et al. Associations between liking for fat, sweet or salt and obesity risk in French adults: a prospective cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:74.
- [36] Gisch UA, Robert M, Berlin N, Nebout A, Etile F, Teysier S, et al. Mastery is associated with weight status, food intake, snacking, and eating disorder symptoms in the NutriNet-Santé cohort study. *Front Nutr* 2022;9:871669.
- [37] Feuillet T, Valette JF, Charreire H, Kesse-Guyot E, Julia C, Vernez-Moudon A, et al. Influence of the urban context on the relationship between neighbourhood deprivation and obesity. *Soc Sci Med* 2020;265:113537.
- [38] Robert M, Buscaill C, Allès B, Shankland R, Tavolacci MP, Déchelotte P, et al. Dispositional optimism is associated with weight status, eating behavior, and eating disorders in a general population-based study. *Int J Eat Disord* 2020;53(10):1696–708.
- [39] Baudry J, Lelong H, Adriouch S, Julia C, Allès B, Hercberg S, et al. Association between organic food consumption and metabolic syndrome: cross-sectional results from the NutriNet-Santé study. *Eur J Nutr* 2018;57(7):2477–88.
- [40] Ducrot P, Méjean C, Bellisle F, Allès B, Hercberg S, Péneau S. Adherence to the French Eating Model is inversely associated with overweight and obesity: results from a large sample of French adults. *Br J Nutr* 2018;120(2):231–9.
- [41] Bénard M, Camilleri GM, Etile F, Méjean C, Bellisle F, Reach G, et al. Association between impulsivity and weight status in a general population. *Nutrients* 2017;9(3):E217.
- [42] Ducrot P, Méjean C, Aroumougame V, Ibanez G, Allès B, Kesse-Guyot E, et al. Meal planning is associated with food variety, diet quality and body weight status in a large sample of French adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14(1):12.
- [43] Ducrot P, Fassier P, Méjean C, Allès B, Hercberg S, Péneau S. Association between motives for dish choices during home meal preparation and weight status in the NutriNet-Santé study. *Nutrients* 2016;8(7):E413.
- [44] Camilleri GM. Mind–body practice and body weight status in a large population-based sample of adults. *Am J Prev Med* 2016;50(4), e101–e109.
- [45] Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S, et al. Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Santé study. *Obesity* 2016;24(5):1154–61.
- [46] Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Schlich P. Associations between weight status and liking scores for sweet, salt and fat according to the gender in adults (The NutriNet-Santé study). *Eur J Clin Nutr* 2015;69(1):40–6.
- [47] Camilleri GM, Méjean C, Bellisle F, Hercberg S, Péneau S. Association between mindfulness and weight status in a general population from the NutriNet-Santé study. *PLoS One* 2015;10(6):e0127447.
- [48] Kesse-Guyot E, Péneau S, Méjean C, Szabo de Edelenyi F, Galan P, Hercberg S, et al. Profiles of organic food consumers in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Santé cohort study. *PLoS One* 2013;8(10):e76998.
- [49] Andreeva VA, Torres MJ, Léger D, Bayon V, Gonzalez P, de Edelenyi FS, et al. Major change in body weight over 5 years and total sleep time: investigation of effect modification by sex and obesity in a large e-cohort. *Int J Behav Med* 2017;24(4):493–500.
- [50] Bénard M, Bellisle F, Kesse-Guyot E, Julia C, Andreeva VA, Etile F, et al. Impulsivity is associated with food intake, snacking,

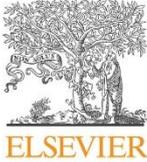
- and eating disorders in a general population. *Am J Clin Nutr* 2019;109(1):117–26.
- [51] Adjibade M, Lemogne C, Julia C, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, et al. Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Br J Nutr* 2018;120(3):290–300.
- [52] Morois S, Mesrine S, Josset M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: the French E3N-EPIC prospective cohort. *Am J Epidemiol* 2010;172(10):1166–80.
- [53] Landré B, Czernichow S, Goldberg M, Zins M, Ankri J, Herr M. Association between life-course obesity and frailty in older adults: findings in the GAZEL Cohort. *Obesity* 2020;28(2):388–96.
- [54] World Health Organization expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403):157–63.

Annexe 3. Texte intégral – facteurs d’origine nutritionnelle du DT2 – apport de la cohorte NutriNet-Santé

+Model
CND-738; No. of Pages 12

ARTICLE IN PRESS

Cahiers de nutrition et de diététique xxx (xxxx) xxx–xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SANTÉ PUBLIQUE

Facteurs de risque d’origine nutritionnelle du diabète de type 2 – apport de la cohorte française NutriNet-Santé aux connaissances scientifiques

Nutritional risk factors of type 2 diabetes – Contribution of the French NutriNet-Santé cohort to scientific knowledge

Pauline Duquenne^{a,*}, Léopold K. Fezeu^a,
Laurent Bourhis^a, Paola Yvroud^a, Bernard Srour^a,
Emmanuelle Kesse-Guyot^a, Chantal Julia^{a,b},
Julia Baudry^a, Emmanuel Cosson^{a,c},
Sopio Tatulashvili^{a,c}, Pilar Galan^a, Serge Hercberg^{a,b},
Mathilde Touvier^a, Valentina A. Andreeva^a

^a Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), Inserm U1153, INRAE U1125, CNAM, centre de recherche en épidémiologie et statistiques (CRESS), université Sorbonne Paris Nord et université Paris cité, Bobigny, France

^b Département de santé publique, hôpital Avicenne, AP–HP, Paris Seine-Saint-Denis, Bobigny, France

^c Département d’endocrinologie-diabétologie-nutrition, hôpital Avicenne, AP–HP, université Sorbonne Paris Nord, CINFO, CRNH-IDF, Bobigny, France

Received 31 May 2024; accepted 14 September 2024

MOTS CLÉS

Diabète de type 2;
Nutrition;
Santé publique;

Résumé Compte tenu de l’augmentation de la prévalence du diabète de type 2 (DT2) dans le monde, il est important de mieux comprendre ses facteurs de risque et de protection, afin d’orienter les futures politiques de prévention et de prise en charge. Les études observationnelles à grande échelle sont utiles à cet égard. L’étude NutriNet-Santé est une cohorte prospective française en ligne, lancée en 2009, ayant permis la publication de 12 articles

* Auteur correspondant. Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), SMBH, université Sorbonne Paris Nord, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny, France.

E-mail address: p.duquenne@eren.smbh.univ-paris13.fr (P. Duquenne).

<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.09.004>

0007-9960/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de nutrition. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Please cite this article as: P. Duquenne, L.K. Fezeu, L. Bourhis et al., Facteurs de risque d’origine nutritionnelle du diabète de type 2 – apport de la cohorte française NutriNet-Santé aux connaissances scientifiques, Cahiers de nutrition et de diététique, <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.09.004>

Synthèse;
Étude
épidémiologique

originaux portant sur les facteurs de risque du DT2. Parmi ces 12 études, 11 sont prospectives (suivi moyen : 4 à 9 ans) sur des échantillons de 33 256 à 107 377 participants. La consommation d'aliments ultra-transformés, l'exposition à certains mélanges de pesticides ou une première prise alimentaire tardive ont été associées à un risque plus élevé de DT2. Au contraire, une plus forte adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises ou une consommation importante d'aliments issus de l'agriculture biologique étaient associées à un risque plus faible de DT2. D'autres études en relation avec le DT2 sont en cours dans la cohorte NutriNet-Santé, portant sur l'adhésion à des régimes durables, l'exposition à certains additifs et contaminants liés à la transformation des aliments, ou les troubles de santé mentale.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Nutrition;
Public health;
Review;
Epidemiological study

Summary Given the increasing prevalence of type 2 diabetes (T2D) worldwide, it is important to better understand its risk and protective factors in order to guide future prevention and disease management policies. Observational studies on a large scale provide valuable information in this regard. The NutriNet-Santé study is a French prospective online cohort, launched in 2009. Since then, 12 original articles focused on T2D have been published. Of those studies, 11 used a prospective design (mean follow-up: 4 to 9 years), analyzing risk or protective factors for T2D related to dietary intake, with samples ranging from 33,256 to 107,377 participants. Consumption of ultra-processed foods, exposure to certain pesticide mixtures or the late timing of the first food intake were associated with a higher risk of T2D. On the other hand, greater adherence to French dietary guidelines and higher consumption of organic food were associated with a lower risk of T2D. Other studies in relation to T2D are currently underway in the NutriNet-Santé cohort, focusing on adherence to sustainable diets, exposure to certain additives and contaminants linked to food processing, and mental health disorders.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Le diabète est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une maladie chronique caractérisée par une glycémie anormalement élevée, pouvant survenir lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline diminue, conduisant à une augmentation de la sécrétion de cette dernière, jusqu'à ce que les capacités sécrétoires du pancréas soient dépassées [1]. Cette deuxième situation correspond au diabète de type 2 (DT2), représentant 90 % des cas de diabète [1]. Le diagnostic clinique d'un diabète est posé lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/L (7,0 mmol/L) à deux reprises ou en cas de glycémie \geq 2 g/L (11,1 mmol/L) deux heures après une charge en glucose ou associée à des symptômes de diabète. En 2021, 537 millions d'adultes étaient atteints de diabète dans le monde, soit un adulte sur 10 [2]. Selon Santé Publique France, en 2022, plus de 5,6 % de la population française était traitée médicalement pour un diabète [3]. Cependant, le DT2 est généralement sous-diagnostiqué en France et dans le monde : on estime que plus de 20 % des cas ne seraient pas détectés [4,5]. Le DT2 entraîne de nombreuses complications telles que des complications microangiopathiques (néphropathiques, rétinopathiques,

neuropathiques) et des complications macroangiopathiques (cardionéovasculaire et artériopathie des membres inférieurs) [1]. Le diabète augmente également le risque de certains cancers [6] et de décès prématuré, il a été responsable de 6,7 millions de décès en 2021 [2]. Cela implique un coût important pour la société en termes de dépenses de santé [1].

Parmi les facteurs de risque du DT2, on retrouve des facteurs non modifiables (génétique, âge, sexe biologique, etc.) et modifiables (socioéconomiques et mode de vie principalement), ce qui en fait une maladie potentiellement évitable. En effet, l'inactivité physique, le tabagisme, des facteurs nutritionnels comme un régime alimentaire défavorable à la santé, le surpoids et l'obésité font partie des facteurs de risque modifiables établis [1]. Afin de développer des politiques de santé ciblées, il est nécessaire de continuer les recherches sur les facteurs de risque et de protection du diabète. Pour cela, les grandes études épidémiologiques fournissent des données observationnelles nécessaires à l'élaboration de politiques publiques. En France, on peut citer les cohortes Constances [7], E3N/E4N [8] ou encore Gazel [9]. Dans le domaine nutritionnel, l'étude de référence est la cohorte NutriNet-Santé [10], dont l'objectif est l'étude des liens entre nutrition et santé.

Dans cet article synthétique nous nous intéressons spécifiquement à la contribution à la recherche scientifique de la cohorte NutriNet-Santé aux connaissances sur les facteurs de risque modifiables du DT2.

Méthodes

NutriNet-Santé

NutriNet-Santé est une cohorte française en population générale, prospective, en ligne, lancée en 2009 [10]. Ses objectifs globaux sont d'étudier les relations entre la nutrition (alimentation, activité physique, statut nutritionnel) et la santé et les déterminants des comportements alimentaires ; elle permet aussi de surveiller l'évolution nutritionnelle de la population et d'évaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique. Il s'agit d'une véritable infrastructure de recherche ayant pour finalité de contribuer aux politiques et l'aide à la décision en Nutrition de Santé Publique. Les recherches conduites dans NutriNet-Santé permettent d'identifier des facteurs de risque et de protection en rapport avec la nutrition, fournissant des données essentielles pour contribuer à établir des recommandations de santé publique [10]. Les individus éligibles pour être inclus dans la cohorte sont des personnes âgées de 15 ans ou plus qui disposent d'un accès à Internet, sont capables de suivre un protocole en ligne et maîtrisent la langue française. Ils sont recrutés via des campagnes multimédias (télévision, radio, journaux, internet) et s'inscrivent sur le site Internet de l'étude (<https://etude-nutrinet-sante.fr/>). NutriNet-Santé comptait en août 2024 plus de 177 000 inscriptions (âge moyen : 54,8 ans ; 77 % de femmes) et le recrutement de nouveaux participants est toujours en cours.

Sur le plan réglementaire, NutriNet-Santé a été approuvée par le comité d'évaluation éthique de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm n° 0000388FWA00005831) ainsi que par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°908450 et n°909216). Les volontaires éligibles donnent leur consentement éclairé électronique avant de s'inscrire. L'étude est enregistrée (no NCT03335644) sur www.clinicaltrials.gov.

Une fois inscrits, les participants complètent à l'inclusion puis annuellement (ou tous les 6 mois selon les questionnaires), un ensemble de cinq questionnaires permettant de collecter des données anthropométriques (poids, taille) ainsi que des informations relatives à leur mode de vie, leurs caractéristiques sociodémographiques (ex : niveau d'étude, statut matrimonial), leur activité physique (*International Physical Activity Questionnaire* - version courte, IPAQ) [11], leur état de santé (ex : antécédents familiaux, maladies actuelles, prise de médicaments) et leur consommation alimentaire (enregistrements alimentaires de 24 h répétés tous les 6 mois). Le suivi du participant comprend également l'administration d'un questionnaire additionnel maximum par mois dont la thématique est en relation avec la nutrition, les comportements alimentaires, la santé ou d'autres facteurs permettant de caractériser différentes dimensions de l'exposome des participants. Ce suivi est également réalisé par une équipe médicale qui valide les informations concer-

nant l'état de santé des volontaires. À la date du 31 août 2024, plus de 260 publications scientifiques recensées sur PubMed ont été réalisées dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé.

