

Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle
Unité 557 Inserm/Unité 1125 Inra/CNAM/Univ Paris 13

PROTOCOLE DE RECHERCHE



L'ETUDE NUTRINET-SANTE

COHORTE PROSPECTIVE POUR L'ETUDE DES RELATIONS NUTRITION-SANTE, DES COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES ET DE LEURS DETERMINANTS

Coordination:

Investigateur principal : Serge Hercberg

Co-investigateur : Pilar Galan

Co-coordonateurs : Mathilde Touvier, Caroline Méjean, Emmanuelle Kesse, Leopold Fezeu,
Sandrine Péneau, Chantal Julia, Katia Castetbon

UMR U 557 Inserm/U 1125 Inra/CNAM/Université Paris 13

Partenaires

Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, INPES, InVS, FRM, INSERM, INRA, CNAM, Université Paris 13

Résumé

De nombreux travaux cliniques, physiopathologiques et épidémiologiques, suggèrent que des facteurs nutritionnels sont susceptibles de participer à une réduction ou à une augmentation de l'incidence des pathologies qui constituent les grands problèmes de santé publique auxquels nous sommes confrontés en France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés : cancers, maladies cardiovasculaires, obésité, diabète de type 2, dyslipidémies, hypertension artérielle, déclin cognitif, dépression,...

Identifier des facteurs de risque ou de protection, liés à la nutrition, constitue une étape indispensable pour établir des recommandations nutritionnelles visant à réduire le risque de pathologies et améliorer la santé des populations.

Ces pathologies sont des maladies multifactorielles dans lesquelles interviennent des facteurs génétiques, biologiques et environnementaux. L'épidémiologie nutritionnelle occupe une place importante dans l'étude des relations nutrition-santé car elle contribue à fournir une information directe sur la relation entre l'exposition alimentaire et la survenue de ces maladies dans des conditions de vie habituelles.

Pour pouvoir mettre en évidence le rôle spécifique des facteurs nutritionnels, il est indispensable de développer des études de cohortes prospectives portant sur de très grandes populations pour lesquelles sont mesurées de façon précise les apports alimentaires et collectant les informations utiles permettant de contrôler un maximum de facteurs de confusion potentiels, grâce à un phénotypage fin des sujets.

L'utilisation d'Internet offre l'opportunité d'un accès à un très large échantillon de sujets volontaires et des possibilités de recueillir régulièrement, de très nombreuses données qu'il est possible de collecter, stocker et traiter de façon automatisée.

La France arrive en tête du classement européen en matière d'utilisation d'Internet. En mai 2008, 32 700 000 français de plus de 11 ans, soit 61,9 % de la population âgée de plus de 11 ans, se sont connectés à Internet en un mois, quel que soit le lieu de connexion (domicile, travail, lieux publics ou privés). Le profil des internautes montre qu'il est possible d'avoir accès à une population proche de la population générale avec une bonne représentation possible des différents âges (et notamment des seniors), des différentes catégories socio-professionnelles et des diverses régions. Un internaute sur 4 a plus de 55 ans ; 29 % des internautes appartiennent à des « CSP- ». En 2011, 79,6 % des français ont accès à Internet (source : OCDE).

Objectif principal

Etudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et la mortalité globale et spécifique par cancer ou maladies cardiovasculaires.

Etudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et l'incidence des maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, obésité et surpoids, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémies, syndrome métabolique, polyarthrite rhumatoïde, migraine, dépression, déclin cognitif,...), le vieillissement ainsi que la qualité de vie.

Objectifs secondaires

- Etudier les déterminants (sociologiques, économiques, culturels, psychologiques, cognitifs, sensoriels, biologiques, génétiques...) des comportements alimentaires, de l'état nutritionnel et de l'état de santé.
- Etudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et des marqueurs clinico-biologiques.
- Surveiller dans le temps l'évolution des apports alimentaires et de l'état nutritionnel de la population.
- Evaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique (connaissance, perception, efficacité...).

Par la quantité et la qualité des données collectées et par la taille de l'échantillon, l'étude NutriNet-Santé permettra de constituer une gigantesque source d'information sur la nutrition et la santé de la population vivant en France et sera une des plus grandes bases de données épidémiologiques dans le champ de la santé dans le monde.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective d'observation portant sur une large population ($\geq 500\ 000$ sujets inscrits pour inclure 300 000 participants réels) surveillée pendant une période suffisamment longue (10 ans). Il s'agit d'adultes de plus de 18 ans, les Nutrinautes, dont au moins la moitié de plus de 45 ans, recrutés par une vaste campagne multimédia grand public (télévision, radio, presse écrite, Internet) lancée en avril-mai 2009 et relayée par de multiples canaux professionnels. La communication répétée régulièrement s'appuie sur un appel au volontariat pour recruter des sujets « acteurs de la recherche et de la santé publique » contribuant au progrès des connaissances scientifiques. L'inclusion dans la cohorte sera ouverte pendant toute la durée de l'étude.

L'ensemble des Nutrinautes est suivi grâce au site Internet développé à cet usage (www.etude-nutrinet-sante.fr) et s'appuyant sur les outils développés dans les études SU.VI.MAX et ENNS.

Tous les questionnaires et collectes de données sont conçus pour être remplis directement sur le site Internet, à l'aide d'une interface HTML sécurisée. Toutes les conditions de sécurité informatique et physique des données seront assurées.

A l'inclusion, tous les sujets remplissent un dossier de base comprenant différentes parties : questionnaires alimentaires (3 enregistrements alimentaires de 24h sur 15 jours), questionnaire sur l'activité physique, sur les données anthropométriques, sociodémographiques, sur le mode de vie et sur l'état de santé.

L'inclusion est considérée comme validée définitivement lorsque les participants auront rempli complètement tous les questionnaires de leur dossier de base. En accord avec nos pré-tests, nous attendons un taux d'inclusion de 60 % soit à partir de 500 000 volontaires inscrits, 300 000 seront réellement inclus.

Dans le cadre de leur surveillance, les Nutrinautes reçoivent chaque mois un e-mail automatisé les informant sur l'avancement de l'étude et sur les nouveaux questionnaires à remplir pour compléter leur dossier (lien intégré dans l'e-mail). Des données sont également collectées sur la santé des participants : mortalité globale et causes de mortalité, morbidité et qualité de vie.

Une collecte de données clinico-biologiques est également réalisées sur un sous-échantillon dans le cadre de la Biobanque NutriNet-Santé.

La mortalité est suivie de façon exhaustive grâce au registre national de mortalité. Par rapport aux autres critères de jugement, nous prévoyons un taux de 20 % d'abandons et de perdus de vue chez les sujets inclus, correspondant à un total de 240 000 participants avec un suivi de 5 ans.

Il sera possible de greffer, en permanence, sur le protocole de base des questionnaires "à la carte" en fonction des intérêts des différentes équipes associées et de développer des protocoles ancillaires sur des sous-échantillons choisis en fonction de phénotypes particuliers.

Le site Internet de l'étude fournit des informations générales et spécifiques sur la nutrition, la santé, et la recherche et entretient le sentiment d'appartenance à la cohorte.

Le projet s'appuie sur l'engagement de partenaires institutionnels concernés: ministères, organismes de recherche, agences et fondations. La banque de données et l'accès à la population constituera un réel patrimoine scientifique national, utile à la communauté scientifique pour la recherche, l'observation, la surveillance, l'évaluation et l'aide à l'expertise.

COORDINATION DE L'ETUDE NUTRINET-SANTE

Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (UREN) UMR U557 INSERM/U1125 INRA/CNAM/Université Paris 13

Coordination

Pr Serge Hercberg (PU-PH, Université Paris 13/Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny, Directeur de l'UREN), investigateur principal
Dr Pilar Galan (DR1, INRA, Directrice-Adjointe de l'UREN), co-investigateur principal
Dr Mathilde Touvier (CR2, INSERM/UREN), co-coordonateur
Dr Caroline Méjean (CR2, INRA/UREN), co-coordonateur
Dr Emmanuelle Kesse (CR1, INRA/UREN), co-coordonateur
Dr Sandrine Péneau (MCF Université Paris 13/UREN), co-coordonateur
Dr Katia Castetbon (Epidémiologiste, InVS/USEN/UREN), co-coordonateur
Dr Léopold Fezeu (MCF-Chaire d'Excellence INRA, Université Paris 13/UREN), co-coordonateur
Dr Chantal Julia (Assistant Hospitalo-Universitaire, Hôpital Avicenne, UP13/UREN)

Ingénieurs et Techniciens de l'UREN impliqués

Younes Esseddik (informaticien, Inserm), Thi Hong Van Duong (informaticienne Université Paris 13), Laurent Bourhis (statisticien, INRA), Nathalie Arnault (statisticienne, IE Inserm), Véronique Gourlet (statisticienne, IE Inserm), Charlie Menard (datamanager, Université Paris 13), Fabien Szabo (datamanager, IR Cnam), Florence Guénard-Charpentier (diététicienne, Cnam), Charlotte Voegtlin (diététicienne, Université Paris 13), Priscillia Leopold (diététicienne, Université Paris 13), Adrien Massau (diététicien, Université Paris 13), Mohand Aït Oufella (informaticien, IE Inserm), Yasmina Chelghoum (informaticienne, AI Inserm), Paul Flanzy (informaticien, TR Inra), Nathalie Pecollo (ingénieur de recherche, INRA).

Avis favorable du

- Comité de Qualification Institutionnelle (IRB) INSERM 10 juillet 2008, n°IRB0000388 FWA00005831
- CCTIRS 11 juillet 2008, n°08.301 et 15 juillet 2010 n°10-367
- CNIL 24 février 2009, n°908450 et 12 février 2010, n° 909216.

Partenaires : Ministère de la Santé et des Sports (DGS), INPES, InVS, Inserm, INRA, CNAM, Université Paris 13, Fondation pour la Recherche Médicale.