L'évaluation des cas de Diabète de Type 2

Dans l'étude NutriNet-Santé, comme pour toutes les pathologies, le diagnostic de DT2 repose sur les déclarations des participants via un questionnaire sur l'état de santé, administré à l'inscription ainsi que tous les six mois au cours du suivi ou à tout moment, au cours du suivi, en se connectant sur la plateforme dédiée et sécurisée pour déclarer un événement de santé majeur ou mineur, un nouveau traitement prescrit, un examen médical ou une hospitalisation. Les cas de DT2 ont été définis à l'aide du code E11 de la 10^e révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) et des codes du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) pour les médicaments prescrits dans le cadre d'un DT2. Les règles de définition des cas de DT2 dans NutriNet-Santé ont été élaborées par un groupe de travail composé de chercheurs, de médecins-endocrinologues et de biostatisticiens. Ces règles précisent qu'une simple déclaration du participant suffit à qualifier un diabète s'il déclare également un traitement, sinon, plusieurs déclarations sont nécessaires. Un chaînage a également été réalisé avec les bases de données nationales de l'assurance maladie (SNDS), fournissant des informations sur le remboursement des médicaments prescrits et des hospitalisations. Enfin, les cas de décès liés au DT2 sont identifiés grâce à un couplage avec le registre national français de la mortalité (CépiDC). En août 2024, NutriNet-Santé comptait plus de 177 000 participants, dont 3306 présentaient un DT2 à l'inscription (cas prévalents) et 1533 ont développé un DT2 au cours de suivi (cas incidents).

Mesures des facteurs nutritionnels

Les informations ci-dessous sont synthétiques ; de plus amples informations sont disponibles dans chaque publication. Dans l'étude NutriNet-Santé, les enregistrements de 24 heures sont utilisés afin de collecter les données alimentaires des participants. En effet, à l'inclusion et tous les 6 mois ensuite, les participants complètent des enregistrements de 24 heures pour trois jours non consécutifs. Cet outil de collecte des données alimentaires a été validé par comparaison aux entretiens avec les diététiciens et aux biomarqueurs de l'état nutritionnel [12,13]. Il est la source principale de données sur les apports alimentaires : la consommation de groupes d'aliments, apports en micro-et macro-nutriments (fibres, vitamines, etc.), les heures des prises alimentaires, etc.

Les questionnaires de fréquences alimentaires sont également utilisés en tant que source complémentaire de données sur les aliments moins souvent consommés. Pour la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, un questionnaire spécifique a été élaboré afin d'obtenir des données sur la fréquence de consommation de produits « bio » [14]. L'exposition alimentaire aux pesticides à quant à elle été calculée en combinant les apports alimentaires avec les valeurs de concentration de résidus de pesticides dans les aliments végétaux en utilisant les données de contamina-

tion du laboratoire de référence de l'Union européenne pour les pesticides, *Chemisches und Veterinaruntersuchungsamt* (CVUA) [15]. L'adhésion aux recommandations nutritionnelles françaises est évaluée en utilisant le score validé Programme National Nutrition Santé—*Guidelines Score 2* (PNNS-GS2) [16]. Concernant le degré de transformation des aliments, la classification NOVA est utilisée, la catégorie 4 correspondant aux aliments ultra-transformés (AUT) [17]. Pour les nitrites, édulcorants ou encore émulsifiants, les compositions en additifs alimentaires ont été déterminées en croisant les données des enregistrements alimentaires, dans lesquels les marques commerciales ou les noms des produits industriels sont renseignés, et 3 bases de données : OQALI, *Open Food Facts* et la base de données mondiale des nouveaux produits Mintel GNPD. Les quantités d'additifs sont ensuite déterminées par dosage en laboratoire et complétées si besoin par les doses d'aliments génériques rapportées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments, et les données quantitatives d'additifs du Codex du *General Standard for Food Additives* [18–20].

Critères d'inclusion/d'exclusion des articles

Les articles inclus dans cette synthèse sont ceux provenant de NutriNet-Santé, indépendamment de leur date de publication, qui ont étudié les facteurs de risque ou de protection du DT2, c'est-à-dire les études ayant considéré le DT2 comme un critère de jugement.

Les articles de synthèse ne sont pas éligibles à la présente démarche. Les articles ont été identifiés en utilisant les termes suivants sur Pubmed : (NutriNet-Santé) AND (diabète).

Informations extraites

Nous avons extrait à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé les informations suivantes : premier auteur et année de publication, effectif de l'étude, schéma d'étude, durée moyenne ou médiane de suivi si applicable, objet d'étude, variables d'ajustement et résultats. Sont présentés les résultats principaux.

Résultats

Au total, 12 études publiées entre 2014 et 2024 ont étudié les facteurs de risque ou de protection d'origine nutritionnelle du DT2 et ont été incluses dans cette synthèse (Tableau 1 et Fig. 1).

Facteurs d'origine nutritionnelle de DT2

Parmi les 12 publications ayant étudié les facteurs de risque ou de protection d'origine nutritionnelle du DT2 (Fig. 1), 11 sont des études prospectives, dont les tailles d'échantillon allaient de 33 256 à 107 377 participants et les durées de suivi variaient de 4 à 9 années en moyenne. Les modèles statistiques utilisés étaient des modèles de Cox à risques proportionnels. La dernière étude, de Baudry et al., est une étude transversale incluant 54 283 participants et utilisait un modèle de régression logistique. Toutes ces études étaient systématiquement ajustées sur le sexe, l'âge et le niveau d'études. De plus, les études prospec-

tives ont été ajustées sur les antécédents familiaux de DT2, l'apport en énergie, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et l'activité physique. Les autres ajustements variaient en fonction des expositions étudiées et des hypothèses de recherche.

Transformation des aliments (5 études)

Cinq études prospectives aux tailles d'échantillon supérieures à 100 000 participants se sont intéressées à différents aspects du degré de transformation des aliments. La première étude, publiée en 2020 portait sur le risque de DT2 associé à la consommation d'AUT, mesurée avec la classification NOVA-4 [17], au cours d'un suivi moyen de 6 ans. Pour une augmentation de 10 % de la part d'AUT dans le régime alimentaire, une augmentation significative du risque de DT2 a été observée (HR : 1,15 ; IC : 1,06–1,25) [17].

La deuxième étude, dont la durée moyenne de suivi était de 7 ans, s'est intéressée à la consommation d'acides gras trans. Celle-ci a montré une augmentation du risque de DT2 chez les plus forts consommateurs d'acides gras totaux (HR : 1,38 ; IC : 1,11–1,73) et chez les plus forts consommateurs d'acides gras trans issus de la production industrielle (HR : 1,45 ; IC : 1,15–1,83), par rapport aux faibles consommateurs. La consommation d'acides gras trans dit naturels, provenant des ruminants, n'a pas été associée au DT2 [21].

La troisième étude, d'une durée moyenne de suivi de 7,3 ans, a rapporté l'association entre les apports nutritionnels en nitrates et nitrites et le risque de DT2. Les participants les plus exposés aux nitrites totaux, aux nitrites provenant de l'alimentation et de l'eau, et aux nitrites sous forme d'additifs (nitrite de sodium principalement) avaient significativement plus de risque de développer un DT2, par rapport aux non-exposés (respectivement : HR : 1,27 ; IC : 1,04–1,54—HR : 1,26 ; IC : 1,03–1,54—HR : 1,53 ; IC : 1,24–1,88) [19].

La quatrième étude, dont la durée moyenne de suivi était de 9,1 ans, avait comme facteur d'exposition la consommation d'édulcorants par le biais de l'alimentation. Parmi les édulcorants artificiels étudiés figuraient l'aspartame, l'acésulfame potassium et le scurlose. Les résultats de cette étude suggéraient que les niveaux de consommation totale d'édulcorants, d'aspartame, d'acésulfame potassium et de sucralose étaient tous significativement associés à un risque accru de développer un DT2 (respectivement : HR : 1,69 ; IC : 1,45–1,97—HR : 1,63 ; IC : 1,38–1,93 ; HR : 1,70 ; IC : 1,42–2,04 ; HR : 1,34 ; IC : 1,07–1,69) [20].

La dernière étude, publiée en 2024, portait sur le risque associé à l'exposition aux additifs alimentaires émulsifiants, au cours d'un suivi moyen de 6,8 ans. Une exposition chronique aux émulsifiants suivants était significativement associée à un risque plus élevé de DT2 : carraghénanes (HR : 1,03 ; CI : 1,01–1,05), phosphate tripotassique (E340, HR : 1,15 ; IC : 1,02–1,31), esters d'acide acétyltartrique de monoglycérides et de diglycérides d'acides gras (E472e, HR : 1,04 ; IC : 1,00–1,08), citrate de sodium (E331, HR : 1,04 ; IC : 1,01–1,07), gomme-guar (E412, HR : 1,11 ; IC : 1,06–1,017), gomme arabique (E414, HR : 1,03 ; IC : 1,01–1,05) et gomme xanthane (E415, HR : 1,08 ; IC : 1,02–1,14).

Tableau 1 Synthèse des articles ayant étudié les facteurs de risque ou de protection du diabète de type 2 dans la cohorte NutriNet-Santé (du plus récent au plus ancien).

Publication Auteur/ année/(réf.)	n (dont n cas de DT2)	Schéma d'étude (durée ^a)	Exposition	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement
Salame et al., 2024 [18]	104 139 (dont 1056 cas de DT2)	Prospective (6,8 ans)	Additifs alimentaires émulsifiants	Associations positives (facteurs de risque) E407 carraghénanes : HR = 1,03 (1,01–1,05) E340 phosphate tripotassique : HR = 1,15 (1,02–1,31) E331 citrate de sodium : HR = 1,04 (1,01–1,07) E412 gomme-guar : HR = 1,11 (1,06–1,17) E414 gomme arabique : HR = 1,03 (1,01–1,05) E415 gomme xanthane : HR = 1,08 (1,02–1,14) E472e esters d'acide acétyltartrique de monoglycérides et de diglycérides d'acides gras : HR = 1,04 (1,00–1,08)	Âge, sexe, IMC, AP, tabagisme, nombre de cigarettes fumées en paquets-années, niveau d'études, nombre de R24, antécédents familiaux de DT2, consommation quotidienne d'alcool, apports en sucres ajoutés, céréales complètes, fruits, légumes, viande rouge et transformée, proportion d'AUT. Les modèles étaient mutuellement ajustés pour les autres émulsifiants consommés.
Debras et al., 2023 [20]	105 588 (dont 972 cas de DT2)	Prospective (9,1 ans)	Édulcorants artificiels : total, aspartame, acesulfame potassium [K] et sucralose (R24)	Associations positives (facteurs de risque) Plus grands consommateurs vs non-consommateurs ^c : Total : HR = 1,69 (1,45–1,97) Aspartame : HR = 1,63 (1,38–1,93) Acesulfame-K : HR = 1,70 (1,42–2,04) Sucralose : HR = 1,34 (1,07–1,69)	Âge, sexe, IMC, % moyen de variation de poids par année de suivi, AP, tabagisme, nombre de cigarettes fumées en paquets-années, niveau d'études, antécédents familiaux de diabète, prévalence de MCV, hypertension, dyslipidémie, nombre de R24, apport énergétique, consommation quotidienne d'alcool, de sodium, d'AGS, de fibres, de sucre, de fruits et légumes, de viande rouge et transformée et de produits laitiers
Palomar-Cros et al., 2023 [24]	103 312 (dont 963 cas de DT2)	Prospective (7,3 ans)	L'heure des repas, le nombre de repas et la durée du jeûne nocturne (R24)	Premier repas après 9 h vs avant 8 h : HR = 1,59 (1,30–1,94) L'heure du dernier repas n'est pas associée au DT2 Chaque repas supplémentaire : HR : 0,95 (0,90–0,99) Le jeûne nocturne n'est pas associé au DT2, sauf chez les individus prenant leur petit-déjeuner avant 8 h et ayant un jeûne nocturne de plus de 13 h : HR = 0,47 (0,27–0,82)	Âge, sexe, niveau d'études, IMC, antécédents familiaux de diabète, apport en alcool, apport énergétique, « <i>healthy pattern</i> », « <i>western pattern</i> », tabagisme, AP, nombre de R24, nombre de repas

Tableau 1 (Continued)

Publication Auteur/ année/(réf.)	n (dont n cas de DT2)	Schéma d'étude (durée ^a)	Exposition	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement
<p>Srouf et al., 2023 [19]</p>	<p>104 168 (dont 969 cas de DT2)</p>	<p>Prospective (7,3 ans)</p>	<p>Exposition aux nitrites et nitrates (R24)—Tertiles et groupes d'exposition (non exposés, exposés, plus exposés)</p>	<p>Associations positives (facteurs de risque) Nitrites totaux : HR_{T3vsT1} = 1,27 (1,04–1,54) Nitrites d'origine alimentaire et hydrique : HR_{T3vsT1} = 1,26 (1,03–1,54) Nitrites provenant d'additifs : HR participants plus exposés vs. non exposés HR = 1,53 (1,24–1,88) Nitrite de sodium vs. non exposés aux nitrites provenant d'additifs : HR = 1,54 (1,26–1,90)</p>	<p>Âge, sexe, IMC, apport énergétique, apports en alcool, sodium, sucres naturels, sucres ajoutés, AGS, fibres, fer héminique, vitamine C, IMC, AP, tabagisme, nombre de cigarettes fumées en paquets-années, nombre de R24, antécédents familiaux de diabète, niveau d'études, utilisation de compléments alimentaires, consommation d'édulcorants artificiels, proportion d'AUT</p>
<p>Wendou-Foyet et al., 2022 [21]</p>	<p>105 551 (dont 969 cas de DT2)</p>	<p>Prospective (7,0 ans)</p>	<p>Apports en acides gras trans (total, ruminant, produit par l'industrie et les isomères spécifiques correspon- dants) (R24)— Quintiles d'apports</p>	<p>Associations positives (facteurs de risque) AGT totaux : HR_{Q4vsQ1} = 1,38 (1,11–1,73) Spécifiquement : AGT issus de l'industrie : HR_{Q4vsQ1} = 1,45 (1,15–1,83) Acide élaïdique : HR_{Q4vsQ1} = 1,37 (1,09–1,72) Acide linoléique : HR_{Q4vsQ1} = 1,29 (1,04–1,58) Pas d'association avec les AGT des ruminants</p>	<p>Âge, sexe, IMC, AP, statut tabagique, niveau d'éducation, nombre de R24, antécédents familiaux de DT2, prévalence de MCV, dyslipidémie, statut matrimonial, apport en énergie sans l'alcool, alcool, sodium, sucres, aliments complets, viande rouge et légumes</p>
<p>Rebouillat et al., 2022 [15]</p>	<p>33 013 (dont 340 cas de DT2)</p>	<p>Prospective (6,0 ans)</p>	<p>Profil d'exposition aux pesticides alimentaires (FFQ+ factorisation matricielle non négative (NMF))— Quintiles de composantes de la NMF</p>	<p>Association positive (facteur de risque) Composante 1 de la NMF (reflétant la plus forte exposition à plusieurs pesticides de synthèse : azoxystrobin, chlorpyrifos, imazalil, malathion, profenofos et thiabendazole) : HR_{Q5vsQ1} = 1,47 (1,00–2,18) Association négative (facteurs de protection) Composante 3 (reflétant une exposition basse aux pesticides de synthèse et une exposition forte aux pesticides autorisés en bio : spinosad) - uniquement chez les participants avec une haute qualité nutritionnelle HR_{Q5vsQ1} = 0,31 (0,10–0,94)</p>	<p>Âge, sexe, AP, tabagisme, niveau d'études, statut professionnel, revenu, statut matrimonial, apport énergétique, antécédents familiaux de DT2, taille, poids, score sPNNs-GS2</p>

Tableau 1 (Continued)

Publication Auteur/ année/(réf.)	n (dont n cas de DT2)	Schéma d'étude (durée ^a)	Exposition	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement
Kesse-Guyot et al., 2020 [22]	79 205 (dont 676 cas de DT2)	Prospective (6,7 ans)	Adéquation aux recom- mandations nutritionnelles (PNNS-GS2) Quintiles du PNNS-GS2 : un score plus élevé reflète une plus grande adéquation	Association négative (facteur de protection) HR _{Q5vsQ1} = 0,51 (0,37–0,69)	Âge, sexe, niveau d'études, statut professionnel, revenu, statut matrimonial, antécédents familiaux de diabète, AP, tabagisme, apport énergétique, consommation d'alcool, nombre de R24
Kesse-Guyot et al., 2020 [25]	33 256 (dont 293 cas de DT2)	Prospective (4,1 ans)	Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique - Quintiles de la proportion d'aliments « bio » dans le régime alimentaire	Association négative (facteurs de protection) HR _{Q5vsQ1} = 0,65 (0,43–0,97) HR = 0,97 (0,95–0,99) pour + 5 % d'aliments « bio » dans l'alimentation	Âge, sexe, antécédents familiaux de DT2, AP, emploi, statut matrimonial, revenu, statut tabagique, sPNNS-GS2, apport en énergie et consommation d'alcool, IMC
Partula et al., 2020 [23]	107 377 (dont 544 cas de DT2)	Prospective (4,8 ans)	Consommation de fibres alimentaires— Quintiles de consommation	Association négative (facteurs de protection) Fibres alimentaires totales : HR _{Q5vsQ1} = 0,59 (0,42–0,82) Fibres insolubles : HR _{Q5vsQ1} = 0,69 (0,50–0,96)	Âge, sexe, niveau d'éducation, IMC, AP, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en énergie, nombre de R24, antécédents familiaux de DT2
Srouf et al., 2020 [17]	104 707 (dont 821 cas de DT2)	Prospective (6,0 ans)	Consommation d'AUT (R24 ; classification NOVA)	Association positive (facteur de risque) HR = 1,15 (1,06–1,25) pour +10 points dans le % d'AUT dans l'alimentation (en grammes)	Âge, sexe, niveau d'éducation, IMC, AP, statut tabagique, consommation d'alcool, nombre de R24, apport en énergie, score FSAm-NPS DI, antécédents familiaux de DT2
Lampuré et al., 2019 [26]	41 332 (dont 342 cas de DT2)	Prospective (6,0 ans)	Appétence pour le gras, sucré et salé	Association positive (facteurs de risque) Appétence pour le gras-salé : HR = 1,30 (1,18–1,43) Appétence pour le gras-sucré : HR = 1,09 (1,01–1,17) Appétence pour le salé : HR = 1,09 (1,01–1,18) Association négative (facteur de protection) Appétence pour le sucré : HR = 0,76 (0,69–0,84)	Âge, sexe, niveau d'éducation, consommation d'alcool, statut tabagique, AP et antécédents familiaux de DT2

Tableau 1 (Continued)

Publication Auteur/ année/(réf.)	n (dont n cas de DT2)	Schéma d'étude (durée ^a)	Exposition	Résultats principaux ^b	Variabiles d'ajustement
Baudry et al., 2015 [14]	54 283	Transversale	Caractéristiques santé et alimentaires des consommateurs d'aliments biologiques (non consommateurs, occasionnels, réguliers)	Association négative (facteur de protection) Consommateurs réguliers vs. non consommateurs Femmes : OR = 0,51 (0,36–0,73) Hommes : OR = 0,53 (0,34–0,83)	Âge, niveau d'éducation, statut professionnel et revenu

AGS : acides gras saturés ; AP : activité physique ; AUT : aliments ultra-transformés ; FSA-NPS DI : Food Standard Agency nutrient profiling system dietary index ; « healthy/western pattern » : patterns alimentaires identifiés via une analyse en composantes principales ; IMC : indice de masse corporelle ; MCV : maladies cardiovasculaires ; NMF : factorisation par matrices non négatives ; R24 : rappels alimentaires de 24 h ; sPNNS-GS2 : score nutritionnel basé sur les recommandations nutritionnelles françaises révisées en 2017 [16].

^a Pour les études prospectives (durée exprimée en temps moyen ou temps médian).
^b OR : odds ratio, régression logistique, HR : hazard ratio, modèle de Cox.
^c Apports médians dans le groupe des plus grands consommateurs ; total : 48 mg/j ; aspartame : 39 mg/j ; acesulfame-K : 15 mg/j ; sucralose : 7 mg/j.

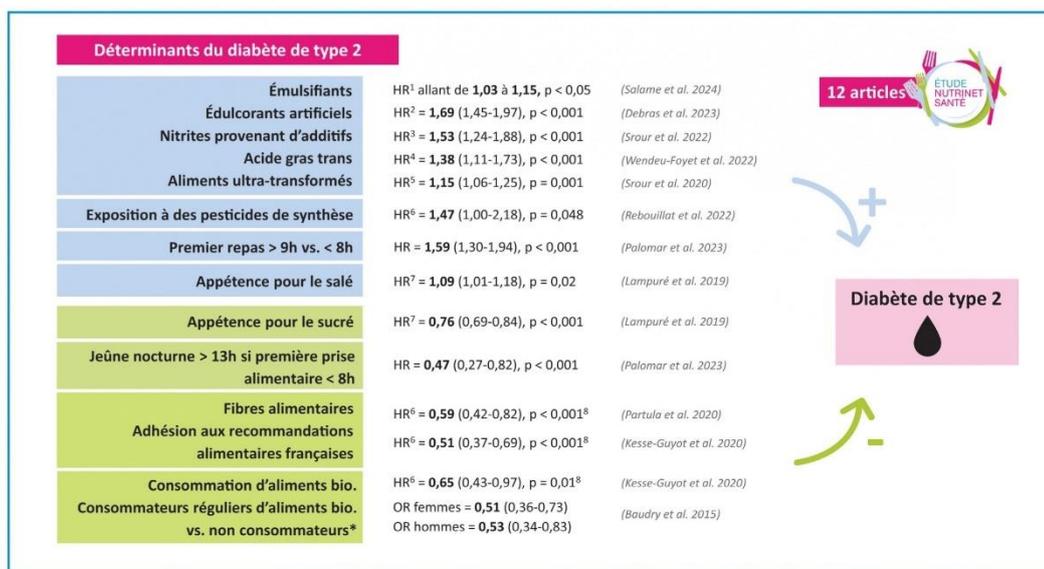


Figure 1. Résultats des modèles principaux. HR : hazard ratio ; OR : odds ratio ; 1 : émulsifiants sélectionnés : E407, E340, E472e, E331, E412, E414, E415 ; 2 : forts consommateurs VS non consommateurs ; 3 : Tertile 3 vs. Tertile 1 ; 4 : Quartile 4 vs. Quartile 1 ; 5 : pour une augmentation absolue de 10 points dans le pourcentage d'AUT dans le régime ; 6 : Quintile 5 vs. Quintile 1 ; 7 : pour une augmentation d'un point du score sensoriel ; 8 : p de tendance ; * : étude transversale.

Habitudes alimentaires (3 études)

D'autres aspects de l'alimentation ont également été abordés dans trois études prospectives au sein de la cohorte

NutriNet-Santé, en relation avec le DT2. Tout d'abord, une adéquation plus importante aux recommandations nutritionnelles françaises, mesurée par le score PNNS-GS2), a été

associée à un moindre risque de développer un DT2, au cours d'un suivi moyen de 6,7 ans (HR : 0,51 ; IC : 0,37–0,69) [22].

De même, dans une étude au suivi moyen de 4,8 ans, les participants ayant la plus forte consommation de fibres alimentaires (supérieure à 27,9 g/j pour les hommes et supérieure à 23,4 g/j chez les femmes) présentaient une diminution du risque de développer un DT2, par rapport aux participants ayant la plus faible consommation (HR : 0,59 ; IC : 0,42–0,82) [23].

Une étude publiée en 2023 s'est intéressée aux rythmes et heures des prises alimentaires. Un risque accru de développer un DT2 a été observé chez les participants qui ont pris leur premier repas après 9 h, par rapport à ceux qui l'ont pris avant 8 h (HR : 1,59 ; IC : 1,30–1,94) [24]. Aussi, un jeûne nocturne supérieur à 13 h serait protecteur du risque de DT2, uniquement si la première prise alimentaire a lieu avant 8 h (HR : 0,47 ; IC : 0,27–0,82) [24].

Modes de production des aliments (2 études)

Un axe de recherche de l'étude NutriNet-Santé porte sur les pratiques agricoles, et notamment la distinction entre les consommations d'aliments issus de l'agriculture biologique du mode de production conventionnel (standard). En relation avec le DT2, deux articles ont été publiés, portant sur la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique. Dans le cadre d'une étude prospective, la consommation la plus élevée d'aliments issus de l'agriculture biologique (supérieure à 56 % de l'alimentation totale (en g/j) chez les femmes et supérieure à 50 % chez les hommes) a été associée à une diminution du risque de DT2, en comparaison à la consommation la plus faible, avec un suivi moyen de 4,1 ans (HR : 0,65 ; IC : 0,43–0,97) [25].

De même, dans une étude transversale, chez les consommateurs réguliers de produits issus de l'agriculture biologique, un risque plus faible de DT2 a été observé, que ce soit chez les hommes ou les femmes, par rapport aux non-consommateurs (femmes—OR : 0,51 ; IC : 0,36–0,73 ; hommes—OR = 0,53 ; IC : 0,34–0,83) [14].

Exposition aux contaminants (1 étude)

Une étude prospective, dont la durée moyenne de suivi était de 6 ans, s'est intéressée à l'exposition aux pesticides (en fonction des modes de production biologique et conventionnel) en relation avec le DT2 via l'utilisation de profils d'exposition. Au sein du profil reflétant une plus grande exposition à plusieurs pesticides de synthèse (azoxystrobin, chlorpyrifos, imazalil, malathion, profenofos et thiabendazole) en comparaison aux autres profils, il a été observé que la plus forte exposition était associée à une augmentation du risque de DT2 (HR : 1,47 ; IC : 1,00–2,18) [15].

Préférences sensorielles (1 étude)

Une étude prospective publiée en 2019, avec un temps de suivi moyen de 6 ans, s'est intéressée à l'appétence sensorielle individuelle pour le sucré, le salé, le gras et salé et le gras et sucré et la survenue de DT2. L'appétence pour le gras et salé était associée à une augmentation du risque de DT2 (HR : 1,30 ; CI : 1,18–1,43), médié à 93 % par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'apport alimentaire [26]. L'appétence pour le gras et sucré, et le salé étaient

également associées à un surrisque de DT2 dans les deux cas (respectivement, HR : 1,09 ; CI : 1,01–1,17—HR : 1,09 ; IC : 1,01–1,18). Cependant, l'appétence pour le sucré seul était associée à une diminution du risque de DT2 (HR : 0,76 ; IC : 0,69–0,84) [26].

Discussion

L'objectif de cet article était de conduire une synthèse des résultats de la cohorte NutriNet-Santé portant sur le DT2 afin de mettre au point l'apport de cette cohorte française aux connaissances scientifiques. Douze articles publiés au cours de 10 dernières années se sont intéressés au DT2 en tant que critère de jugement, permettant d'élargir les connaissances sur l'étiologie de cette maladie, et notamment en ce qui concerne les facteurs d'origine nutritionnelle.

Ces études ont examiné les facteurs de risque ou de protection d'origine alimentaire du DT2, dont onze présentaient un schéma prospectif, impliquant des tailles d'échantillon allant de 33 256 à 107 377 participants.

Celles-ci ont permis d'identifier des facteurs de risque et des facteurs protecteurs alimentaires du DT2.

Parmi les facteurs de risque de DT2 identifiés dans la cohorte, on peut citer les expositions liées à la transformation des aliments (aliments ultra-transformés, édulcorants ou encore émulsifiants), l'exposition aux pesticides de synthèse, une première prise alimentaire tardive ou encore l'appétence pour le salé. À l'inverse, la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, l'adhésion aux recommandations alimentaires françaises, la consommation de fibres alimentaires ou encore l'appétence pour le sucré ont été identifiés comme facteurs protecteurs de DT2.

Les hypothèses initiales des études présentées ont été confirmées par les résultats observés. Seul, le résultat concernant l'association entre l'appétence pour le sucré et le moindre risque de DT2 était inattendu, ce qui peut être expliqué par l'appétence pour les sucres naturels, et une médiation par la qualité nutritionnelle. En effet, dans une autre étude de NutriNet-Santé, les participants qui avaient une appétence pour le sucré avaient un risque plus faible de développer une obésité, et également une meilleure qualité nutritionnelle, expliquant cette association inverse. Cette association était surtout retrouvée chez les participants ayant une appétence pour le sucré naturel (ex : miel, fruits secs), qui ont une alimentation riche en fruits, en légumes et en céréales complètes, par rapport à celles qui ont un goût moins prononcé pour le goût sucré [26,27].