SOMMAIRE

1	CONTEXTE DE L'ETUDE NUTRINET-SANTE.....	9
1.1	Les grands enjeux de santé publique dans lesquels interviennent des facteurs nutritionnels.....	9
1.1.1	<i>Les cancers</i>	<i>9</i>
1.1.2	<i>Les maladies cardiovasculaires.....</i>	<i>10</i>
1.1.3	<i>Les maladies et facteurs intermédiaires des cancers et maladies cardiovasculaires</i>	<i>10</i>
1.1.3.1	<i>L'obésité.....</i>	<i>10</i>
1.1.3.2	<i>Le diabète non insulino-dépendant</i>	<i>11</i>
1.1.3.3	<i>L'hypertension artérielle</i>	<i>12</i>
1.1.4	<i>Déclin cognitif, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>12</i>
1.2	Les enjeux méthodologiques actuels de l'épidémiologie nutritionnelle sur l'étude des relations entre nutrition, maladies et qualité de la santé	12
1.2.1	<i>Choix du schéma d'étude et de la taille de population</i>	<i>12</i>
1.2.2	<i>Analyse des consommations alimentaires dans leurs relations avec la santé et la mortalité.....</i>	<i>15</i>
1.3	L'utilisation d'Internet en France : nombre d'utilisateurs et caractéristiques des internautes	16
1.4	Les finalités de NutriNet-Santé	18
2	OBJECTIFS DE L'ETUDE NUTRINET-SANTE.....	20
2.1	Objectifs principaux.....	20
2.2	Objectifs secondaires.....	20
3	MESURE DES FACTEURS D'EXPOSITION ET CRITERES DE JUGEMENT.....	21
3.1	Facteurs d'exposition	21
3.2	Critères de jugement	21
3.3	Justification de la taille de l'échantillon, hypothèses et puissance de l'étude	21
4	MATERIEL ET METHODE.....	23
4.1	Recrutement des sujets.....	23
4.2	Inscription des sujets.....	24
4.3	Inclusion des sujets	25
4.4	Calendrier de recueil des données auprès des Nutrinautes	26
4.5	Informations recueillies et modalités de recueil.....	28

4.5.1	<i>Informations recueillies dans le cadre du kit de base à l'inclusion</i>	28
4.5.1.1	<i>Questionnaire d'enquête alimentaire initial</i>	28
	<i>Actualisation 2013 : un module d'évaluation plus précis des apports en sel a été mis en place en mai 2013.</i>	32
4.5.1.2	<i>Questionnaire sociodémographique et mode de vie initial</i>	32
4.5.1.3	<i>Questionnaire santé initial</i>	32
4.5.1.4	<i>Questionnaire sur les données anthropométriques initial</i>	33
4.5.1.5	<i>Questionnaire activité physique et sédentarité</i>	34
4.5.2	<i>Questionnaires additionnels (mensuels)</i>	35
4.5.3	<i>Informations recueillies dans le cadre des données de surveillance par questionnaires Internet</i>	35
4.5.4	<i>Surveillance et validation des évènements de santé</i>	36
4.5.4.1	<i>Déclaration des évènements de santé par le Nutrinaute</i>	36
4.5.4.2	<i>Gestion et investigation des évènements de santé</i>	38
4.5.4.3	<i>Comités de validation des évènements de santé</i>	39
4.5.5	<i>Surveillance de la santé des Nutrinautes par les bases médico-administratives</i>	41
4.5.5.1	<i>Surveillance de la mortalité et des causes de décès</i>	41
4.5.5.2	<i>Surveillance des évènements de santé</i>	41
5	PROTOCOLES ANCILLAIRES	42
6	SYSTEME DE MOTIVATION ET DE PERENNISATION DES NUTRINAUTES	42
7	CONTROLE ET VALIDATION DES DECLARATIONS ET QUALITE DES OUTILS	44
8	ASPECTS INFORMATIQUES ET SECURITES DES DONNEES	44
9	COLLECTE DE DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES : BIOBANQUE NUTRINET-SANTE	44
9.1	Population d'étude	45
9.2	Organisation pratique	45
9.2.1	<i>Convocation des sujets (au niveau central par la coordination nationale de l'étude Nutrinet-Santé)</i>	46
9.2.2	<i>Tâches planifiées dans les Centres Locaux de Collecte de Prélèvements NutriNet-Santé</i>	47
9.2.2.1	<i>Identification des tube prélevés et du pot d'urine</i>	47
9.2.2.2	<i>Prélèvements et type de tubes prélevés</i>	47
9.2.2.3	<i>Traitement des tubes dans les centres locaux CLCP (Traitement pré-analytique)</i>	48

9.2.3	<i>Transport des échantillons des CLPC au laboratoire central</i>	48
9.2.4	<i>Travail réalisé au niveau du laboratoire central</i>	49
9.2.5	<i>Stockage des échantillons biologiques dans la Biobanque locale</i>	50
9.3	Organisation et gestion de la Biobanque locale	51
10	REFERENCES	52

1 CONTEXTE DE L'ÉTUDE NUTRINET-SANTÉ

De nombreux travaux cliniques, physiopathologiques et épidémiologiques, suggèrent que des facteurs nutritionnels sont susceptibles de participer à une réduction ou à une augmentation de l'incidence des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, certains cancers, le diabète ou l'ostéoporose. Ces maladies constituent les grands problèmes de santé publique auxquels est confrontée la France, comme l'ensemble des pays industrialisés, en raison des coûts et de la mortalité associés.

Identifier des facteurs de risque ou de protection, liés à la nutrition, constitue une étape indispensable pour établir des recommandations nutritionnelles visant à réduire le risque de pathologies et améliorer la santé et la survie des populations.

Ces pathologies sont des maladies multifactorielles dans lesquelles interviennent des facteurs génétiques, biologiques et d'environnement. Pour pouvoir mettre en évidence le rôle spécifique des facteurs nutritionnels, il est indispensable de développer des études de cohorte portant sur de larges échantillons. La mesure précise des apports alimentaires, tout en collectant les informations utiles permettant de contrôler un maximum de facteurs de confusion potentiels, constitue un des enjeux principaux de l'épidémiologie nutritionnelle actuelle.

1.1 Les grands enjeux de santé publique dans lesquels interviennent des facteurs nutritionnels

1.1.1 Les cancers

En France, les cancers sont la première cause de décès chez les hommes et la deuxième chez les femmes après les MCV (1). En 2005, le cancer a représenté 29,5 % des causes de décès (34 % des décès chez les hommes et 24,7 % des décès chez les femmes), provoquant la mort de 155 407 individus (92 106 hommes et 63 301 femmes). En 25 ans, le nombre annuel de nouveaux cas de cancers a presque doublé passant de 170 000 en 1980 à 320 000 en 2005 (2). L'augmentation est de 84 % chez les femmes et de 93 % chez les hommes. Pendant la même période, le risque de mortalité s'est réduit de 24 %. Cette différence vient d'une régression des cancers les plus dangereux (œsophage, estomac et voies digestives supérieures), et d'une progression de ceux dépistés précocement et que l'on sait mieux guérir (prostate, sein).

L'incidence des cancers varie de manière importante en fonction des régions (3): l'incidence la plus forte se trouve dans la région Nord-Pas-de-Calais (669 pour 100 000 chez les hommes et 372 chez les femmes) alors que l'incidence la plus faible se rencontre dans la région Midi-Pyrénées (respectivement 398 et 274 pour 100 000).

1.1.2 Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont, en France, comme dans tous les pays industrialisés une des causes majeures de décès. En 2005, les maladies cardiovasculaires ont représenté en France, 28,5 % du total des décès (26 % chez les hommes et 31 % chez les femmes) et ont été responsables d'environ 150 000 décès (4).

Les décès par accident vasculaire cérébral représentent 24 % du total des décès par MCV. Elles ont diminué de 21 % de 1990 à 2000 puis de 11,7 % entre 2000 et 2005, mais sont encore la cause de près de 34 000 décès en 2005 ; les décès par cardiopathies ischémiques qui représentent 28 % du total des décès par MCV ont diminué de 8 % et de 10 % durant les mêmes périodes ; ils ont cependant été responsables de 40 500 décès en 2005.

Les taux de mortalité par MCV pour 100 000 habitants varient de manière importante en fonction des régions : ils sont les plus bas en Île de France (hommes = 299 ; femmes = 189) et les plus élevés dans la région Nord-Pas-de-Calais (hommes = 455 ; femmes = 279) (4).

En revanche, la mortalité liée aux maladies hypertensives (hypertension artérielle essentielle, cardiopathies et néphropathies hypertensives et hypertensions secondaires) est en légère augmentation sur les 7 ans qui séparent la période 1991-1993 de la période 1998-2000 : le taux pour 100 000 habitants est passé ainsi de 11,9 à 13,8 chez les hommes et de 11,2 à 12,9 chez les femmes (4).

1.1.3 Les maladies et facteurs intermédiaires des cancers et maladies cardiovasculaires

1.1.3.1 L'obésité

Les résultats de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS, 2006) (5) montrent chez les adultes de 18-74 ans, une prévalence de l'obésité de 16,9% et de 32,4 % pour le surpoids. La proportion d'adultes obèses est identique chez les hommes (16,1%) et les femmes (17,6%). En revanche la prévalence du surpoids est plus élevée chez les hommes (41,0%) que chez les femmes (23,8%). Chez les hommes comme chez les femmes, la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge pour atteindre 24,0% des hommes et 24,1% des femmes entre 55 et 74 ans. Quel que soit l'âge, le surpoids est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

Au total, 49,3% des adultes sont en surpoids ou obèses, soit 57,2% des hommes et 41,4% des femmes.

Dans l'étude ENNS, la prévalence de l'obésité modérée (IMC compris entre 30,0 et 34,9) est de 12,5% chez les adultes (hommes : 12,9%; femmes : 12,1%) et celle de l'obésité sévère (IMC entre 35,0 et 39,9) est de 3,4% (hommes : 2,5% ; femmes : 4,2%). Enfin, la prévalence de l'obésité massive (IMC \geq 40) est estimée à 1,0% (0,7% chez les hommes et 1,2% chez les

femmes). Ces prévalences sont comparables pour les différentes classes d'âge, à l'exception de l'obésité modérée : celle-ci concerne 3,7% des hommes de 18-29 ans contre 13,1% des hommes de 30-54 ans et 20,2% de ceux de 55-74 ans. Chez les femmes, la fréquence de l'obésité modérée est de 6,1% chez celles de 18-29 ans et de 17,8% chez celles de 55-74 ans (femmes de 30-54 ans : 11,3%).