De nombreuses études se sont intéressées au DT2 et à ses facteurs modifiables, notamment en matière d'alimentation. En effet, différentes consommations alimentaires ont été explorées dans la littérature, et ce dans de nombreuses méta-analyses d'études prospectives. Par exemple, la consommation de viande rouge, transformée ou non, a été associée à une augmentation du risque de DT2 [28,29]. Il en est de même pour la consommation de boissons sucrées. Au contraire, les consommations de légumes verts, de produits laitiers ou encore de céréales complètes ont été associées à un moindre risque de DT2 [29]. Cependant, l'étude NutriNet-Santé a également exploré l'alimentation, au travers de nouvelles expositions, peu ou pas explorées jusqu'à présent. La qualité et la précision des

données alimentaires recueillies dans la cohorte permettent d'examiner certaines associations ou de les confirmer de façon prospective dans un large échantillon. Par exemple, dans les précédentes études prospectives sur les édulcorants artificiels, le détail des marques commerciales et des noms de produits n'étaient pas disponibles, l'évaluation quantitative de la consommation d'édulcorants n'était alors pas possible [20]. De même, l'exposition aux nitrites et nitrates ou les apports en acides gras saturés avaient été étudiés de façon prospective auparavant, mais sans distinction des différentes sources ; ce qui a été possible de réaliser dans NutriNet-Santé [19,21]. Concernant l'étude sur les fibres alimentaires, bien que celle-ci ne constituait pas une exposition nouvelle, les résultats obtenus confirment ceux déjà rapportés dans les méta-analyses d'études prospectives, tout en examinant d'autres événements de santé [23]. L'impact de la consommation d'AUT ou d'aliments d'origine biologique n'avait pas encore fait l'objet d'études prospectives. Les recherches menées dans NutriNet-Santé ont alors représenté les premières études prospectives sur ces sujets dans une large cohorte [17,30]. Quant à l'exposition alimentaire aux émulsifiants, elle n'avait été étudiée que dans des contextes expérimentaux, sans étude épidémiologique existante [18]. Enfin, l'exposition aux pesticides a été mesurée sous forme de profils d'exposition, ce qui n'avait pas encore été réalisé en lien avec le DT2 [15].

De potentiels mécanismes ont été évoqués dans les articles originaux. Parmi ceux-ci, l'exposition aux émulsifiants, édulcorants, nitrites et pesticides peut perturber le métabolisme du glucose en favorisant l'insulinorésistance, ce qui peut passer par une altération du microbiote intestinal [18–20]. La consommation d'AUT, pouvant contenir des additifs, est associé à un indice glycémique plus élevé et à une réduction de la sensibilité à l'insuline [17]. En revanche, une alimentation conforme aux recommandations nutritionnelles, plus riches en fibres, vitamines, minéraux, et composés antioxydants favorise la sensibilité à l'insuline, module favorablement le microbiote intestinal et réduit le stress oxydatif [22,23]. Les aliments d'origine biologique, associés à une moindre exposition aux pesticides, offriraient également une protection en limitant les perturbations hormonales et métaboliques [30].

L'étude NutriNet-Santé a permis d'élargir le champ des connaissances concernant le DT2 et plusieurs de ses facteurs de risque modifiables. Les études ayant examiné les facteurs de risque ou de protection du DT2 se sont intéressées à la nutrition sous différents aspects : l'apport alimentaire, l'exposition à des contaminants, la transformation des aliments, le comportement alimentaire, l'appétence ou encore les modes de production. La principale force de ces études réside dans la taille d'échantillon considérable que la cohorte NutriNet-Santé permet d'avoir, ce qui confère une puissance statistique conséquente liée à un nombre de cas de DT2 important, et une hétérogénéité des profils sociodémographiques. La richesse et la finesse des données nutritionnelles permet d'aller au-delà des apports par groupes alimentaires ou en micro- et macronutriments. De plus, la cohorte dispose de nombreuses données, permettant de prendre en compte un nombre important de facteurs de confusion, dont les facteurs de risque bien établis de DT2, dans les différents modèles statistiques. Le schéma prospectif de la cohorte a permis de nombreuses études lon-

gitudinales, avec des durées de suivi allant de 4 à 9 ans, selon les études. Ce schéma d'étude, ainsi que les analyses de sensibilité réalisées, se concentrant sur les cas de DT2 survenus après une certaine durée de suivi, permettent de limiter le risque de causalité inverse. En effet, dans la mesure du possible, les risques de causalité inverse ont été examinés dans la plupart des études synthétisées. Par exemple, les édulcorants pouvant être davantage consommés chez des participants prédiabétiques, à risque de diabète ou en surpoids, une analyse de sensibilité les a exclu afin de contrôler la causalité inverse potentielle [20].

Cependant, ces études présentent également des limites. L'étude NutriNet-Santé a pour objectif principal d'explorer les relations entre la nutrition et la santé. De ce fait, les personnes sensibles à ces sujets sont sur-représentées parmi les volontaires [31]. Dans le cas de comportements nutritionnels en moyenne plus favorable qu'en population générale, cela a pu conduire vraisemblablement à sous-estimer certaines associations observées dans la cohorte. De plus, bien qu'un nombre important de facteurs de confusion soit pris en compte dans les études, une part de confusion résiduelle par des paramètres non mesurés dans l'étude NutriNet-Santé ne peut être exclue. Enfin, l'inférence causale ne peut être établie car il s'agit d'études observationnelles.

Conclusion et perspectives

Douze études issues de la cohorte NutriNet-Santé se sont intéressées à ce jour au DT2 (en tant que variable d'intérêt), dont onze étaient prospectives. Une grande majorité s'est intéressée à ses facteurs de risque d'origine nutritionnelle, explorant des expositions jusqu'alors peu étudiées.

Ces études ont été citées dans de multiples expertises telles que le Haut Conseil de la Santé Publique, l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture, et ont alors pu contribuer à faire évoluer les recommandations nationales et internationales.

D'autres études sont actuellement en cours et portent notamment sur d'autres dimensions de l'alimentation, comme celle de la durabilité des régimes alimentaires, l'impact d'autres catégories d'additifs (conservateurs, colorants) et des mélanges d'additifs (potentiels effets cocktails), l'impact des contaminants liés aux procédés de transformation et aux emballages, la médiation de toutes ces relations par des biomarqueurs d'inflammation, de stress oxydant et métaboliques, ou encore les troubles de la santé mentale en tant que déterminant des pathologies métaboliques, les connaissances diététiques des patients vivant avec un diabète, les relations avec la nutrition et le microbiote, la stéatose hépatique non alcoolique et l'exposition aux pesticides. Le recrutement de participants se poursuit et l'augmentation de la durée de suivi permettra de tester les hypothèses sur le risque à long terme. Ces résultats apportent de nouvelles connaissances sur les facteurs de risque modifiables du DT2 et peuvent guider les futures actions de prévention, bien que d'autres études soient nécessaires dans d'autres populations, ainsi que des études expérimentales pour étudier les mécanismes sous-jacents. En effet, les résultats, en particulier sur les facteurs protecteurs d'origine alimentaire, peuvent être utiles pour

les futures études interventionnelles, y compris les essais contrôlés randomisés, visant la prévention du DT2.

Points essentiels

- À ce jour, le diabète de type 2 en tant que variable d'intérêt a fait l'objet de 12 publications issues de la cohorte française NutriNet-Santé.
- 11 études prospectives et 1 étude transversale ont été réalisées à ce jour.
- Des facteurs protecteurs et délétères liés à la nutrition du diabète de type 2 ont été identifiés dans l'étude NutriNet-Santé.

Financements

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet MEMORIES subventionné par l'Agence nationale de la recherche (ANR-21-CE36-0003-01). La cohorte NutriNet-Santé est soutenue par les institutions publiques suivantes : ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), Santé Publique France, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) et l'université Sorbonne Paris Nord. Pauline Duquenne est financée par l'Agence nationale de la recherche (subvention #ANR-21-CE36-0003-01; coord : Valentina A. Andreeva). Plus de détails relatifs au financement de chaque étude sont disponibles dans les publications associées. Les financeurs n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, dans la rédaction du manuscrit ou dans la décision de publier les résultats.

Disponibilité des données

Les chercheurs des institutions publiques peuvent soumettre une demande de collaboration à un projet en incluant des informations sur leur institution et une brève description du projet à : collaboration@etude-nutrinet-sante.fr. Toutes les demandes sont examinées par le comité de pilotage de l'étude NutriNet-Santé. En cas d'approbation, un accord d'accès aux données signé sera demandé et des autorisations supplémentaires des autorités administratives compétentes peuvent être nécessaires concernant la protection des données des sujets humains. Conformément à la réglementation en vigueur, aucune donnée personnelle identifiable ne sera mise à disposition.

Remerciements

Les auteurs remercient Cédric Agaësse (responsable du pôle diététique), Alexandre De-Sa et Laure Legris (diététiciens) ; Selim Aloui (responsable informatique), Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, et Aladi Timera (informaticiens) ; Fabien Szabo de Edelenyi, Ph.D. (responsable du pôle data-management) ; Laurent Bourhis, Julien Allègre, Nathalie Arnault, Nicolas Dechamp (statisticiens) ;

Maria Gomes et Mirette Foham (support participants) ; Nadia Khemache (responsable administrative et financière) ; Marie Ajanohun et Souad Hadji (support administratif) pour leur contribution technique à l'étude NutriNet-Santé. Les auteurs remercient sincèrement tous les volontaires de la cohorte NutriNet-Santé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016 [Internet; cité le 31 août 2024. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341248>].
- [2] International Diabetes Federation. Key global findings 2021. [Internet ; cité le 31 août 2024. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/>].
- [3] Santé Publique France. Diabète. [Internet; cité le 31 août 2024 Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>].
- [4] Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108252.
- [5] Lailler G, Fuentes S, Kab S, Piffaretti C, Guion M, Czernichow S, et al. Prevalence and risk factors associated with prediabetes and undiagnosed diabetes in France: the national CONSTANCES cohort. *Diabet Epidemiol Manag* 2023;10:100121.
- [6] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674–85.
- [7] Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellier M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* 2010;10(1):479.
- [8] Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. [E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population]. *Bull Cancer* 1996;83(12):1008–13.
- [9] Goldberg M, Leclerc A, Zins M. Cohort profile update: the GAZEL Cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44(1), 77-77g.
- [10] Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Méjean C, Kesse E, et al. 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.
- [11] Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381–95.
- [12] Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011;105(7):1055–64.
- [13] Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015;113(6):953–62.
- [14] Baudry J, Méjean C, Péneau S, Galan P, Hercberg S, Lairon D, et al. Health and dietary traits of organic food con-

- sumers: results from the NutriNet-Santé study. *Br J Nutr* 2015;114(12):2064–73.
- [15] Rebouillat P, Vidal R, Cravedi JP, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastré L, et al. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and type 2 diabetes risk in the NutriNet-Santé cohort. *Environ Health* 2022;21(1):57.
- [16] Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V, Touvier M, Hercberg S, Julia C, et al. Programme National Nutrition Santé - guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *Br J Nutr* 2019;122(3):331–42.
- [17] Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultra-processed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* 2020;180(2):283–91.
- [18] Salame C, Javaux G, Sellem L, Viennois E, De Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(5):339–49.
- [19] Srour B, Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, De Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Dietary exposure to nitrites and nitrates in association with type 2 diabetes risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med* 2023;20(1):e1004149.
- [20] Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, Sellem L, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care* 2023;46(9):1681–90.
- [21] Wendeu-Foyet G, Bellicha A, Chajès V, Huybrechts I, Bard JM, Debras C, et al. Different types of industry-produced and ruminant trans fatty acid intake and risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé prospective cohort. *Diabetes Care* 2023;46(2):321–30.
- [22] Kesse-Guyot E, Chaltiel D, Fezeu LK, Baudry J, Druesne-Pecollo N, Galan P, et al. Association between adherence to the French dietary guidelines and the risk of type 2 diabetes. *Nutrition* 2021;84:111107.
- [23] Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Desmetz E, Chazelas E, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(1):195–207.
- [24] Palomar-Cros A, Srour B, Andreeva VA, Fezeu LK, Bellicha A, Kesse-Guyot E, et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol* 2023;52(5):1486–97.
- [25] Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payrastré L, Allès B, Fezeu LK, Druesne-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):136.
- [26] Lampuré A, Adriouch S, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, et al. Relationship between sensory liking for fat, sweet or salt and cardiometabolic diseases: mediating effects of diet and weight status. *Eur J Nutr* 2020;59(1):249–61.
- [27] Lampuré A, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, Hercberg S, et al. Associations between liking for fat, sweet or salt and obesity risk in French adults: a prospective cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:74.
- [28] Li C, Bishop TRP, Imamura F, Sharp SJ, Pearce M, Brage S, et al. Meat consumption and incident type 2 diabetes: an individual-participant federated meta-analysis of 1.97 million adults with 100,000 incident cases from 31 cohorts in 20 countries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(9):619–30.
- [29] Ley S. Risk factors for type 2 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd ed; 2018.
- [30] Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payrastré L, Allès B, Fezeu LK, Druesne-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):136.
- [31] Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, et al. 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):660–9.



OPEN **Chronic insomnia, high trait anxiety and their comorbidity as risk factors for incident type 2 diabetes mellitus**

Pauline Duquenne¹, Cécilia Samieri², Stéphanie Chambaron³, Marie-Claude Brindisi^{3,4}, Emmanuelle Kesse-Guyot⁵, Pilar Galan⁶, Serge Hercberg^{1,5}, Mathilde Touvier¹, Damien Léger⁶, Léopold K. Fezeu¹ & Valentina A. Andreeva^{1,7}

The main objective of this study was to evaluate the association of the insomnia-anxiety comorbidity with incident type 2 diabetes (T2D) in a large prospective cohort. We selected adults without diabetes at baseline from the French NutriNet-Santé cohort who had completed the trait anxiety subscale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T, 2013–2016) and a sleep questionnaire (2014); insomnia was defined according to established criteria. Using multivariable Cox models, we compared T2D risk across 4 groups: no insomnia or anxiety (reference), insomnia alone, anxiety alone (STAI-T ≥ 40), and comorbid anxiety and insomnia. Among 35,014 participants (mean baseline age: 52.4 \pm 14.0 years; 76% women), 378 (1.1%) developed T2D over a mean follow-up of 5.9 \pm 2.1 years. Overall, 28.5% of the sample had anxiety alone, 7.5%—insomnia alone, and 12.5%—both disorders. In the fully-adjusted model, a higher T2D risk was associated with anxiety-insomnia comorbidity (HR = 1.40; 95% CI 1.01, 1.94), but not with each disorder separately, compared to the group without insomnia or anxiety. The findings supported a positive association between anxiety-insomnia comorbidity and incident T2D among general-population adults. Future research using clinical diagnoses of mental disorders could confirm the findings and guide diabetes prevention programs.

Keywords Anxiety, Comorbidity, Diabetes mellitus, Insomnia, Mental health, Prospective study

Abbreviations

BMI	Body mass index
CES-D	Center for epidemiologic studies-depression scale
CI	Confidence interval
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders—fifth edition
HPA	Hypothalamus–pituitary–adrenal (axis)
HR	Hazard ratio
ICSD-3	International classification of sleep disorders—third edition
STAI	State-trait anxiety inventory
STAI-T	Trait anxiety subscale of the state-trait anxiety inventory
T2D	Type 2 diabetes mellitus

Diabetes mellitus represents a major public health challenge owing to its prevalence, chronicity and deleterious impact on various organs and tissues^{1,2}. Type 2 diabetes (T2D), which accounts for 90% of all diabetes cases, has

¹INSERM, INRAE, CNAM, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), SMBH, Sorbonne Paris Nord University and Paris Cité University, 74 Rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France. ²Bordeaux Population Health, INSERM U1219, University of Bordeaux, Bordeaux, France. ³Center for Taste and Feeding Behavior, CNRS, INRAE, Agro Dijon Institute, University of Burgundy, Dijon, France. ⁴University Hospital Center, Dijon, France. ⁵Department of Public Health, AP-HP Paris Seine-Saint-Denis Hospital System, Bobigny, France. ⁶Université Paris Cité, VIFASOM, APHP Hôtel-Dieu, Centre du Sommeil et de la Vigilance, Paris, France. ⁷Division of General Medicine, Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ✉email: p.duquenne@eren.smbh.univ-paris13.fr; v.andreeva@eren.smbh.univ-paris13.fr

multifactorial etiology, including genetic, psychosocial, behavioral, and psychiatric causes¹. It is therefore critical to advance knowledge about modifiable factors in order to better target primary prevention of the disease.

A recent umbrella review provided strong support for the increased prevalence of T2D among individuals with psychiatric conditions, particularly anxiety and insomnia². Moreover, comorbidity, defined as the simultaneous presence of ≥ 2 conditions in the same individual, of these two mental disorders is also frequent⁴. Anxiety is underscored by anticipation of a future threat and presents symptoms such as agitation, tiredness, difficulties concentrating, irritability, and muscle tension⁵. Insomnia—the most prevalent sleep disorder—is defined by a difficulty falling asleep, maintaining sleep or early morning waking, with such symptoms occurring ≥ 3 nights/week over the past ≥ 3 months⁵. According to the most recent estimates by the French national public health agency, the general population prevalence of anxiety and insomnia was 25% and 13%, respectively^{6,7}.

A systematic review of observational studies reported that elevated symptoms of anxiety were present in 40% of individuals with diabetes⁸. Further, one meta-analysis of 14 longitudinal studies with a follow-up ranging from 2 to 14 years reported a 47% increased risk of incident T2D associated with baseline anxiety⁹. It included studies with heterogeneous methodologies featuring different types of anxiety disorders (e.g., generalized anxiety disorder, panic disorder, phobic disorders, post-traumatic stress disorder)⁹.

On the other hand, numerous prospective studies have investigated the association between various sleep disorders and T2D; the findings have been relatively consistent and summarized in several meta-analyses^{10–13}. Prior research has included different symptoms or types of sleep disorders, such as acute insomnia, difficulty falling asleep, non-restorative sleep, and short total sleep time without considering the duration or frequency of experiencing the symptoms. Some studies have focused on insomnia (without considering its impact on daily life) in different general and specific (i.e., pre-diabetic) populations and have found positive associations with incident T2D^{14–16}.

To our knowledge, the anxiety-insomnia comorbidity has not been investigated as a predictor of incident T2D in an epidemiological context. However, anxiety and insomnia form a vicious circle and share many biological mechanisms¹⁷. They also share several pathways affecting the central nervous system and metabolism, and may represent mechanisms for the development of T2D¹⁷. Thus, our objective was to evaluate the association of anxiety, insomnia and their comorbidity with incident T2D among adults. We hypothesized that individuals with anxiety-insomnia comorbidity would have a greater risk of developing T2D than would individuals with anxiety or insomnia alone or those without either disorder.

Materials and methods

Study overview

This prospective analysis is part of the 4-year multidisciplinary MEMORIES project focused on mental-physical comorbidity. Specifically, the associations between a number of individual and concurrent mental health conditions (e.g., anxiety, insomnia, depressive symptoms, eating disorders) and metabolic disorders (notably T2D and obesity) are investigated among general-population adults in order to advance knowledge about risk factors and primary prevention options.

Study population

NutriNet-Santé is an ongoing web-based prospective cohort launched in 2009 in France. Its main aims are: (1) to elucidate the relationship between nutrition, health status, chronic morbidity, and mortality, and (2) to examine the determinants of dietary habits and nutritional status. The cohort's design and methods have been described elsewhere¹⁸. Eligible participants are men and women aged ≥ 18 years, with desktop or mobile Internet access and able to follow an online protocol in French. They are recruited from the general population primarily via recurrent multimedia campaigns.

Once enrolled, participants complete online (<https://etude-nutrinet-sante.fr/>) a set of 5 questionnaires related to their sociodemographic and anthropometric characteristics, lifestyle choices, physical activity and sedentaryness, physical and mental health status, and dietary intake.

Data collection

Type 2 diabetes mellitus assessment

Health status is self-reported at enrollment and is reassessed every 6 months over the follow-up, using a specifically developed health status questionnaire. At any time during the follow-up, participants can also report a major or minor health event, a new prescribed treatment, a medical exam or a hospitalization via a dedicated and secure online platform. T2D cases were defined using ICD-10 code E11 and ATC classification codes for T2D medication. Moreover, in NutriNet-Santé, all self-reported diagnosis and medication use data are linked to the national health insurance database (SNIIRAM), providing information about reimbursement of prescribed medication and hospitalizations. For this study, we considered all incident cases occurring between inclusion and April 2022. Next, T2D mortality cases were identified using a linkage to CépIDC, the French national mortality registry. Details about case ascertainment are provided in Supplementary Table S1. T2D incidence was the main outcome in this study.

Trait anxiety assessment

Trait anxiety was one of the two main exposures in this analysis. It was evaluated by self-reports on the trait anxiety subscale of the State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI-T). The STAI is one of the most widely used tools for assessing anxiety, particularly as it distinguishes it from depression¹⁹. The French version of STAI has been validated in adults from the general population¹⁹. STAI-T consists of 20 items (e.g. "I worry too much about things that are not worth it"), scored on a 4-point Likert scale ranging from "Almost never" to "Almost always".

The total score range is 20–80 points; the higher the score, the higher the anxiety proneness. Participants were considered as having high trait anxiety if their STAI-T score was $\geq 40^{20}$. Anxiety as measured by the STAI-T is highly correlated with generalized anxiety disorder²¹. In NutriNet-Santé, this questionnaire was administered between November 2013 and December 2016 to participants enrolled in the cohort for ≥ 2.5 years, which represented a total of 119,451 enrollees solicited. Each participant was allowed to complete it once, on a voluntary basis. The STAI-T completion date was considered as baseline for this analysis.

Insomnia assessment

Chronic insomnia was also one of the main exposures in this analysis. A questionnaire assessing sleep habits and characteristics was administered between February and July 2014 to all participants of NutriNet-Santé at that time. To define chronic insomnia, we followed the International Classification of Sleep Disorders—Third Edition (ICSD-3)²² and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fifth Edition (DSM-5)⁵. For chronic insomnia the criteria include experiencing sleep problems (difficulties falling asleep, frequent nighttime waking), ≥ 3 nights/week over the past ≥ 3 months, and experiencing negative repercussions of such problems in daily life.

Covariate data collection

Socio-demographic data including sex, age, education (< high school, high school diploma, college/undergraduate degree, graduate degree), employment category (manual/blue collar/farmer, office work/administrative staff, professional/executive staff, retired, without professional activity), children < 18 years in the household (yes/no), and lifestyle data including smoking status (never, former or current smoker) and alcohol use (g ethanol/day) are provided by a validated self-reported questionnaire²³. Physical activity (low, moderate, high) and sedentariness (minutes spent sitting/day) were assessed with the International Physical Activity Questionnaire using established scoring guidelines²⁴. Anthropometric data (height and weight) were self-reported using a validated questionnaire²⁵. Data on hypertension, dyslipidemia, gestational diabetes and family history of diabetes were obtained from the health status questionnaire. As all of the above-mentioned questionnaires are administered on an annual basis, we used data provided within a 2.5-year window around baseline.

Depressive symptomatology was also modelled as a covariate; it was assessed with the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D)^{26,27}, which is administered every 2 years during the follow-up. This is a 20-item questionnaire where participants report their experience of symptoms associated with depression over the past week; the items are rated on 4-point scale ranging from 1 = “Rarely or never” to 4 = “Most or all the time”. Higher scores indicate higher depressive symptomatology. The internal consistency assessed by Cronbach’s alpha coefficient was high (> 0.80) at each CES-D assessment. Participants were considered as having depressive symptoms if their CES-D score was ≥ 17 (for men) or ≥ 23 (for women)²⁶, corresponding to the validated cut-offs for the French population.

Finally, mean energy intake (kcal/day) and proportion of energy from carbohydrates were assessed using a set of three 24-h dietary records which participants were asked to complete every 6 months. We selected CES-D and dietary data within the 2.5-year window around baseline.

Statistical analyses

For the following covariates with < 5% missing values, we used multiple imputation techniques: education (4.0% missing values), employment (4.5%), alcohol consumption (3.2%), sedentariness (4.6%), smoking (3.2%), physical activity (4.5%) and depressive symptoms (3.0%). There were no covariates with > 5% missing values. Body mass index (BMI, kg/m²) was calculated using the self-reported weight and height data. The BMI values were then divided into four categories: underweight (< 18.5), normal weight (18.5–24.9), overweight (25.0–29.9), and obesity (≥ 30.0). For the analyses, morbidity and comorbidity groups were created as follows: neither anxiety nor insomnia, anxiety alone, insomnia alone, and comorbid anxiety and insomnia. Descriptive characteristics according to these morbidity groups are presented in Table 1, showing the number (%) and *p*-values of the chi-squared tests for categorical variables, and the mean values (\pm SD) and *p*-values obtained by ANOVA for continuous variables.

We tested the interaction between anxiety and insomnia as regards T2D risk. Next, using the method applied by Deschênes et al.²⁸, the risk estimates of T2D in the different groups were compared to the “no anxiety or insomnia” group in the main model. In a secondary model, the risk estimates were compared to the “anxiety only” group, as anxiety is a more prevalent disorder than chronic insomnia in the general population^{6,7}. These associations were investigated using Cox proportional hazards models, providing hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). Given that the STAI-T completion date (baseline) varied across participants, age was used as a time scale. Participants contributed person-time from their age at baseline (i.e. age at which they completed STAI-T) to their age at T2D onset, age at the time of death (obtained from the CépIDC registry), age at the time of the last follow-up, or age as of April 29, 2022, whichever occurred first. The proportional hazards assumption of the Cox model was tested and confirmed with the rescaled Schoenfeld-type residuals method. The partially-adjusted models (Model 1) were controlled for age (time scale), sex, and obesity (BMI ≥ 30 kg/m²). The fully-adjusted models (Model 2) were adjusted for age (time scale), sex, education, employment, children aged < 18 years in the household, obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), physical activity, sedentariness, alcohol consumption, smoking status, hypertension, dyslipidemia, family history of T2D, and depressive symptoms.

In a sensitivity analysis, we added total energy intake and proportion of the total energy from carbohydrates to model 2. In a second sensitivity analysis, we fit our main model restricting the sample to participants with ≥ 2 years of follow-up.

	Full sample	No anxiety or insomnia	Anxiety only ^b	Insomnia only	Anxiety-insomnia comorbidity	p-value ^c
N	35,014	18,027 (51.5%)	9986 (28.5%)	2615 (7.5%)	4386 (12.5%)	
Incident T2D	378 (1.1)	180 (1.0)	66 (1.1)	27 (1.0)	105 (1.5)	0.034
Age, years (mean, SD)	52.4 (14.0)	53.8 (14.0)	49.7 (14.5)	54.4 (12.3)	51.2 (12.9)	<0.001
Age category						
18–34 years	5303 (15.1)	2378 (13.2)	2063 (20.7)	234 (8.9)	628 (14.3)	<0.001
35–54 years	13,041 (37.2)	6270 (34.8)	3921 (39.3)	965 (36.9)	1885 (43.0)	
55–64 years	8808 (25.2)	4571 (25.4)	2188 (21.9)	855 (32.7)	1194 (27.2)	
≥65 years	7862 (22.5)	4808 (26.7)	1814 (18.2)	561 (21.5)	679 (15.5)	
Sex						
Male	8337 (23.8)	5442 (30.2)	1785 (17.9)	499 (19.1)	611 (13.9)	<0.001
Female	26,677 (76.2)	12,585 (69.8)	8201 (82.1)	2116 (80.9)	3775 (86.1)	
Educational level ^d						
Less than high school	5005 (14.9)	2588 (14.9)	1401 (14.6)	368 (14.6)	648 (15.5)	<0.001
High school diploma	5640 (16.8)	2904 (16.7)	1581 (16.5)	430 (17.1)	725 (17.3)	
Some college, undergraduate degree	10,672 (31.7)	5396 (31.1)	3020 (31.6)	841 (33.4)	1415 (33.8)	
Graduate degree	12,308 (36.6)	6460 (37.2)	3567 (37.3)	877 (34.9)	1404 (33.5)	
Employment category ^e						
Manual/blue collar, farmer	883 (2.6)	466 (2.7)	242 (2.5)	58 (2.3)	117 (2.8)	<0.001
Office work/administrative staff	9963 (29.8)	4599 (26.6)	3161 (33.3)	748 (29.8)	1455 (35.1)	
Professional/executive staff	7869 (23.4)	4104 (23.7)	2254 (23.7)	540 (21.5)	931 (22.4)	
Retired	11,491 (34.4)	6834 (39.5)	2668 (28.1)	913 (36.4)	1076 (25.9)	
Without professional activity	3267 (9.8)	1278 (7.4)	1171 (12.3)	249 (9.9)	569 (13.7)	
Children aged < 18 years living in household (yes)	8954 (25.6)	4326 (24.0)	2785 (27.9)	623 (23.8)	1220 (27.8)	<0.001
BMI (kg/m ²) (mean, SD)	24.0 (4.4)	24.0 (4.1)	23.8 (4.5)	24.3 (4.4)	24.2 (5.0)	<0.001
BMI category						
Underweight (< 18.5)	1625 (4.6)	656 (3.6)	588 (5.9)	107 (4.1)	274 (6.2)	<0.001
Normal weight (18.5–24.9)	21,807 (62.3)	11,384 (63.1)	6262 (62.7)	1579 (60.4)	2582 (58.9)	
Overweight (25.0–29.9)	8495 (24.3)	4571 (25.4)	2244 (22.5)	668 (25.5)	1012 (23.1)	
Obese (≥ 30.0)	3087 (8.8)	1416 (7.9)	892 (8.9)	261 (10.0)	518 (11.8)	
Physical activity level ^f						
Low	7662 (22.9)	3340 (19.8)	2527 (26.6)	568 (22.8)	1137 (27.5)	<0.001
Moderate	13,574 (40.6)	6892 (39.9)	3998 (42.1)	1053 (42.2)	1631 (39.5)	
High	12,186 (36.5)	6964 (40.3)	2981 (31.4)	875 (35.1)	1366 (33.0)	
Sedentariness (minutes spent sitting/day) ^g (mean, SD)	348.8 (200.0)	337.5 (198.9)	364.4 (206.5)	339.9 (189.6)	365.2 (191.9)	<0.001
Alcohol use (g ethanol/day) ^h (mean, SD)	7.0 (9.8)	7.46 (10.0)	6.4 (9.3)	7.3 (10.0)	6.4 (9.7)	<0.001
Smoking status ⁱ						
Never smoker	17,106 (50.5)	8775 (50.2)	5132 (53.2)	1179 (46.5)	2020 (47.9)	<0.001
Former smoker	13,117 (38.7)	6993 (40.0)	3382 (35.1)	1098 (43.3)	1644 (39.0)	
Current smoker	3665 (10.8)	1728 (9.9)	1127 (11.7)	260 (10.2)	550 (13.1)	
Depressive symptoms over past week (yes) ^j	4007 (11.8)	343 (2.0)	1974 (20.5)	112 (4.4)	1578 (37.2)	<0.001
History of hypertension (yes)	5309 (15.2)	2839 (15.7)	1372 (13.7)	421 (16.1)	677 (15.4)	<0.001
History of dyslipidemia (yes)	6475 (18.5)	3292 (18.3)	1743 (17.5)	526 (20.1)	914 (20.8)	<0.001
Family history of T2D	6781 (19.4)	3299 (18.3)	1953 (19.6)	571 (21.8)	958 (21.8)	<0.001
Personal history of gestational diabetes	55 (0.2)	27 (0.1)	19 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.2)	0.6