Concernant l'évolution de l'obésité en France, différentes enquêtes nationales permettent d'évaluer les grandes tendances au cours des dernières années. Elles reposent sur des données auto-mesurées déclarées, ce qui conduit à une sous-estimation des prévalences. Plus légères à mettre en place, elles ont l'avantage de pouvoir être conduites régulièrement, ce qui permet une description de l'évolution des prévalences. L'enquête ObÉpi (6) a porté tous les trois ans sur un échantillon de plus de 20 000 personnes de 15 ans et plus. La prévalence de l'obésité était estimée chez les adultes à 8,2 % en 1987, 9,6 % en 2000, 11,3 % en 2003 et 12,4 % en 2006. Cette augmentation a été également retrouvée dans l'étude santé menée régulièrement par l'Insee (7) portant sur plus de 15 000 ménages, ce qui a permis de recueillir des données sur le poids et la taille de 21 400 individus âgés de 18 à 65 ans en 1981, 13 400 en 1992 et 22 600 en 2003. La prévalence de l'obésité en 2003 était de 9,8 % chez les hommes et 10,2 % chez les femmes ; le surpoids a été retrouvé respectivement chez 34,8 % et 21,2 % d'entre eux.

1.1.3.2 Le diabète non insulino-dépendant

En France métropolitaine, le nombre total de patients diabétiques traités s'élevait à 2 325 000 personnes au 1^{er} janvier 2006 (8). La prévalence des diabètes de type I et II s'élevait à 3,8 % en 2005 contre 2,9 % en 2000, ce qui indique une progression annuelle moyenne de 5,7 %. Cette progression se révèle supérieure aux prévisions. En effet, à partir des données de prévalence du diabète en 1999, de l'augmentation de la population, de son vieillissement et de la progression de l'obésité, les projections de prévalence étaient de 4,5 % en 2016 (soit 2,8 millions de diabétiques), ce qui correspondait à une progression annuelle de 2,1 % (9).

L'étude ENTRED a estimé que le diabète de type II représentait 91 % des diabétiques (10, 11). La population de diabétiques non diagnostiqués varierait entre 200 000 et 500 000. Ces statistiques placent la France dans la moyenne européenne.

D'après les données de l'étude ENNS conduite en 2006, la prévalence de l'hyperglycémie à jeun et/ou de la prise d'antidiabétiques a été estimée à 4,7 %, ce qui conduit à estimer la prévalence de l'hyperglycémie non diagnostiquée autour de 1,3 %.

1.1.3.3 L'hypertension artérielle

Selon l'Étude Nationale Nutrition Santé de 2006 (5), la prévalence de l'hypertension artérielle dans la population française adulte (18-74 ans) s'élève à 31 % (34 % chez les femmes et 28 % chez les hommes). La prévalence augmente avec l'âge :

Classe d'âge (années)	Hommes			Femmes		
	18-29	30-54	55-75	18-29	30-54	55-75
Hypertension traitée (%)	0 %	6,6 %	39 %	1,5 %	11,2 %	38,3 %
Hypertension non traitée (%)	2,4 %	23,9 %	27 %	4,1 %	10,9 %	15 %

1.1.4 Déclin cognitif, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer

La France, en 2003, comptait 770 000 personnes âgées de plus de 75 ans atteintes de démences, dont 563 000 de sexe féminin (12). Estimée à partir de données européennes, la prévalence des démences toutes causes confondues est de 6,4 %, et celle de la maladie d'Alzheimer de 4,4 %, parmi les plus de 65 ans (13). Les méta-analyses disponibles montrent que cette prévalence double par tranche de 5 ans, passant de 1,5 % pour les 60-69 ans à 40% pour les nonagénaires. Cet accroissement important par tranche d'âge, joint au vieillissement de la population et à la durée généralement longue de la prise en charge, font des démences des personnes âgées, un problème crucial de santé publique dans les années à venir.

Un groupe d'experts internationaux a estimé en 2001 à 24,3 millions le nombre de personnes démentes dans le monde, ce chiffre devant doubler tous les 20 ans pour atteindre 81,1 millions en 2040 (14).

1.2 Les enjeux méthodologiques actuels de l'épidémiologie nutritionnelle sur l'étude des relations entre nutrition, maladies et qualité de la santé

1.2.1 Choix du schéma d'étude et de la taille de population

L'épidémiologie nutritionnelle occupe une place importante dans la démonstration des relations nutrition-santé car elle fournit une information directe sur la relation entre l'exposition alimentaire et la survenue des maladies dans les conditions de vie habituelles. Les études épidémiologiques (études écologiques, transversales descriptives, cas-témoins et longitudinales) ont suggéré, depuis plusieurs années, que des nutriments, des aliments et des comportements alimentaires pouvaient intervenir dans le déterminisme de la mortalité, des maladies chroniques, de la qualité du vieillissement et de la qualité de la santé.

Cependant selon le type d'étude utilisée, les informations obtenues vont de la simple présomption à la quasi-certitude concernant l'existence d'un lien de causalité entre les facteurs nutritionnels et les pathologies incriminées.

Les enquêtes épidémiologiques d'observation évaluent les relations entre des facteurs d'exposition (la consommation alimentaire, l'activité physique, l'état nutritionnel...) tels qu'observés dans des échantillons de populations ou des cohortes de sujets, et les maladies chroniques. Dans ces enquêtes, les investigateurs ont un rôle d'observateur et n'interviennent pas sur le facteur d'exposition concerné, par exemple, le comportement alimentaire qui dépend de nombreuses caractéristiques des sujets. Il existe plusieurs méthodes : études écologiques, transversales, cas-témoins ou prospectives.

- La corrélation entre la fréquence d'une pathologie dans diverses populations et les apports alimentaires de ces populations (études écologiques) constitue souvent la première étape de la recherche, et suggère l'existence d'une relation. En effet, les populations ainsi comparées (souvent définies sur une base géographique) diffèrent a priori sur bien d'autres facteurs que le facteur alimentaire étudié : la relation ainsi établie « au niveau des groupes » ne constitue qu'une présomption quant à l'existence d'une relation concernant les individus eux-mêmes.

- Les études transversales descriptives à visée représentative participent également à la mise en lumière d'hypothèses sur les relations entre nutrition et morbidité. Cependant, la mesure, au même moment, des consommations alimentaires et des maladies ne permet pas de prendre en compte la chronologie respective de la mise en place des comportements et de la survenue des maladies. Leur intérêt réside dans la constitution de bases de données dont les biais de participation sont mieux contrôlés.

- Les études cas-témoins comparent les habitudes alimentaires (ou autres facteurs d'exposition) de malades et de témoins sains. Souvent moins coûteuses que les études de cohorte car nécessitant moins de sujets à inclure, elles présentent toutefois des limites méthodologiques qui rendent leur interprétation difficile, particulièrement en épidémiologie nutritionnelle. Il s'agit notamment de biais de mémorisation des habitudes alimentaires, notamment pour des pathologies dont l'initiation peut remonter à plusieurs années avant les manifestations cliniques. Il peut également s'agir de problèmes liés à la sélection adaptée de témoins.

- Les études prospectives décrivent les habitudes alimentaires (ou autres facteurs) de cohortes de sujets qui sont suivies pendant plusieurs années pour la survenue de nouvelles maladies. A l'issue de l'étude, les habitudes alimentaires des sujets qui ont présenté un événement clinique

sont comparées à celles des sujets qui sont restés indemnes, permettant ainsi de mettre en évidence une relation entre l'alimentation et la maladie. Un des avantages du schéma prospectif réside dans le respect de la séquence temporelle entre l'exposition nutritionnelle et la survenue de la maladie. En effet, les études prospectives mesurent le facteur d'exposition (apport alimentaire, activité physique, état nutritionnel ou statut biochimique) avant que la maladie ne soit déclarée, permettant ainsi d'éviter un biais possible dans la comparaison.

- Les études d'intervention contrôlée permettent, en théorie, de conclure plus aisément à une relation causale entre nutrition et maladies ou mortalité. En épidémiologie nutritionnelle, ce type d'études est difficile à mettre en place, la modification des habitudes alimentaires étant acceptable, soit sur de très courtes durées (ce qui exclue toute mesure de leur effet sur la mortalité ou la morbidité), soit après une information intensive sur de très longues périodes, ce qui rend leur coût rédhibitoire. Leurs résultats sont souvent difficiles à interpréter, l'alimentation des populations étant soumise à de nombreuses influences non contrôlables. En pratique, elles se cantonnent souvent à la mesure de l'acceptabilité des interventions alimentaires plus qu'à leurs possibles effets sur la mortalité ou la morbidité.

Les études longitudinales sont donc une méthode de référence en épidémiologie nutritionnelle car elles offrent le meilleur compromis méthodologique pour analyser les relations entre la nutrition et la mortalité ou la survenue des maladies chroniques. La difficulté de tirer des conclusions nettes à partir de ce type d'études est souvent liée à des problèmes de puissance statistique, notamment lorsque la mortalité est le critère de jugement principal.

Compte tenu que les maladies étudiées (cancers, maladies cardiovasculaires...) sont multifactorielles, il est nécessaire d'étudier de larges populations pour disposer d'un nombre de cas suffisants tout en mesurant statistiquement le poids relatif des facteurs nutritionnels dans une durée de surveillance acceptable. Les comportements alimentaires tendent à être associés à d'autres caractéristiques des sujets, comme le niveau social ou culturel, l'éducation, et des habitudes de vie, ce qui affecte l'interprétation des résultats. Travailler sur de grandes populations, diversifiées dans leurs comportements, permet de contrôler de nombreux facteurs permettant de faire ressortir la spécificité du rôle des facteurs nutritionnels, et dans les facteurs nutritionnels, un facteur spécifique éventuellement.

1.2.2 Analyse des consommations alimentaires dans leurs relations avec la santé et la mortalité

Les études portant sur le rôle de l'alimentation dans le déterminisme de la santé ont estimé le plus souvent l'effet spécifique d'un nutriment ou d'un aliment sur certaines pathologies. La prise en compte de l'alimentation dans sa globalité s'est considérablement développée au cours des quinze dernières années. Néanmoins certains domaines de la santé n'ont pas, ou peu, été explorés.