Table 1. Baseline characteristics^a of participants according to morbidity group (Etude NutriNet-Santé, France). *BMI* body mass index, *STAI* state-trait anxiety inventory, *T2D* type 2 diabetes. ^aValues represent n (%) unless noted otherwise. ^bHigh trait anxiety was defined as STAI-T ≥ 40. STAI-T, form Y; score range: 20–80 points; higher scores reflect higher proneness to anxiety. ^cObtained by ANOVA or Chi-Squared test, as appropriate. ^d“Educational level” contained 1389 missing values that were imputed prior to the main analysis. ^e“Without professional activity” includes “homemaker, disabled, unemployed or student”; “Employment category” contained 1581 missing values that were imputed prior to the main analysis. ^fAssessed with the International Physical Activity Questionnaire-Short Form according to established scoring criteria; “Physical activity level” contained 1592 missing values that were imputed prior to the main analysis; “Sedentariness” contained 1626 missing values that were imputed prior to the main analysis. ^g“Alcohol use” contained 1115 missing values that were imputed prior to the main analysis. ^h“Smoking status” contained 1126 missing values that were imputed prior to the main analysis. ⁱDepressive symptomatology was defined as Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, CES-D ≥ 17 in men and CES-D ≥ 23 in women; the variable contained 1059 missing values that were imputed prior to the main analysis.

As differences in anxiety and insomnia prevalence according to sex have been highlighted in the literature^{29,30}, we performed tests for interaction (significance level $p < 0.10$) by sex. The main tests were two-sided and $p < 0.05$ was considered as evidence for statistical significance. R version 4.1.2 (R Foundation, Vienna, Austria) was used for the analyses.

Ethical standards

The NutriNet-Santé cohort study is conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines. It was approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (INSERM # 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL # 908450 and # 909216). NutriNet-Santé is registered at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03335644>. Electronic informed consent was obtained from all volunteers prior to inclusion in the cohort.

Results

A total of 40,809 participants in NutriNet-Santé completed STAI-T and were thus eligible for this analysis. Of these, 1,583 had incomplete anxiety data and were excluded from the sample. Next, those who did not have sleep/insomnia data were ineligible for the study ($n = 2,753$). Participants with type 1 diabetes (incident or prevalent), gestational diabetes or prevalent T2D at the time of completion of STAI-T were also excluded ($n = 1,321$), as were those lost to follow-up ($n = 138$). Thus, the final sample was composed of 35,014 participants (76.2% women, mean age = 52.4 ± 14.0 years) (Fig. 1).

The mean follow-up time in this study was 5.9 ± 2.1 years. By the end of the follow-up, there were 378 (1.1%) incident T2D cases. Interaction tests by sex were not statistically significant ($p > 0.2$) thus baseline descriptive characteristics are presented in the full sample, according to morbidity group (Table 1).

The final sample was predominantly female, relatively well educated, non-smoking and with a normal-range BMI. The anxiety-insomnia group ($n = 4,386$; 12.5% of the full sample) had the highest percentage of women, participants with depressive symptoms, history of hypertension, low physical activity and obesity. In that group, 1.5% developed T2D, which represented a greater proportion than in the other study groups (Table 1). The interaction tests between insomnia and anxiety regarding risk of T2D were not statistically significant ($p > 0.3$).

Table 2 presents Cox model results of the associations between the 4 morbidity groups and incident T2D, with the "no anxiety or insomnia" group as the reference. In Model 1 (adjusted for age, sex, and obesity), anxiety, unlike insomnia, emerged as a significant predictor of T2D (HR: 1.37; 1.07–1.76). In the fully-adjusted model (Model 2), high trait anxiety alone and chronic insomnia alone were not associated with incident T2D. However,

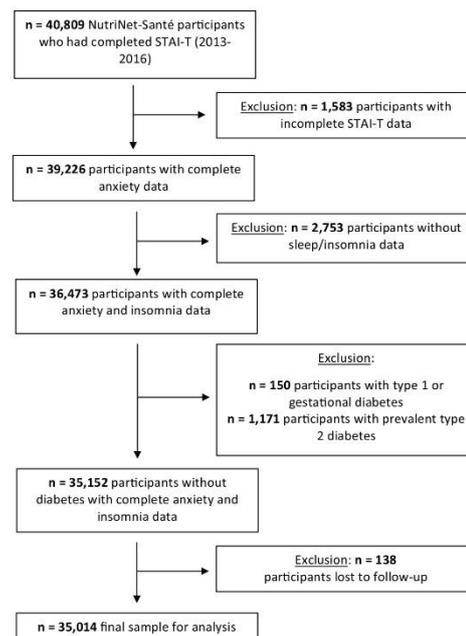


Figure 1. Participant selection flowchart.

	Model 1		Model 2	
	HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value
No anxiety or insomnia	1.00	Ref	1.00	Ref
High trait anxiety ^a alone	1.37 [1.07–1.76]	0.015	1.21 [0.93–1.57]	0.161
Chronic insomnia alone	1.07 [0.71–1.62]	0.731	0.96 [0.64–1.45]	0.855
Anxiety-insomnia comorbidity	1.70 [1.27–2.28]	<0.001	1.40 [1.01–1.95]	0.045

Table 2. Prospective association between high trait anxiety, chronic insomnia, their comorbidity and incident type 2 diabetes mellitus (NutriNet-Santé cohort, France). Model 1: Cox model adjusted for age (time-scale), sex and obesity status (BMI > 30 kg/m²) (N = 35,014, n = 378 incident type 2 diabetes cases). Model 2: Cox model adjusted for age (time-scale), sex, obesity status (BMI > 30 kg/m²), education, employment, children aged < 18 y in the household, physical activity, sedentariness, alcohol consumption, smoking status, hypertension, dyslipidemia, family history of type 2 diabetes mellitus, and depressive symptoms (N = 35,014, n = 378 incident type 2 diabetes cases). STAI state-trait anxiety inventory. Significant values are given in bold. ^aHigh trait anxiety is defined as STAI-T ≥ 40.

participants with both high trait anxiety and chronic insomnia had an increased risk of incident T2D (HR: 1.40; 95% CI 1.01, 1.95) compared with participants without insomnia or anxiety.

To better understand the relationship between the anxiety-insomnia comorbidity and T2D and to test our secondary hypothesis, we compared participants having both disorders to those having only high trait anxiety. Table 3 presents these Cox model results. In Model 1, controlled for age, sex and obesity, participants with no anxiety or insomnia were significantly less likely to develop T2D during follow-up compared to participants with only high trait anxiety (HR = 0.73; 0.57–0.93). In Model 2, that association was attenuated. Likewise, Model 2 revealed that participants with anxiety-insomnia comorbidity were not significantly more likely to develop T2D compared to participants with high trait anxiety alone.

Supplementary Table S2 presents the results of the two sets of sensitivity analysis. In the first set (Model 3), we added to Model 2 covariates regarding total mean energy intake without alcohol (kcal/day) and proportion (%) of the total energy from carbohydrates. The addition of these data resulted in the reduction of the sample to 22,819 participants of whom n = 231 were incident T2D cases. The results were consistent with those obtained in the main analysis (HR = 1.61; 1.06–2.45).

In the second set of sensitivity analyses (Model 4), we fit the same models as those in the main analysis, while restricting our sample to participants with ≥ 2 years of follow-up (N = 32,376; n = 226 incident T2D cases). The results (Model 4) likewise remained consistent with those obtained in the main analysis.

Discussion

As reduction of T2D rates is a public health priority, it is important to advance knowledge about modifiable risk factors for the disease in order to inform prevention efforts. We focused on mental health-related determinants and more specifically on the impact of the comorbidity between two prevalent mental disorders. To our knowledge, this prospective study is the first to provide estimates of the association between anxiety-insomnia comorbidity and incident T2D. It included 35,014 men and women, of whom 378 developed T2D during a mean follow-up of nearly 6 years. We employed the validated STAI-T tool for the assessment of trait anxiety and based our insomnia definition on DSM-5 and ICSD-3 criteria. We compared T2D risk across 4 morbidity groups: no anxiety or insomnia, anxiety alone, chronic insomnia alone, and anxiety-insomnia comorbidity. In the main analysis, high trait anxiety alone and chronic insomnia alone were not significantly associated with

	Model 1		Model 2	
	HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value
High trait anxiety ^a alone	1.00	Ref	1.00	Ref
No anxiety or insomnia	0.73 [0.57–0.93]	0.012	0.83 [0.64–1.08]	0.160
Chronic insomnia alone	0.78 [0.51–1.20]	0.256	0.80 [0.52–1.23]	0.306
Anxiety-insomnia comorbidity	1.24 [0.91–1.69]	0.173	1.16 [0.85–1.59]	0.355

Table 3. Prospective association between chronic insomnia, anxiety-insomnia comorbidity and incident type 2 diabetes compared with participants with high trait anxiety alone (NutriNet-Santé cohort, France). Model 1: Cox model adjusted for age (time-scale), sex and obesity status (BMI > 30 kg/m²) (N = 35,014, n = 378 incident type 2 diabetes cases). Model 2: Cox model adjusted for age (time-scale), sex, obesity status (BMI > 30 kg/m²), educational, employment, children aged < 18 y in the household, alcohol consumption, smoking status, hypertension, dyslipidemia, family history of type 2 diabetes mellitus, and depressive symptoms (N = 35,014, n = 378 incident type 2 diabetes cases). STAI state-trait anxiety inventory. Significant values are given in bold. ^aHigh trait anxiety is defined as STAI-T ≥ 40.

T2D. However, participants with anxiety-insomnia comorbidity were significantly more likely to develop T2D compared to those without anxiety or insomnia. Our hypothesis was therefore partially supported.

Our main findings regarding anxiety alone are in contrast with a recent meta-analysis which concluded that anxiety is a significant risk factor for T2D⁹. It should be noted that the 14 observational studies included in that meta-analysis addressed different types of anxiety (e.g., trait anxiety, generalized anxiety disorder, post-traumatic stress disorder, social phobia) rendering the methodology heterogeneous. However, null findings regarding anxiety as a predictor of T2D (measured with STAI-T on a continuous scale) were reported by Abraham et al. in the prospective Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis³¹ included in the meta-analysis. In that meta-analysis, adjustment for depression did not have an impact on the estimated association between anxiety and T2D⁹. Likewise, our findings were independent of depressive symptoms. Depression has in fact been the most studied mental health determinant of T2D³², alone or together with other mental health conditions. For example, symptoms of depression, anxiety, and insomnia, were found to increase the risk of pre-diabetes and T2D in Swedish middle-aged men but not women³³. Next, one large prospective study reported that the anxiety-depression comorbidity was a risk factor for incident T2D²⁸. These authors revealed that participants with an anxiety-depression comorbidity had a higher risk of T2D than did participants with anxiety alone or depression alone²⁸. Whereas anxiety and depression are related disorders, their distinctive features are numerous and important⁵.

Next, no association between chronic insomnia and incident T2D was found in our study. An umbrella review of two meta-analyses^{10,11} concluded that a positive association exists between baseline sleep disorders (i.e., difficulty maintaining sleep and difficulty initiating sleep) and T2D onset¹². None of the studies included in the meta-analyses adjusted for anxiety^{10,11}. Regarding insomnia itself, prospective studies that have investigated its association with incident T2D concluded to a positive association^{14–16}. However, prior research has focused on populations with prediabetes, or has investigated insomnia without considering its impact on daily life^{14,15}. Moreover, Green et al. observed that the association between insomnia and T2D was attenuated when psychiatric distress was viewed as a confounding variable¹⁴.

As hypothesized, NutriNet-Santé participants with anxiety-insomnia comorbidity were more likely to develop T2D compared to their counterparts without anxiety or insomnia. This finding was reinforced by the sensitivity analyses. Given the frequent comorbidity of these two disorders⁴, some authors suggest that they might in fact represent different symptoms of the same pathology³⁴. However, in our study, there was a significantly increased T2D risk when the reference group was 'no anxiety or insomnia' and a non-significant risk when the reference group was 'anxiety alone'. When comparing the 'anxiety-insomnia comorbidity' group with the 'no anxiety or insomnia' group, there is a clearer difference in health status than when the comparison is made with the 'anxiety alone' group. In addition, our study is not based on clinical diagnoses of anxiety; it is also likely that individuals with the most severe symptoms were not included in the analysis³⁵.

It has been estimated that anywhere from a quarter to about half of individuals with anxiety also have insomnia symptoms³⁶. In addition, 36% of those with insomnia symptoms also have anxiety symptoms³⁷. Uhde and Cortese suggest 3 theoretical models to explain this comorbidity³⁴. First, anxiety and insomnia could represent a single mental health disorder; second, they could be separate conditions, one of which precedes and influences the development of the other; finally, they could be separate conditions caused by an independent factor³⁴. Ohayon and Roth described this comorbidity according to the onset of the two disorders. Insomnia appeared before anxiety in 18% of cases, at the same time in 39%, and after anxiety in 44% of cases³⁸, arguing for a complex, possibly bidirectional relationship between the two disorders^{17,34}. At present, each disorder is regarded as having sufficiently distinct characteristics and is described individually in the DSM-5⁵.

Anxiety and insomnia have several common pathways impacting the central nervous system and metabolism and may represent mechanisms in the pathogenesis of T2D¹⁷. There is strong evidence for the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis in sleep regulation³⁹. Also, stress activates the sympathetic nervous system and the HPA axis, resulting in the release of glucocorticoids, such as cortisol, leading to an increase in blood glucose concentrations⁴⁰. In addition, excessive activation of the HPA axis induces sleep fragmentation, a stress-prone state, further increasing cortisol levels¹⁷. On the other hand, insomnia symptoms and anxiety disorders are also associated with markers of systemic inflammation⁴¹, such as increased C-reactive protein or interleukin-6, which are themselves associated with T2D¹². In addition, anxiety and insomnia are associated with behavioral and lifestyle risk factors that have themselves been linked to T2D. For example, both disorders are strongly associated with weight gain and obesity^{43,44}, and with physical inactivity and sedentariness⁴⁵. Finally, cognitive mechanisms have also been explored, as anxiety is associated with decreased concentration, lack of motivation and impaired decision making, all of which favor certain unfavorable behaviors, such as reduced adherence to medical regimens¹².

This study has some limitations. As NutriNet-Santé is focused on nutrition and health, it is possible that it attracts individuals interested in these topics. This may lead to an underestimation of studied exposure–outcome associations. Our sample included a relatively small number and percentage of participants with chronic insomnia alone, reducing the available statistical power. NutriNet-Santé participants are predominantly women (>70%) of high socioeconomic status²³, limiting generalizability of the findings. Next, as elsewhere around the world, T2D is generally underdiagnosed in France: it has been estimated that about 20% of cases remain undetected⁴⁶. In our study, incident T2D cases were assessed and validated through multiple sources. Regarding our exposure variables, one-time subjective measures of anxiety and insomnia were used, although for the former we used a validated tool (STAI) and for the latter we followed the ICSD-3 and DSM-5 criteria. Also, even though the STAI-T is one of the most widely used tools in epidemiological research concerning anxiety, it cannot replace a complete clinical diagnosis. Finally, even though the analyses were adjusted for a number of potential cofounders, omitted variables such as other sleep variables (e.g., total sleep time, obstructive sleep apnea, etc.), other mental health conditions, family history of anxiety or insomnia disorders or ethno-racial status might

have impacted the observed associations. Future studies could address questions of interaction, confounding, and/or mediation by such variables.

Nonetheless, this study presents several strengths. To our knowledge, it is the first study investigating the association between anxiety-insomnia comorbidity and incident T2D on a large scale. It uses a very large and diverse sample of French adults recruited from the general population. As our exposure variable was composed of 4 morbidity groups and the models allowed us to calculate separate T2D risk estimates. Next, the analysis was adjusted for well-established T2D risk factors, such as smoking, alcohol use, sedentariness and obesity¹, among other covariates. Strengths also include the longitudinal design, with almost 6 years of follow-up, thus reverse causality is an unlikely explanation for the obtained results.

Conclusion

In this large population-based sample, participants with anxiety-insomnia comorbidity were more likely to develop T2D than were participants with no anxiety or insomnia. Future prospective population-based studies are needed to confirm the findings. Given the high prevalence of anxiety and insomnia in the general population, the results highlight the need for prevention programs to address these mental health conditions before they lead to metabolic complications. Moreover, future analyses in specific subgroups (e.g., individuals with poor dietary quality, individuals with concurrent chronic physical and/or mental health conditions) could advance knowledge and help inform targeted T2D prevention efforts.

Data availability

Data described in the manuscript can be made available upon request pending application and approval. Researchers from public institutions can submit a collaboration request including information on the institution and a brief description of the project to collaboration@etude-nutrinet-sante.fr. All requests are reviewed by the steering committee of the NutriNet-Santé study. A financial contribution may be requested. If the collaboration is accepted, a data access agreement will be necessary and appropriate authorizations from the competent administrative authorities may be needed. In accordance with existing regulations, no personal data will be accessible.

Received: 21 December 2023; Accepted: 20 May 2024

Published online: 24 May 2024

References

- World Health Organization. *Global report on diabetes*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341248> (2016).
- International Diabetes Federation. *Key global findings 2021*. <https://diabetesatlas.org/> (2022).
- Lindekilde, N. *et al.* Prevalence of type 2 diabetes in psychiatric disorders: An umbrella review with meta-analysis of 245 observational studies from 32 systematic reviews. *Diabetologia* **65**, 440–456 (2022).
- Aernout, E. *et al.* International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Sleep Medicine* **82**, 186–192 (2021).
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. (American Psychiatric Association, 2013).
- Santé Publique France. *CoviPrev: une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19*. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19> (2023).
- Léger, D., Zeghnoun, A., Faraut, B. & Richard, J.-B. temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18–75 ans: résultats du Baromètre de Santé Publique France 2017. *Bull. Épidémiol. Hebd* **8–9**, 149–160 (2019).
- Grigsby, A. B., Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: A systematic review. *J. Psychosom. Res.* 1053–1060 (2002).
- Smith, K. J., Deschênes, S. S. & Schmitz, N. Investigating the longitudinal association between diabetes and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* **35**, 677–693 (2018).
- Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., Van Cauter, E. & Thakkinstian, A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **30**, 11–24 (2016).
- Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P. & Miller, M. A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33**, 414–420 (2010).
- Lindekilde, N. *et al.* Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **176**, 108855 (2021).
- Johnson, K. A. *et al.* The association of insomnia disorder characterised by objective short sleep duration with hypertension, diabetes and body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **59**, 101456 (2021).
- Green, M. J., Espie, C. A., Popham, F., Robertson, T. & Benzeval, M. Insomnia symptoms as a cause of type 2 diabetes Incidence: a 20 year cohort study. *BMC Psychiatry* **17**, 94 (2017).
- LeBlanc, E. S., Smith, N. X., Nichols, G. A., Allison, M. J. & Clarke, G. N. Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. *BMJ Open Diab. Res. Care* **6**, e000604 (2018).
- Lin, C.-L., Chien, W.-C., Chung, C.-H. & Wu, F.-L. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **34**, e2930 (2018).
- Hirotsu, C., Tufik, S. & Andersen, M. L. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci.* **8**, 143–152 (2015).
- Hercberg, S. *et al.* 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* **10**, 242 (2010).
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P. R. & Jacobs, G. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. (Consulting Psychologists Press, 1983).
- Kose, J. *et al.* A Comparison of sugar intake between individuals with high and low trait anxiety: Results from the NutriNet-Santé study. *Nutrients* **13**, 1526 (2021).
- Chambers, J. A., Power, K. G. & Durham, R. C. The relationship between trait vulnerability and anxiety and depressive diagnoses at long-term follow-up of generalized anxiety disorder. *J. Anxiety Disord.* **18**, 587–607 (2004).
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*. (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

23. Andreeva, V. A. *et al.* 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* **69**, 893–898 (2015).
24. Craig, C. L. *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 1381–1395 (2003).
25. Touvier, M. *et al.* Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur. J. Epidemiol.* **25**, 287–296 (2010).
26. Fuhrer, R. & Rouillon, F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatrie Psychobiol.* **4**, 163–166 (1989).
27. Radloff, L. S. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* **1**, 385–401 (1977).
28. Deschênes, S. S., Burns, R. J. & Schmitz, N. Comorbid depressive and anxiety symptoms and the risk of type 2 diabetes: Findings from the Lifelines Cohort Study. *J. Affect. Disord.* **238**, 24–31 (2018).
29. Jalnapurkar, I., Allen, M. & Pigott, T. Sex differences in anxiety disorders: A review. *J. Psychiatr. Depress. Anxiety* **4**, 1–9 (2018).
30. Zhang, B. & Wing, Y.-K. Sex differences in insomnia: A meta-analysis. *Sleep* **29**, 85–93 (2006).
31. Abraham, S. *et al.* Trait anger but not anxiety predicts incident type 2 diabetes: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Psychoneuroendocrinology* **60**, 105–113 (2015).
32. Kremers, S. H. M. *et al.* The role of mental disorders in precision medicine for diabetes: A narrative review. *Diabetologia* **65**, 1895–1906 (2022).
33. Eriksson, A.-K. *et al.* Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet. Med.* **25**, 834–842 (2008).
34. Uhde, T. W., Cortese, B. M. & Vedeniapin, A. Anxiety and sleep problems: Emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr. Psychiatry Rep.* **11**, 269–276 (2009).
35. Haapea, M. *et al.* Non-participation in a field survey with respect to psychiatric disorders. *Scand. J. Public Health* **36**, 728–736 (2008).
36. Soehner, A. M. & Harvey, A. G. Prevalence and functional consequences of severe insomnia symptoms in mood and anxiety disorders: Results from a nationally representative sample. *Sleep* **35**, 1367–1375 (2012).
37. Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L. & Andreski, P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol. Psychiatry* **39**, 411–418 (1996).
38. Ohayon, M. M. & Roth, T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J. Psychiatr. Res.* **37**, 9–15 (2003).
39. Steiger, A. Neurochemical regulation of sleep. *J. Psychiatr. Res.* **41**, 537–552 (2007).
40. De Oliveira, C. *et al.* High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. *Lipids Health Dis.* **10**, 11 (2011).
41. Irwin, M. R., Olmstead, R. & Carroll, J. E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* **80**, 40–52 (2016).
42. Brunner, E. J. *et al.* Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLOS Med.* **5**, e155 (2008).
43. Gariepy, G., Nitka, D. & Schmitz, N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond)* **34**, 407–419 (2010).
44. Cappuccio, F. P. *et al.* Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* **31**, 619–626 (2008).
45. Booth, J. N. *et al.* Reduced physical activity in adults at risk for type 2 diabetes who curtail their sleep. *Obesity* **20**, 278–284 (2012).
46. Fagot-Campagna, A., Romon, I., Fosse, S. & Roudier, C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique. www.invs.sante.fr (2010).

Acknowledgements

The authors thank Cédric Agaësse (dietary data manager), Alexandre De-Sa and Rebecca Lutchia (dietitians); Selim Aloui (IT manager), Thi Hong Van Duong, Régis Gatibelza, Jagatjit Mohinder and Aladi Timera (computer scientists); Julien Allegre, Nathalie Arnault, Laurent Bourhis, Nicolas Dechamp (biostatisticians) and Fabien Szabo de Edelenyi, Ph.D. (biostatistics team manager); Maria Gomes (NutriNet-Santé participant support); Paola Yvroud, M.D. (health event validator) and Marine Ricau, Ph.D. (operations coordinator) for their technical contribution to the NutriNet-Santé study. The authors sincerely thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Author contributions

VAA, CS, SC, MCB and LKF developed the MEMORIES project on which this study is based; EKG, SH, PG and MT designed and implemented the NutriNet-Santé cohort study; PG and VAA implemented the STAI questionnaire and coordinated anxiety data collection; VAA, PG and DL implemented the sleep questionnaire and coordinated insomnia data collection; VAA conceptualized the study, designed the analytic strategy, and provided theoretical and empirical guidance; PD performed the literature review, statistical analyses and led the writing; LKF provided methodological guidance; all authors assisted with interpretation of the data, critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript and its submission.

Funding

The MEMORIES project is funded by the French National Research Agency (ANR) (grant #ANR-21-CE36-0003; Dr. Andreeva-PI). The NutriNet-Santé study is supported by the French Ministry of Solidarity and Health, the National Agency for Public Health (Santé Publique France), the National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the National Research Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE), the National Conservatory of Arts and Crafts (CNAM), and Sorbonne Paris Nord University. Pauline Duquenne is funded by a doctoral fellowship from the French National Research Agency (ANR) (grant #ANR-21-CE36-0003). The funders had no role in the design of the study; in the collection, analysis, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62675-y>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to P.D. or V.A.A.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2024

Annexe 5. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente dans l'échantillon **complet** (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3			Modèle 4			Modèle 5		
	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P
Sans anxiété ni insomnie	343/12 795	ref	ref	343/12 795	ref	ref	221/8 957	ref	ref	378/13 725	ref	ref	300/10 629	ref	ref
Anxiété uniquement^a	213/6 408	0,94 (0,78-1,13)	0,53	213/6 408	0,97 (0,81-1,17)	0,77	128/4 433	0,96 (0,76-1,21)	0,73	232/6 945	0,97 (0,82-1,16)	0,77	178/5 434	0,94 (0,77-1,15)	0,56
Insomnie chronique uniquement	48/1 786	0,85 (0,63-1,15)	0,29	48/1 786	0,82 (0,61-1,11)	0,21	26/1 216	0,80 (0,53-1,20)	0,28	56/1 931	0,99 (0,75-1,32)	0,96	32/1 456	0,71 (0,50-1,03)	0,07
Comorbidité anxiété-insomnie	123/2 808	1,03 (0,81-1,30)	0,82	123/2 808	1,09 (0,86-1,38)	0,48	65/1 841	1,01 (0,74-1,37)	0,97	135/3 037	1,15 (0,92-1,44)	0,21	94/2 352	1,01 (0,78-1,31)	0,94

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance

^aL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40

Les cinq séries d'analyses de sensibilité ont été réalisées sur la base du modèle principal 2 ajusté : Modèle de Cox ajusté pour l'âge (échelle de temps), le statut matrimonial, la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, les symptômes dépressifs et les TCA.