Les données épidémiologiques, existantes à ce jour suggèrent une association entre les apports en certains groupes d'aliments (effet protecteur des fruits et légumes, poissons,.. ; effet délétère du sel, des produits carnés, de l'alcool, des graisses saturées...) et l'activité physique/sédentarité, et le risque de maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, HTA, diabète, obésité...). Divers travaux suggèrent également des relations entre ces pathologies et certains nutriments : vitamines E, B6 et B12, folates et acides gras polyinsaturés oméga-3 et les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives ; calcium et vitamine D et ostéoporose ; apports énergétiques et protéiques et sarcopénie ; apports en antioxydants, vitamines du groupe B et hyperhomocystéinémie, omégas 3 et maladies neurodégénératives, cancer, maladies cardiovasculaires, cataracte, DMLA et diminution de l'efficacité du système immunitaire. Un certain nombre de travaux suggèrent que ces relations sont éventuellement favorisées par des déterminants génétiques. Mais ces études présentent des limites conceptuelles et méthodologiques (15-17). L'alimentation étant constituée d'une grande variété d'aliments, il existe des combinaisons complexes entre les apports en nutriments. De plus, les corrélations entre les aliments ou les nutriments peuvent rendre difficile la mise en évidence du rôle d'un aliment ou nutriment spécifique en raison de l'effet de confusion dû à un autre nutriment. Ces limitations ont conduit à développer des méthodes d'analyse incluant de nombreux facteurs ou à considérer des analyses stratifiées, diminuant ainsi la variabilité de la variable d'intérêt, et rendant parfois difficiles la compréhension et l'interprétation des résultats. L'approche globale au moyen de «comportements» ou «profils» alimentaires trouve donc son intérêt pour mieux comprendre les relations entre alimentation et santé. Dans ce domaine, plusieurs méthodes ont été proposées, regroupées en 2 catégories : méthodes «a priori» ou «a posteriori» (15-19).

Les méthodes «a priori» consistent à mettre en œuvre des indices de qualité de l'alimentation, de variété de l'alimentation et d'adhérence à une alimentation favorable (*Healthy Eating Index, Dietary diversity score, Diet Quality Index*). Les méthodes «a posteriori» (analyses

factorielles et cluster), consistent à générer de nouvelles variables, combinaisons linéaires des variables de départ ce qui permet de réduire le nombre de variables en maximisant la variance initiale restituée. Ces méthodes sont prometteuses car elles permettent de s'affranchir d'un grand nombre de limitations liées aux modèles classiques. L'approche globale de l'alimentation a commencé à être abordée dans les domaines des maladies chroniques telles que le cancer, les maladies cardio-vasculaires et le diabète (19-36). Mais là encore, les méthodes de traitement des données nécessitent de travailler sur de très larges échantillons de population.

L'ensemble de ces éléments montre qu'aujourd'hui il est nécessaire de pouvoir développer des études prospectives sur de larges échantillons diversifiés, en contrôlant un maximum de facteurs d'ajustement, grâce à un phénotypage fin des sujets. Un nombre élevé de participants est notamment nécessaire pour l'analyse des relations entre la nutrition et la mortalité. Stratifier les analyses sur l'existence de pathologies en amont (par exemple sur les classes de corpulence initiales) est également utile pour identifier les effets différenciés des relations entre alimentation et mortalité selon les pathologies préexistantes. Enfin, pour les mêmes raisons, les modalités d'inclusion doivent permettre d'atteindre une population relativement âgée, au moins au-delà de 45 ans.

L'utilisation d'Internet offre l'opportunité d'un accès à un très large échantillon de sujets volontaires, y compris des adultes d'âge moyen, et des possibilités de recueillir régulièrement de nombreuses données qu'il est possible de traiter de façon automatisée.

1.3 L'utilisation d'Internet en France : nombre d'utilisateurs et caractéristiques des internautes

La France arrive en tête du classement européen en matière d'utilisation d'Internet, selon une étude récente de l'EIAA (European Interactive Advertising Association), organisme européen de représentation des régies publicitaires interactives. En mai 2008, 32 700 000 utilisateurs de plus de 11 ans, soit 61,9 % de la population âgée de plus de 11 ans, se sont connectés à Internet en un mois, quel que soit le lieu de connexion (domicile, travail, lieux publics ou privés).

Un foyer sur deux dispose d'une connexion au Web en France.

En France, l'internaute passe en moyenne près de 13 heures en ligne par semaine, contre un peu plus de 9 heures en 2004. Il dépasse ainsi la moyenne européenne qui est de 10h15

minutes par semaine, soit une hausse de 17 % par rapport à 2004. Au cours des deux dernières années, le temps que passent les utilisateurs sur Internet a augmenté de 43 %.

Le profil des internautes (en juin 2006) montre qu'il est possible d'avoir accès à une population proche de la population générale avec une bonne représentation possible des différents âges (et notamment des seniors), des différentes catégories socio-professionnelles et des diverses régions.

France : profil des internautes (en juin 2006)	
Sexe	% de la pop d'internautes en juin 2006
Hommes	53 %
Femmes	47 %
Âges	% dans la pop d'internautes en juin 2006
15-24 ans	24 %
25-34 ans	25 %
35-49 ans	29 %
+ 50 ans	22 %
Région	% dans la pop d'internautes en juin 2006
IDF	22 %
Province	78 %
CSP	% dans la pop d'internautes en juin 2006
CSP +	38 %
CSP -	29 %
Inactifs	5 %
Etudiants	19 %
Retraités	10 %

Source : Ipsos Média

Mis à jour le 29/08/2006

Un internaute sur quatre a plus de 55 ans. Les internautes seniors en France sont les plus connectés d'Europe et ont désormais intégré les nouveaux outils de communication Internet, selon l'EIAA et le SRI. En effet, ils passent en moyenne 9,8 heures sur Internet par semaine, contre 8,8 heures pour la moyenne européenne, et sont 83 % à surfer en haut débit (75 % en moyenne en Europe). La progression de l'utilisation des forums par les internautes seniors français est la plus forte d'Europe (+ 200 % depuis 2005), avec 21 % de seniors qui déclarent se rendre au moins une fois par mois sur les forums.

Profils des internautes français seniors (de plus de 55 ans)	
Indicateurs	Données
Part des internautes de plus de 55 ans	25 %
Part des internautes seniors connectés en haut débit	83 %
Part des internautes seniors envoyant régulièrement des mails	87 %
Part des internautes seniors qui vont sur des forums au moins une fois par mois	21 %
Part des internautes seniors utilisant des messageries instantanées	37 %
Part des internautes seniors utilisant la téléphonie IP	21 %

Mise à jour (2009): en novembre 2009, 34.7 millions de personnes (65 % de la population âgée de plus de 11 ans), se sont connectés à Internet en un mois, quel que soit le lieu de connexion (domicile, travail, lieux publics ou privés).

Mise à jour (2011): en 2011, selon l'OCDE, 79,6 % de la population française adulte a accès à Internet.

Le recrutement de sujets volontaires par Internet présente de nombreux intérêts pour le développement de l'épidémiologie nutritionnelle en France. Il permet un suivi régulier des personnes issues d'un échantillon large et diversifié, tout en nécessitant une organisation et un coût faibles proportionnellement à la quantité et à la diversité de l'information recueillie. Les grandes cohortes nutritionnelles manquent actuellement en France, les précédentes ayant été développées sur des thématiques précises. Le projet NutriNet-Santé offre l'opportunité d'élargir le champ d'investigation nutritionnelle.

1.4 Les finalités de NutriNet-Santé

Les finalités de NutriNet-Santé sont :

1) Identifier le rôle de facteurs nutritionnels (comportements globaux, groupes d'aliments et nutriments spécifiques) sur la morbi-mortalité par pathologies cardiovasculaires et cancers (et autres pathologies et facteurs de risque: obésité, diabète, hypertension, dyslipidémies...), et sur le vieillissement et la qualité de vie

Il existe de nombreuses hypothèses sur le rôle de la consommation de certains nutriments ou aliments dans le risque ou la protection vis-à-vis de maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires) ou de processus intervenant dans la qualité de la santé. Néanmoins, les

études épidémiologiques prospectives sont souvent insuffisamment nombreuses, portent la plupart du temps sur des échantillons trop faibles, et ont des durées de suivi trop courtes, ou ne permettent pas d'ajuster sur suffisamment de facteurs de confusion pour considérer que le lien exposition-risque soit « convainquant », ni même « probable ». Dans de nombreux cas, ce lien ne peut être considéré que comme « possible » et ne permet pas de proposer des recommandations de santé publique. La méthodologie de l'étude NutriNet-Santé, sa taille d'échantillon, le contrôle de facteurs de confusion majeurs (obésité, activité physique...) permettront d'aboutir à des résultats qui renforcent (ou non) la plausibilité du lien entre consommation d'aliments ou de nutriments et santé, lorsqu'existent des hypothèses mécanistiques. L'étude NutriNet-Santé permettra également d'identifier le rôle de certains nutriments, aliments ou comportements alimentaires (et comportements liés aux modes de vie), non encore connus ou reconnus dans la littérature scientifique, comme pouvant moduler le risque de maladies, la qualité de la santé ou étant associés à la mortalité. Un intérêt particulier sera porté au rôle de la nutrition sur les facteurs de risques de diverses pathologies. D'autre part, l'utilisation de méthodes statistiques, a priori, qui prennent en considération une approche globale de l'alimentation, permettra de valider ou d'optimiser, au travers de scores, les bases servant de support aux recommandations nutritionnelles existantes. Les approches a posteriori permettront quant à elles d'identifier de nouveaux comportements associés à un moindre risque ou, au contraire, une augmentation du risque pour la santé, et permettront de proposer de nouvelles pistes pour les recommandations nutritionnelles de populations.

2) Constituer une grande banque de données sur les consommations et comportements alimentaires, leurs multiples déterminants, l'activité physique et l'état nutritionnel de la population, et de surveiller l'évolution des consommations et comportements alimentaires.

Au-delà de l'objectif principal sur les relations nutrition-santé, l'accès à une large cohorte, son suivi dans le temps, les méthodes de contact avec les participants permettant la collecte régulière de données dans des champs divers (données alimentaires, activité physique, anthropométrie, données sociales, culturelles, économiques, psychologiques, sensorielles...) permettront de disposer d'une banque de données unique sur des déterminants des comportements de la population et de leur évolution dans le temps. La cohorte sera ouverte sur plusieurs années permettant une inclusion renouvelée de sujets et l'identification de comportements alimentaires nouveaux, ou l'émergence de nouveaux problèmes nutritionnels.

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE NUTRINET-SANTE

2.1 Objectifs principaux

Etudier les relations entre les comportements alimentaires, les apports en aliments et nutriments d'une part et la mortalité spécifique par cancer et par maladies cardiovasculaires d'autre part.

Etudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et :

- l'incidence des cancers,
- l'incidence des maladies cardiovasculaires,
- l'incidence de l'obésité et du surpoids,
- l'incidence du diabète de type 2,
- l'incidence de l'hypertension artérielle,
- l'incidence du syndrome métabolique,
- la dépression,
- la migraine,
- la polyarthrite rhumatoïde,
- le déclin cognitif,
- la qualité de vie,
- le vieillissement,
- ...

2.2 Objectifs secondaires

- Etudier les déterminants (sociologiques, économiques, culturels, psychologiques, sensoriels, préférences, aversions, facteurs biologiques et génétiques...) des comportements alimentaires, de l'état nutritionnel et de l'état de santé.

- Etudier les relations entre les apports en nutriments, aliments, comportements alimentaires et des marqueurs biologiques (sur des sous-échantillons).

- Surveiller dans le temps l'évolution des apports alimentaires et de l'état nutritionnel de la population.

- Evaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique (connaissance, perception, efficacité...).

Par la quantité et la qualité des informations collectées, par la taille de l'échantillon, la cohorte NutriNet-Santé permettra de constituer une gigantesque base de données sur la nutrition et la santé de la population vivant en France et sera une des plus grandes bases de données épidémiologique dans le champ de la santé dans le monde.

3 MESURE DES FACTEURS D'EXPOSITION ET CRITERES DE JUGEMENT

3.1 Facteurs d'exposition

- la consommation de nutriments (macro et micronutriments).
- la consommation des aliments (groupes d'aliments).
- les comportements alimentaires (basés sur des scores ou typologies définies a posteriori).
- l'activité physique.

3.2 Critères de jugement

- mortalité par cancers et maladies cardiovasculaires. Le suivi sera prolongé pendant 10 ans ; la mortalité sera évaluée à partir des bases de données centralisées sur la mortalité et les causes de décès par cancer et pathologies cardiovasculaires.
- morbidité : incidence des pathologies sur 10 ans.

3.3 Justification de la taille de l'échantillon, hypothèses et puissance de l'étude

Le calcul du nombre de sujets nécessaire repose sur un effet attendu de consommations alimentaires (nutriments, aliments ou comportements) sur la mortalité à 5 et 10 ans, connaissant par ailleurs, la mortalité spécifique par cancers ou maladies cardiovasculaires et l'incidence de ces pathologies, en France, ainsi que les pratiques alimentaires récentes (estimation du nombre de sujets exposés et non exposés nécessaire). Il est basé sur la population des 45-74 ans, sachant que l'inclusion d'adultes plus jeunes est également réalisée pour la mesure de la mortalité et l'incidence des pathologies à plus long terme et la constitution d'une large base de données. D'un point de vue statistique, le risque de première espèce est fixé à 5 % et la puissance à 95%.

Le nombre de décès et d'événements majeurs attendus dans l'étude NutriNet-Santé est présenté dans le chapitre 5.1.

D'après la littérature, l'effet protecteur de certains aliments tels que le poisson ou les fruits et légumes, avec une réduction de 15 à 35% de la mortalité par, respectivement, maladies cardiovasculaire ou cancer, peut être mesuré grâce à l'inclusion de plusieurs dizaines de milliers de personnes. Au vu des résultats épidémiologiques, il est raisonnable d'attendre une réduction de la mortalité par cancer et par maladies cardiovasculaires d'au moins 20% à 5 ans chez les sujets présentant des comportements alimentaires adéquats.

Ces hypothèses sont étayées par les résultats d'études parus dans la littérature. Par exemple, une consommation régulière de poisson (plus de 2 fois/semaine versus moins de 2 fois/semaine) a été associée à une réduction de la mortalité par cardiopathies ischémiques de

17% chez les adultes (37). Dans une population dont 60% des sujets consomment du poisson moins de 2 fois par semaine (exposition observée dans l'étude SU.VI.MAX), la mise en évidence d'un tel résultat nécessiterait d'inclure 153 697 sujets.

Par ailleurs une réduction de 36% de la mortalité par cancer (38) a été observée chez les sujets consommant au moins 5 fruits et légumes par jour comparé aux sujets en consommant plus de cinq (taux plasmatique de vitamine C de 50 mmol/L). Dans une population dont 40% des sujets consomment moins de 5 fruits et légumes par jour (exposition observée dans l'étude SU.VI.MAX), la mise en évidence d'un tel résultat nécessiterait d'inclure 13 319 sujets.

Outre ces deux exemples basés sur des résultats de la littérature, il est possible de calculer des ordres de grandeur pour le nombre de sujets nécessaire, en faisant varier de manière théorique d'une part la proportion d'exposés dans la population, et d'autre part l'augmentation (ou la réduction) de risque que l'on souhaite mettre en évidence. Par exemple :

- Nombre de sujets nécessaires pour l'étude des relations avec le cancer (sur une base de 4720 cas observés en 5 ans)

		% d'augmentation de risque		
		10	15	30
%d'exposés dans la population	10	790 045	360 417	97 090
	40	306 110	141 892	40 035
	50	296 999	138 357	39 580

- Nombre de sujets nécessaires pour l'étude de la mortalité par cancer et MCV (sur une base de 10 085 en 10 ans)

		% d'augmentation de risque		
		10	15	30
%d'exposés dans la population	10	361 364	164 781	44 329
	40	140 101	64 934	18 314
	50	135 958	63 335	18 116

Ainsi, même en comptant les abandons et les perdus de vue (pour qui nous pourrions tout de même retrouver les causes de décès) ainsi que les sujets qui procureront des données incomplètes, le nombre de 250 000 sujets (avec la moitié des sujets de plus de 45 ans) est un bon compromis entre la capacité de mettre en évidence une différence plausible sur de nombreuses hypothèses de liens nutrition-morbi/mortalité, une puissance statistique acceptable et une bonne faisabilité du programme.

Afin de répondre à la finalité de l'étude sur les comportements alimentaires et l'évaluation des déterminants, un échantillon de 250 000 sujets semble approprié (intégrant des sujets à partir de 18 ans).

En accord avec nos pré-tests réalisés sur Internet, nous attendons un taux d'inclusion de 60 % soit à partir de 500 000 volontaires inscrits, 300 000 seront réellement inclus avec toutes les données de bases nécessaires.

La mortalité est suivie de façon exhaustive grâce au registre national de mortalité. Par rapport aux autres critères de jugement, nous prévoyons un taux de 20 % d'abandons et de perdus de vue chez les sujets inclus, correspondant à un total de 240 000 participants avec un suivi de 5 ans.

4 MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective d'observation (cohorte ouverte) portant sur une large population suivie sur une période d'au moins 10 ans.

4.1 Recrutement des sujets

L'étude vise à recruter une population de 500 000 internautes adultes volontaires (les « Nutrinutes »). Il s'agit d'adultes (âge supérieur ou égal à 18 ans dont au moins la moitié de plus de 45 ans) recrutés par une vaste campagne multimédia grand public :

- une vaste campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale, affiches, Internet...) a été lancée en mai 2009, visant à faire connaître l'étude, à lancer un appel au volontariat et à fournir les coordonnées du site spécifique de l'étude (www.etude-nutrinet-sante.fr) pour permettre aux volontaires de s'inscrire,
- un relais de l'information est assuré par les sites Internet de tous les partenaires institutionnels, et divers partenaires souhaitant assurer l'appel,
- des campagnes d'affichage sont assurées via des canaux professionnels (médecins, pharmaciens, commerçants, municipalités...).

L'inclusion sera permanente sur la durée de l'étude. Des résultats intermédiaires seront fournis régulièrement à la presse nationale et régionale afin de poursuivre l'inclusion, et d'orienter éventuellement les recrutements selon les caractéristiques des personnes déjà incluses (exemple : intensifier la campagne de promotion de l'étude dans une région qui présenterait un plus faible taux de participation par rapport aux autres régions).

4.2 Inscription des sujets

- Une présentation détaillée de l'ensemble du fonctionnement du site.
- Pour les sujets, des messages d'encouragement ainsi qu'une aide au remplissage des questionnaires sont fournis sur le site Internet, sous forme de vidéos, d'écrans animés ou encore sous forme de textes.

Les sujets s'inscriront sur le site www.etude-nutrinet-sante.fr (rubrique « je m'inscris » sur la page d'accueil du site).

The screenshot shows the homepage of the NutriNet-Santé website. At the top, there is a green banner with the study logo on the left, the text "500 000 nutrinautes pour étudier les relations entre la nutrition et la santé" in the center, and an "ACCÈS MEMBRE" section on the right with fields for "Identifiant" and "Mot de passe" and a "Je m'inscris" button. Below the banner is a navigation menu with links such as "Accueil", "Pourquoi l'étude NutriNet-Santé?", "Objectifs de l'étude", "L'étude NutriNet-Santé en bref", "Qui peut participer?", "Pourquoi participer?", "Comment s'inscrire?", "Mode d'emploi", "Qui coordonne?", "Partenaires ? Qui finance?", "Actualités de l'étude", "NutriNet-Santé dans la presse", and "Foire aux questions". The main content area features a large video player with a woman speaking, a "Je m'inscris" button, and a link to "Afficher le texte de la vidéo". Below the video, it states "Etude financée par le Ministère de la santé et des sports, l'INPES, l'InVS, l'Université Paris13, l'INSERM, l'INRA, le Cnam et la Fondation pour la Recherche Médicale." At the bottom, there are logos for the funding partners: InVS, Inpes, Fondation Recherche Médicale, Inserm, INRA, Cnam, and Université Paris 13.

Une note d'information (explicitant les enjeux et contraintes de l'étude) sera affichée et un formulaire de consentement sera proposé avec une possibilité de signature électronique. Un questionnaire d'inscription devra alors être rempli par le postulant.