Le modèle 1 est ajusté sur la prise de médicaments pouvant entraîner une prise de poids, N = 23 797

Le modèle 2 est ajusté sur l'IMC à baseline, N = 23 797

Le modèle 3 est ajusté sur l'apport énergétique total et le sPNNs-GS2 (indice de qualité de l'alimentation), N = 16 447

Le modèle 4 est calculé sur l'échantillon total, avec les valeurs manquantes imputées avec une imputation simple (moyenne ou mode), N = 25 638

Le modèle 5 est calculé sur l'échantillon total, excluant les participants avec cancer, diabète, maladie cardiovasculaire ou chirurgie bariatrique, N = 19 871

Annexe 6. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente chez les **femmes** (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3			Modèle 4			Modèle 5		
	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P
Sans anxiété ni insomnie	163/4 981	<i>ref</i>	<i>ref</i>	163/4 981	<i>ref</i>	<i>ref</i>	145/5 707	<i>ref</i>	<i>ref</i>	262/8 966	<i>ref</i>	<i>ref</i>	213/7 140	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Anxiété uniquement^a	163/4 981	0,88 (0,72-1,09)	0,25	163/4 981	0,90 (0,73-1,12)	0,34	106/3 413	1,01 (0,77-1,31)	0,97	174/5 425	0,89 (0,73-1,09)	0,27	142/4 280	0,91 (0,73-1,14)	0,40
Insomnie chronique uniquement	33/1 387	0,72 (0,50-1,04)	0,08	33/1 387	0,69 (0,48-0,99)	0,04	14/933	0,56 (0,32-0,97)	0,04	41/1 506	0,90 (0,64-1,25)	0,51	24/1 147	0,66 (0,43-1,01)	0,05
Comorbidité anxiété-insomnie	93/2 351	0,90 (0,69-1,17)	0,44	93/2 351	0,97 (0,74-1,27)	0,84	51/1 253	0,97 (0,68-1,37)	0,85	104/2 543	1,03 (0,80-1,32)	0,83	71/1 977	0,88 (0,66-1,18)	0,40

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance

^aL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40

Les cinq series d'analyses de sensibilité ont été réalisées sur la base du modèle principal 2 ajusté : Modèle de Cox ajusté pour l'âge (échelle de temps), le statut matrimonial, la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, les symptômes dépressifs et les TCA.

Le modèle 1 est ajusté sur la prise de médicaments pouvant entraîner une prise de poids, N = 17 018

Le modèle 2 est ajusté sur l'IMC à baseline, N = 17 018

Le modèle 3 est ajusté sur l'apport énergétique total et le sPNNS-GS2 (indice de qualité de l'alimentation), N = 11 576

Le modèle 4 est calculé sur l'échantillon total, avec les valeurs manquantes imputées avec une imputation simple (moyenne ou mode), N = 18 440

Le modèle 5 est calculé sur l'échantillon total, excluant les participants avec cancer, diabète, maladie cardiovasculaire ou chirurgie bariatrique, N = 14 544

Annexe 7. Analyses de sensibilité - associations entre les groupes de morbidité et l'obésité incidente chez les **hommes** (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3			Modèle 4			Modèle 5		
	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P	N cas/total	HR (IC à 95 %)	P
Sans anxiété ni insomnie	112/4 496	<i>ref</i>	<i>ref</i>	112/4 496	<i>ref</i>	<i>ref</i>	76/3 250	<i>ref</i>	<i>ref</i>	116/4 759	<i>ref</i>	<i>ref</i>	87/3 489	<i>ref</i>	<i>ref</i>
Anxiété uniquement^a	50/1 427	1,08 (0,75-1,56)	0,68	50/1 427	1,21 (0,82-1,79)	0,33	22/1 020	0,73 (0,43-1,23)	0,23	58/1 250	1,23 (0,87-1,74)	0,25	36/1 154	1,02 (0,67-1,56)	0,93
Insomnie chronique uniquement	15/399	1,26 (0,73-2,17)	0,41	15/399	1,34 (0,77-2,33)	0,30	12/283	1,68 (0,91-3,11)	0,10	15/425	1,28 (0,75-2,21)	0,37	8/309	0,95 (0,46-1,97)	0,90
Comorbidité anxiété-insomnie	40/457	1,61 (1,00-2,58)	0,05	40/457	1,60 (0,99-2,61)	0,06	14/318	1,17 (0,59-2,29)	0,66	31/463	1,71 (1,08-2,70)	0,02	23/375	1,75 (1,03-2,98)	0,04

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance

^aL'anxiété a été évaluée à l'aide de l'échelle de trait du STAI forme Y ; les scores sont compris entre 20 et 80 ; plus le score est élevé plus l'anxiété est élevée. Une anxiété trait élevée a été définie par un score STAI-T ≥ 40

Les cinq séries d'analyses de sensibilité ont été réalisées sur la base du modèle principal 2 ajusté : Modèle de Cox ajusté pour l'âge (échelle de temps), le statut matrimonial, la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'études, la sédentarité, l'activité physique, la consommation d'alcool, le tabagisme, les symptômes dépressifs et les TCA.

Le modèle 1 est ajusté sur la prise de médicaments pouvant entraîner une prise de poids, N = 6 779

Le modèle 2 est ajusté sur l'IMC à baseline, N = 6 779

Le modèle 3 est ajusté sur l'apport énergétique total et le sPNNS-GS2 (indice de qualité de l'alimentation), N = 4 871

Le modèle 4 est calculé sur l'échantillon total, avec les valeurs manquantes imputées avec une imputation simple (moyenne ou mode), N = 7 198

Le modèle 5 est calculé sur l'échantillon total, excluant les participants avec cancer, diabète, maladie cardiovasculaire ou chirurgie bariatrique, N = 5 327

Annexe 8. Analyses de sensibilité – Association entre les groupes de morbidité et la variation de l'IMC (cohorte NutriNet-Santé, France)

	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
	β^a (IC à 95 %)	P						
Groupes de morbidité (<i>Différence d'IMC à baseline</i>)								
Sans anxiété ni insomnie	<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>	
Anxiété uniquement	-1,27 (-1,79, -0,75)	<0,0001	-1,30 (-1,77, -0,83)	<0,0001	-0,88 (-1,40, -0,36)	0,001	-1,04 (-1,49, -0,58)	<0,0001
Insomnie chronique uniquement	1,06 (0,23, 1,90)	0,012	0,78 (0,04, 1,52)	0,038	1,11 (0,28, 1,95)	0,009	1,17 (0,45, 1,89)	0,001
Comorbidité anxiété-insomnie	-0,64 (-1,38, 0,11)	0,094	-0,91 (-1,56, -0,26)	0,006	-0,18 (-0,90, 0,54)	0,6176	-0,19 (-0,82, 0,44)	0,549
Temps (<i>gain d'IMC par an pour la référence</i>)	-0,01 (-0,03, 0,01)	0,202	0,01 (-0,01, 0,03)	0,301	0,07 (0,05, 0,09)	<0,0001	0,01 (0,00, 0,03)	0,153
Groupes de morbidité x temps (<i>gain d'IMC par an</i>)								
Sans anxiété ni insomnie x temps ^b	<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>		<i>ref.</i>	
Anxiété uniquement x temps ^b	0,07 (0,04, 0,10)	<0,0001	0,07 (0,04, 0,10)	<0,0001	0,07 (0,03, 0,10)	<0,0001	0,07 (0,04, 0,10)	<0,0001
Insomnie chronique uniquement x temps ^b	0,02 (-0,04, 0,07)	0,511	0,03 (-0,02, 0,08)	0,232	0,01 (-0,04, 0,07)	0,616	0,03 (-0,02, 0,08)	0,223
Comorbidité anxiété-insomnie x temps ^b	0,11 (0,06, 0,15)	<0,0001	0,13 (0,09, 0,17)	<0,0001	0,11 (0,07, 0,16)	<0,0001	0,12 (0,09, 0,16)	<0,0001

^aLes estimateurs β des paramètres, correspondant à la modélisation du log(IMC), sont transformés de la façon suivante : $\beta = (\text{exponentiel}(\beta_0) - 1) \times 100$, interprété comme une variation relative d'IMC en pourcentage.

^bGain d'IMC/année = gain d'IMC/année dans les groupes 2, 3, 4 en plus du gain d'IMC/année dans le groupe 1

Tous les modèles sont ajustés sur l'âge et le sexe, le statut matrimonial, emploi, niveau d'études, sédentarité, activité physique, consommation d'alcool, tabagisme, symptômes dépressifs, TCA

Le modèle 1 est ajusté en fonction de l'apport énergétique total et du sPNNs-GS2. N = 18 464

Le modèle 2 est ajusté en fonction de la prise de médicaments pouvant entraîner une prise de poids. N = 27 784

Le modèle 3 exclut les participants présentant un risque de variation de poids : chirurgie bariatrique, cancer, diabète ou maladies cardiovasculaires. N = 21 008

Le modèle 4 impute les covariables avec < 5% de valeurs manquantes. N = 29 956

Abstract

The prevalence and disease burden of mental health disorders have been rising steadily over the past few decades. Nonetheless, they remain insufficiently researched, despite their impact on premature mortality, often linked to poorly treated or undiagnosed physical conditions. The aim of this doctoral thesis was to investigate mental health disorders as risk factors for obesity and type 2 diabetes (T2D). A preliminary objective was to review the current state of knowledge concerning mental health disorders, obesity and T2D. The first specific objective was to estimate the relative risks of obesity and T2D associated with anxiety-insomnia comorbidity. The second specific objective was to analyze mental multimorbidity by developing an epidemiological index able to predict the risk of T2D.

This work relied on data from the NutriNet-Santé study, a large prospective online cohort launched in 2009. The mental health disorders of interest were anxiety, chronic insomnia, depressive symptoms and eating disorders. They were assessed using validated questionnaires, administered during the period 2013-2016. Obesity was measured by BMI, calculated based on repeated, self-reported weight and height. T2D was measured according to criteria developed by an expert group, using self-reported diagnoses and treatments, cross-referenced with national health insurance databases. The risk of metabolic disorders associated with mental health disorders was assessed using adjusted Cox proportional hazards models. In addition, for the second objective, the Partial Least Squares method was used to identify a profile associated with T2D. Sample sizes for the different analyses ranged from 23,797 to 35,014 participants, with around 75 % women, an average age of 52-55 and an average follow-up time of 6-7 years.

The literature review revealed that depression is the mental health disorder most studied in relation to T2D and obesity. It is associated with a higher risk of developing these metabolic conditions with risk estimates ranging between 1,18 and 1,60. Sleep and anxiety disorders have also been positively associated with these metabolic conditions. Next, in fully adjusted models, adults with the anxiety-insomnia comorbidity had a higher risk of 40 % of T2D than participants with neither anxiety nor insomnia. This result was also found for obesity risk, but only in men with a higher risk of 71 %. Finally, the study of mental multimorbidity enabled the identification of a profile by assigning a weight to each mental health disorder of interest, associated with an increased risk of 13 % of T2D.

This doctoral work can stimulate further epidemiological investigations into mental health multimorbidity and its links with obesity and T2D. In addition, the findings could help guide primary and secondary prevention programs.

Keywords: anxiety; depression; eating disorders; epidemiological study; general population; mental health; multimorbidity; obesity; prospective study; sleep disorders; type 2 diabetes

Résumé

La prévalence et la charge de morbidité des troubles de santé mentale ne cesse d'augmenter depuis quelques décennies. Néanmoins, ils ne font pas l'objet de recherches suffisantes, et ce, en dépit de leur impact sur la mortalité prématurée, souvent liée à des pathologies physiques mal traitées ou non diagnostiquées. Ce travail doctoral avait pour objectif d'étudier les troubles de la santé mentale en tant que facteurs de risque d'obésité et de diabète de type 2 (DT2). Un objectif préliminaire a permis de faire un point sur les connaissances concernant les troubles de santé mentale, l'obésité, et le DT2. Ensuite, le premier objectif spécifique était d'estimer les risques relatifs d'obésité et de DT2 associés à la comorbidité anxiété-insomnie. Enfin, le second objectif spécifique consistait à analyser la multimorbidité mentale en développant un indice épidémiologique capable de prédire le risque de DT2.

Ce travail s'est appuyé sur les données de l'étude NutriNet-Santé, large cohorte prospective en ligne lancée en 2009. Dans cette étude, les troubles de santé mentale d'intérêt étaient l'anxiété, l'insomnie chronique, les symptômes dépressifs et les troubles du comportement alimentaire. Ils ont été évalués à l'aide de questionnaires validés, administrés au cours de la période 2013-2016. L'obésité a été mesurée grâce à l'IMC, calculé à l'aide du poids et de la taille, autodéclarés à plusieurs reprises. Le DT2 a été évalué selon des critères élaborés par un groupe d'experts, à partir de déclarations de diagnostics et de traitements, croisés avec les bases de données nationales de l'assurance maladie. Le risque de pathologies métaboliques associé aux troubles de santé mentale a été évalué à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox ajustés. De plus, pour le deuxième objectif, la méthode *Partial Least Squares* a été utilisée afin d'identifier un profil associé au DT2. Les tailles d'échantillon dans les différentes analyses variaient de 23 797 à 35 014 participants, avec environ 75 % de femmes, un âge moyen de 52 à 55 ans et une durée moyenne de suivi allant de 6 à 7 ans.

La revue de la littérature a révélé que la dépression était le trouble de santé mentale le plus étudié en relation avec le DT2 et l'obésité. Elle est associée à un risque plus élevé de développer ces pathologies métaboliques, avec des estimations de risque allant de 1,18 à 1,60. Les troubles du sommeil et de l'anxiété ont également été positivement associés à ces pathologies métaboliques. Ensuite, dans les modèles ajustés, les adultes présentant la comorbidité anxiété-insomnie avaient un risque plus élevé de 40 % de DT2 que les participants ne souffrant ni d'anxiété ni d'insomnie. Ce résultat a également été trouvé pour le risque d'obésité, mais seulement chez les hommes avec un risque plus élevé de 71 %. Enfin, l'étude de la multimorbidité mentale a permis d'identifier un profil en attribuant un poids à chaque trouble de santé mentale d'intérêt, associé à un risque accru de 13 % de DT2.

Ce travail de doctorat peut encourager d'autres études épidémiologiques sur la multimorbidité mentale et ses liens avec l'obésité et le DT2. De plus, les résultats pourraient aider à orienter les programmes de prévention primaire et secondaire.

Mots clés : anxiété ; dépression ; troubles de l'alimentation ; étude épidémiologique ; population générale ; santé mentale ; multimorbidité ; obésité ; étude prospective ; troubles du sommeil ; diabète de type 2