Les informations suivantes sont collectées :

- Nom
- Nom de jeune fille pour les femmes mariées
- Prénom
- Sexe
- Date de naissance
- Pays de naissance
- Commune de naissance
- Adresse permanente
- Adresse email principale et secondaire
- Médecin traitant (ou référent), et ses nom et adresse le cas échéant
- Participation ou souhait de participation à l'étude NutriNet-Santé d'un autre membre du foyer, son nom, prénom et identifiant le cas échéant
- Participation à d'autres cohortes ou études scientifiques dans le cadre de la recherche médicale publique, et laquelle ou lesquelles le cas échéant

Afin de limiter les possibles erreurs de saisie de mails dans le formulaire d'inscription, un deuxième champ permettra de confirmer l'adresse mail et un texte explicatif sensibilisera l'internaute sur l'importance de cette donnée.

Une fois le questionnaire d'inscription rempli (champs obligatoires) et le formulaire de consentement signé par voie électronique, le sujet aura validé son inscription. Il recevra un e-mail de félicitations avec un identifiant et un mot de passe (et la possibilité de choisir secondairement un mot de passe personnel). Le sujet aura 21 jours pour se connecter avec son login (avec une relance automatique par e-mail prévue après 15 jours) afin de réaliser son inclusion.

4.3 Inclusion des sujets

L'inclusion proprement dite sera considérée acquise après que les sujets auront complété un « kit de base » comprenant 5 types de questionnaires à remplir dans les 23 jours suivant le tirage au sort des dates d'enquête alimentaire :

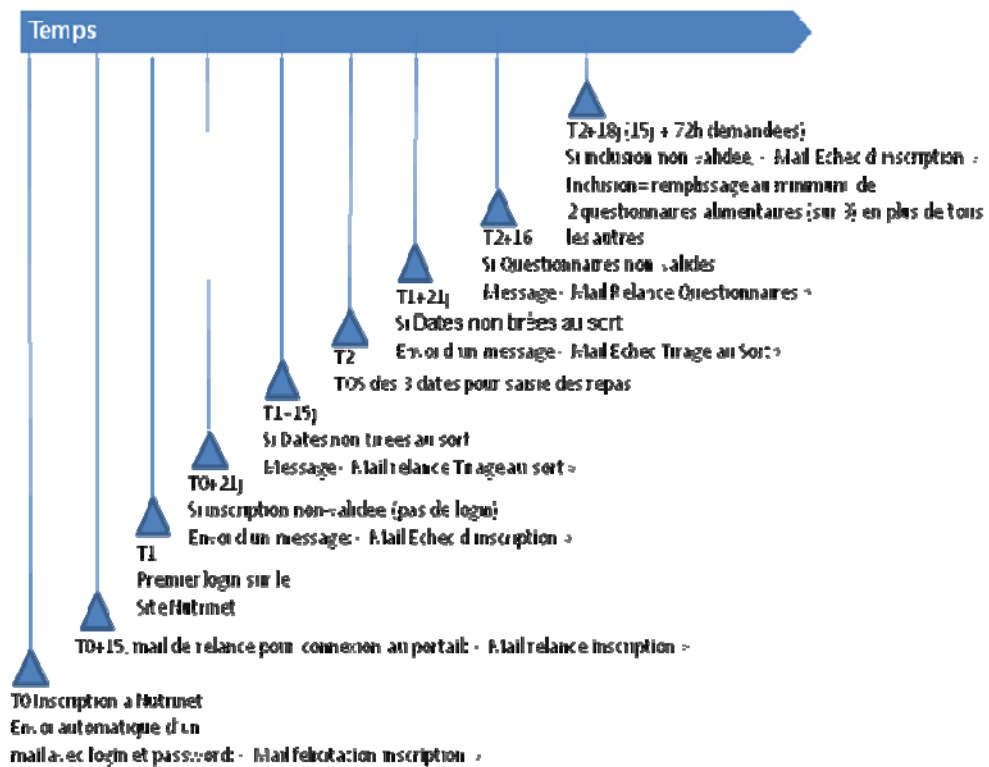
- questionnaire alimentaire (3 enregistrements de 24 h, au moins 2 doivent être remplis),
- questionnaire sociodémographique et mode de vie,
- questionnaire de santé,
- questionnaire anthropométrique,
- questionnaire d'activité physique.

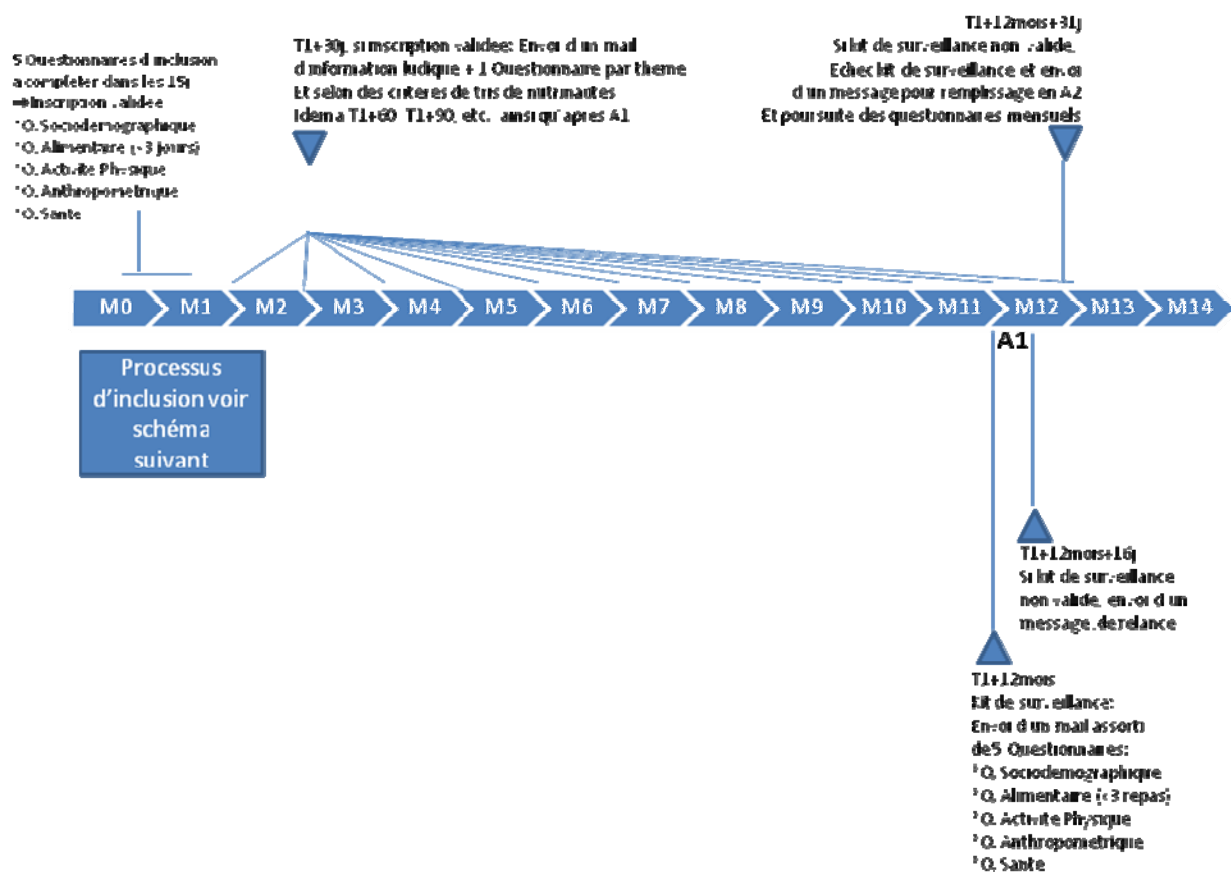
L'ordre de remplissage est à la discrétion des participants, excepté pour les 3 jours d'enquêtes alimentaires où les dates sont tirées au sort (2 jours de semaine + 1 jour de week-end) avec la possibilité de modifier à priori une des 3 dates en cas d'impossibilité de remplissage.

L'ensemble des processus d'inscription et d'inclusion, les temps de réponse et le calendrier des e-mails de relance sont présentés dans les deux figures ci-dessous.

En accord avec nos pré-tests, nous attendons un taux d'inclusion de 60 % soit à partir de 500 000 volontaires inscrits (sur 5 ans), 300 000 seront réellement inclus.

4.4 Calendrier de recueil des données auprès des Nutrinautes





Dans le cadre de leur surveillance, les Nutrinautes recevront chaque mois environ un e-mail automatisé les informant des nouveaux questionnaires à remplir pour compléter leur dossier (lien intégré dans l'e-mail). Le rythme sera, au maximum, d'un questionnaire par mois ne prenant, en général, pas plus de 20 minutes pour la saisie des données.

Outre l'information sur la nécessité de se connecter au site pour remplir un nouveau questionnaire, les Nutrinautes recevront régulièrement des newsletters contenant des informations sur l'état d'avancement de l'étude, la vie de la cohorte et/ou de nouvelles informations d'actualité en nutrition/santé présentes sur le site Internet www.etude-nutrinet-sante.fr.

4.5 Informations recueillies et modalités de recueil

4.5.1 Informations recueillies dans le cadre du kit de base à l'inclusion

4.5.1.1 Questionnaire d'enquête alimentaire initial

A l'inclusion, trois enregistrements de 24h seront remplis par les participants, qui décriront ainsi l'ensemble de leurs consommations alimentaires (nature et quantité des aliments et boissons consommés) et les conditions de prise (horaire, lieu).

Présentation générale

Le programme possède différentes fonctionnalités adaptées pour l'étude NutriNet-Santé :

- Exhaustivité : il permet de saisir, pour l'ensemble des prises alimentaires sur une période de 24 heures, la nature des aliments consommés (y compris leur recette), leurs quantités précises respectives et les conditions de leur prise (lieu, horaire).
- Interactivité : il est conçu pour être utilisé en auto-questionnaire par le grand public sur Internet de façon attractive. Notamment des messages d'information et de mises en garde sont précisés au fil de la saisie (en complément du guide de saisie téléchargeable sous pdf).
- Accessibilité : son accès via Internet permet une saisie décentralisée tout en ayant une sauvegarde instantanée des données sur un serveur, sans contrainte d'horaire.
- Contrôle : il dispose d'un superviseur permettant de minimiser les oublis dans les types d'aliments déclarés.

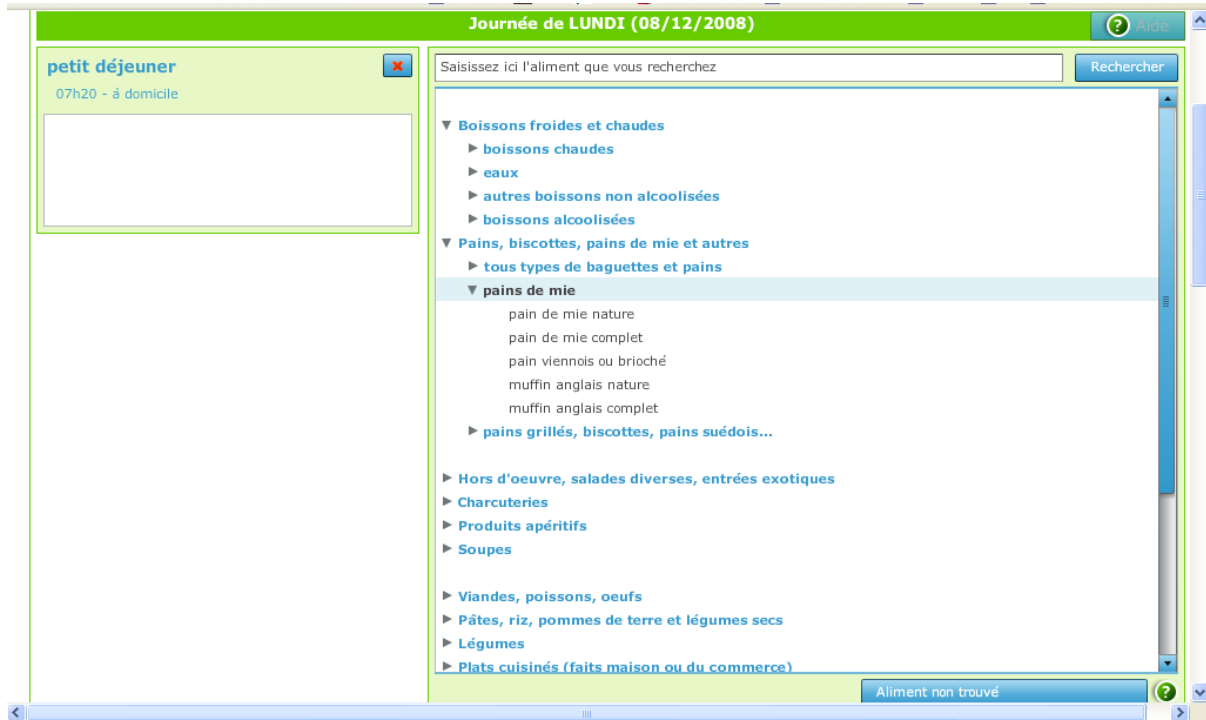
Toute consommation d'un aliment est associée à une prise alimentaire : 3 repas principaux (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et toute prise alimentaire avant, après ou entre ces repas (appelée « Autres prises alimentaires »). Chaque prise alimentaire est associée à une heure et à un lieu qui sont enregistrés.

Pour chaque prise alimentaire, la procédure de saisie est la suivante :

1. Saisie de l'heure de la prise alimentaire (modifiable a posteriori).
2. Saisie du lieu de la prise alimentaire (« A domicile », « Chez des amis ou de la famille », « Au self d'entreprise, à la cantine »...).
3. Saisie de l'ensemble des aliments, sans les quantités, avec deux possibilités principales :

- « Food browser » : les aliments sont regroupés par catégories suivant un arbre de classification qui est parcouru en sélectionnant chaque branche jusqu'à atteindre les « feuilles » (c'est-à-dire les aliments dits « génériques »).

Exemple :



- Ou utilisation du moteur de recherche : l'aliment est recherché par un « matching » autorisant les fautes d'orthographe et une saisie incomplète. Le résultat se présente sous forme d'arbre comme dans le cas du « food browser ».

- Dans le cas où un utilisateur ne trouve pas un aliment qu'il a consommé parmi les choix proposés, il a la possibilité de le saisir manuellement dans un champ de saisie libre prévu à cet effet avec le libellé, de saisir une quantité dans un autre champ de saisie et l'unité d'après une liste déroulante (ml, g, unité).

4. Pour certains aliments, les participants ont la possibilité de spécifier ensuite la marque s'il s'agit d'un produit du commerce (choix parmi une liste de marques), ceci afin de pouvoir faire correspondre une valeur nutritionnelle plus précise que pour un aliment générique. Si l'utilisateur ne trouve pas une marque de produit du commerce dans la liste proposée, il a la possibilité de la saisir en champ libre.

5. Pour chaque aliment saisi, le superviseur propose la liste des aliments habituellement associés (« accompagnements ») à l'aliment sélectionné. Depuis cette liste, il est également possible de revenir à la liste générale des aliments mais dans ce cas, l'association des deux aliments n'est pas sauvegardée. Un message d'information est inclus pour indiquer que les « accompagnements » servent notamment à préciser les ajouts de sel et de matières grasses à domicile ou lors de la consommation à table.
6. Une fois la prise alimentaire entièrement saisie, le superviseur réalise un appariement avec les aliments habituellement associés aux aliments saisis et des aliments très courants type eau, pain etc. Il propose à l'utilisateur la liste de groupes d'aliments correspondants (liste spécifique aux aliments absents, 1 seul niveau) et non saisis pour vérifier qu'il n'y a eu aucun « oubli ».
7. La saisie des quantités est ensuite réalisée pour l'ensemble des aliments saisis :
 - Un choix de portions adapté est proposé pour chacun des aliments saisis, associé le plus souvent à une ou plusieurs photographies permettant une meilleure appréciation de la quantité (cahier validé de photographies SUVIMAX). La saisie des portions intermédiaires ou aux extrêmes est possible et est clairement identifiable.Exemple de photographies de portions :



Pour les liquides, les photos de contenants existants dans le livret SUVIMAX sont proposées ; les possibilités de volumes partiels (1/4, 1/8 etc.) sont augmentées par rapport à l'existant.

- Une possibilité de saisie du poids (en grammes) est également proposée.

8. En fin de saisie pour une journée, il est demandé au Nutrinaute de préciser si son alimentation est conforme à son alimentation habituelle ou si elle est différente. Dans ce dernier cas, il précise s'il a mangé plus ou moins en même quantité que d'habitude, et pour quelle raison (dans un champ de saisie en clair).

L'arborescence initiale proposée à l'utilisateur, quel que soit le type de prise alimentaire, est la suivante:

- Eaux et autres boissons froides et chaudes
- Pains, biscottes, pains de mie et autres

- Hors d'œuvre, salades diverses, entrées exotiques
- Charcuteries
- Produits apéritifs
- Soupes

- Viandes, poissons, œufs
- Pâtes, riz, pommes de terre et légumes secs
- Légumes
- Plats cuisinés (faits maison ou du commerce)
- Fast food, pizzas, sandwichs, tartes et autres

- Produits laitiers (laits, yaourts, fromages)
- Aliments sucrés (petit déjeuner, goûter, dessert)
- Fruits

- Assaisonnements, matières grasses et accompagnements salés
- Accompagnements sucrés et farines
- Produits diététiques

Architecture

Le questionnaire est implémenté de façon modulaire avec une séparation claire entre les modules de données, de présentation et de traitement. L'ensemble du système fait appel à 2 bases de données distinctes, l'une pour la base alimentaire (INM-DB) et l'autre pour la base des données utilisateurs (PREC-DB), les 2 bases de données ont un schéma relationnel. Le système exploite en outre un serveur de fichier et plusieurs systèmes experts pour assurer le contrôle de saisie. L'interface web est implémentée dans le langage FLEX et interagit avec un serveur qui gère les interactions entre les bases de données et l'interface. L'ensemble des programmes est implémenté dans le langage JAVA, les serveurs utilisant Linux comme système d'exploitation.

Toutes les données saisies ainsi que leurs relations sont sauvegardées. Cependant, une donnée effacée par le participant lors de l'utilisation du questionnaire alimentaire est également effacée de la base de données.

Interfaces

Les interfaces sont des vraies RIA, implémentées en Flex et en AJAX autorisant :

- le drag and drop : on fait glisser l'aliment dans une zone de « stockage » de la quick list
- une interface analogue à celle d'une implémentation sur PC/MAC
- pas de reload de page

Des variables de sessions permettent d'interrompre et de reprendre la saisie à volonté, sans perte de données (sauvegarde de « brouillon »).

Navigateurs : Microsoft Internet Explorer 6 / Mozilla Firefox 2

Plugin Flash installé : Adobe Flash Player 9.0.124

L'information est donnée au Nutrinaute sur le site avec les liens permettant le téléchargement éventuel de ces logiciels.

Actualisation 2013 : un module d'évaluation plus précis des apports en sel a été mis en place en mai 2013.

4.5.1.2 Questionnaire sociodémographique et mode de vie initial

Les informations suivantes sont collectées :

- statut matrimonial
- nombre d'enfants et petits enfants
- nombre et type de personnes vivant dans le foyer
- situation par rapport à l'emploi
- profession actuelle ou dernière profession exercée
- diplôme
- situation du conjoint (profession, diplôme...)
- niveau de revenus
- tabagisme (type, quantité, histoire, tabagisme passif...)
- consommation d'alcool (type, quantité, fréquence...)
- consommation de produits de la mer (fréquence)

4.5.1.3 Questionnaire santé initial

Les informations suivantes sont collectées :

- Pour les femmes uniquement : règles, grossesse, ménopause, contraception, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
- Antécédents personnels de maladies : cancers, évènements cérébrovasculaires ou coronaropathies, hypertension artérielle (HTA), diabète de type 1 ou 2, dyslipidémie, maladies neurologiques et psychiatriques, respiratoires, problèmes osseux et articulaires, oculaires, rénaux, thyroïdiens, etc.
- Hospitalisations pour cancer ou maladie cardiovasculaire (pour la dernière hospitalisation : date, nom de l'hôpital et du service, commune)
- Coordonnées des médecins spécialistes
- Prise de médicaments
- Prise de compléments alimentaires/suppléments
- Antécédents familiaux (père, mère, frères ou sœurs) de maladies : cancers, cérébrovasculaires ou coronaropathies, HTA, diabète de type 1 ou 2, dyslipidémie, maladies neurologiques et psychiatriques, respiratoires, problèmes osseux et articulaires, oculaires, etc.
- Causes de décès des parents/frères et sœurs (le cas échéant)

4.5.1.4 *Questionnaire sur les données anthropométriques initial*

Il sera demandé aux Nutrinautes d'effectuer des mesures anthropométriques de poids et taille.

Il sera également posé aux Nutrinautes des questions sur :

- Evolution récente du poids
- Histoire pondérale
- Régime (type et raisons, histoire)
- Perte de poids intentionnelle
- Surveillance pondérale
- Perception de l'image corporelle (silhouettes de Sorensen)

Des consignes seront fournies aux participants sur les méthodes d'auto mesure des données anthropométriques afin de standardiser au maximum les mesures. Un mode d'emploi sous forme d'une vidéo sera également mis à disposition sur le site www.etude-nutrinet-sante.fr.

4.5.1.5 Questionnaire activité physique et sédentarité

La description de l'activité physique et de la sédentarité se fera grâce à un questionnaire implémenté sur Internet, l'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). La sédentarité sera approximée par le temps passé devant des écrans (télévision, ordinateur).

Ce questionnaire permet de décrire l'activité physique, d'après trois niveaux d'intensité (marche, activités d'intensité moyenne et activités d'intensité élevée), en termes de fréquence hebdomadaire (nombre de jours/semaine) et de durée par jour où des activités de ces niveaux sont effectuées. Grâce aux informations recueillies dans ces trois catégories de dépense énergétique, il est possible, en suivant les règles préconisées par le comité de recherche IPAQ, d'estimer une dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-minutes/semaine.

Estimation des équivalents métaboliques (MET-minutes/semaine) selon l'intensité de l'activité physique (IPAQ)

	Fréquence Nombre de jours / semaine	Durée moyenne par jour (minutes)	Equivalents métaboliques (MET-minutes/semaine)
Activités d'intensité élevée	J1	D1	$MET1 = 8,0 \times J1 \times D1$
Activités d'intensité modérée	J2	D2	$MET2 = 4,0 \times J2 \times D2$
Marche	J3	D3	$MET3 = 3,3 \times J3 \times D3$

Le classement des individus peut être effectué selon les niveaux d'équivalents métaboliques ainsi calculés à partir du nombre de jours et de la durée des activités physiques. Trois classes sont proposées : classe de niveau « bas », « modéré » et « élevé ».

Le choix a été fait de retenir la classe au moins « modérée » de l'IPAQ comme minimum à atteindre pour la description de la situation nutritionnelle au regard de l'indicateur d'objectif et du repère du PNNS relatifs à l'activité physique. Les proportions de sujets atteignant la classe « élevée » de l'IPAQ sont également décrites.

Définitions des classes d'activité physique selon les règles d'utilisation du questionnaire IPAQ

Classes d'activité physique	Définitions des classes
Niveau « élevé »	<ul style="list-style-type: none">• $J1 \geq 3$ et $MET1 \geq 1\,500$ ou• $J1 + J2 + J3 \geq 7$ et $MET1 + MET2 + MET3 \geq 3\,000$
Niveau « modéré »	<ul style="list-style-type: none">• $J1 \geq 3$ et $D1 \geq 20$ ou• $J2 \geq 5$ et $D2 \geq 30$ ou $J3 \geq 5$ et $D3 \geq 30$ ou• $J1 + J2 + J3 \geq 5$ et $MET1 + MET2 + MET3 \geq 600$
Niveau « bas »	<ul style="list-style-type: none">• Aucune activité physique reportée• Aucun des critères précédents

4.5.2 Questionnaires additionnels (mensuels)

Chaque mois, les sujets seront relancés par un e-mail personnalisé les informant sur l'avancement de l'étude et de la nécessité de remplir un questionnaire avec un lien direct sur le site spécifique. Il y aura au maximum un questionnaire de surveillance par mois (décalage des questionnaires en fonction de la date d'inclusion du sujet : questionnaires « glissants »).

Des questionnaires complémentaires pourront être posés « à la carte » sous forme de campagnes fixes, au même moment pour tous les participants.

4.5.3 Informations recueillies dans le cadre des données de surveillance par questionnaires Internet

La surveillance sera régulière pour certains items collectés à l'inclusion au travers de nouveaux questionnaires. La surveillance est programmée sur 10 ans minimum.

A la date anniversaire de l'inclusion sera posée, chaque année, une version adaptée du kit de base :

- adaptation des questions sociodémographiques, socio-économiques et mode de vie,
- données alimentaires : comme à l'inclusion, l'enquête alimentaire, sera répétée à 12 mois puis à la date anniversaire pendant 5 ans. Elle consistera en trois enregistrements sur 24 heures répartis sur 15 jours. Les jours d'enquête seront toujours tirés au sort, en incluant le samedi et le dimanche (2 jours tirés au sort du lundi au vendredi, 1 jour tiré

au sort sur le week-end). Les sujets seront prévenus préalablement des jours d'enregistrement, en leur demandant de modifier le moins possible leur alimentation,

- activité physique,
- données anthropométriques (tous les 6 mois),
- actualisation des données de santé sur un site spécifique dédié.

4.5.4 Surveillance et validation des évènements de santé

4.5.4.1 Déclaration des évènements de santé par le Nutrinaute

Dans le cadre du site Internet de l'étude, un site spécifique a été développé, dédié à la déclaration des évènements de santé auquel les volontaires ont accès pour fournir des informations précises sur ces évènements: le site « Dossier personnel complémentaire ».



ÉTUDE NUTRINET SANTÉ

Dossier personnel complémentaire
Etude NutriNet-Santé

Vous êtes sur le site réservé aux Nutrinautes vous permettant d'accéder à votre **dossier personnel complémentaire NutriNet-Santé** dédié à la déclaration des évènements de santé, des traitements et des examens médicaux. Pour avoir accès à votre espace personnel complémentaire et confidentiel il est **nécessaire de vous inscrire à nouveau** lors de la première utilisation. Pour cela cliquez sur [première connexion](#).

Inscription première connexion

Vous avez déjà un mot de passe pour ce site complémentaire

Identifiant Nutrinet

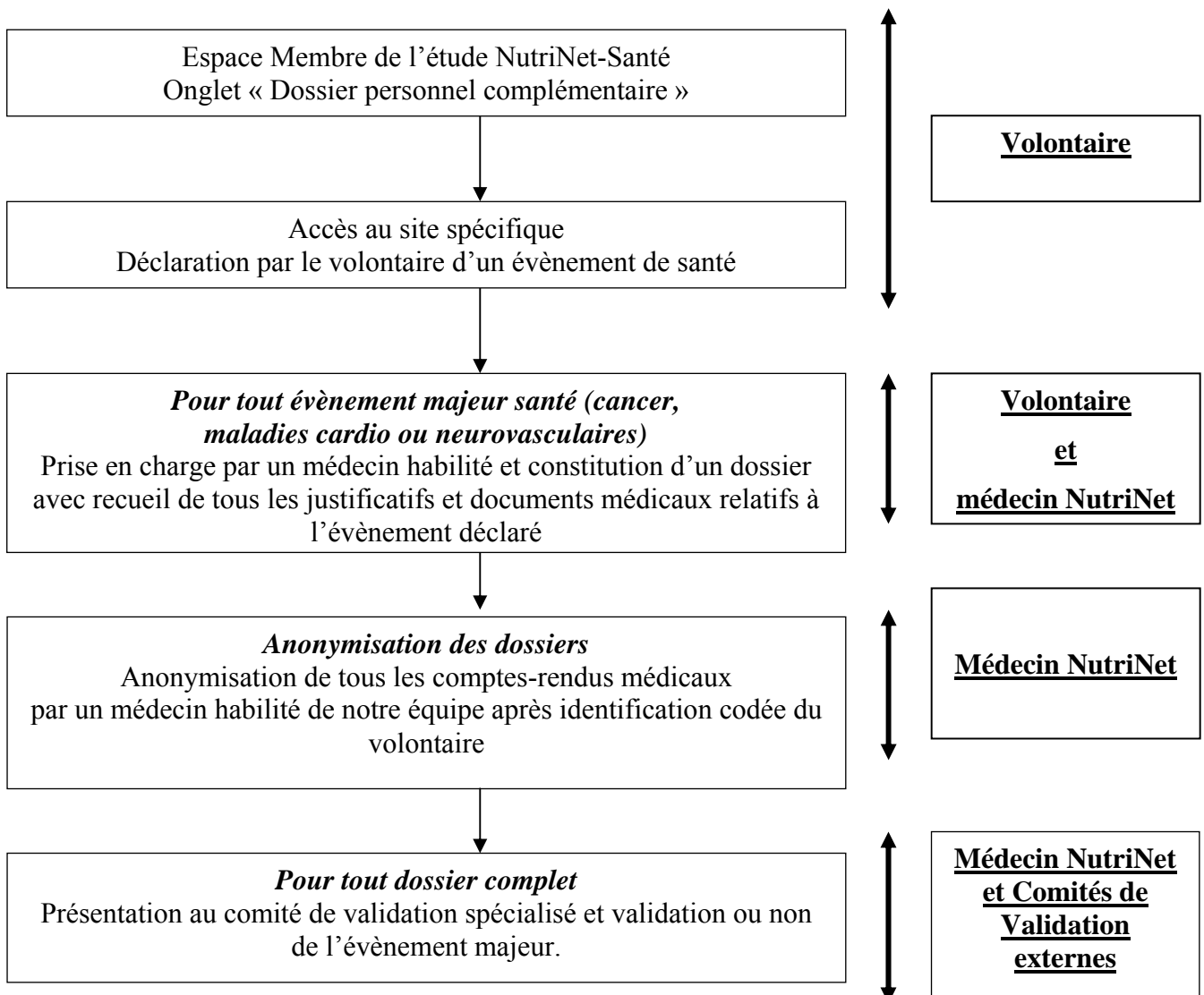
Mot de passe [Mot de passe oublié](#)

Connexion

Ce site spécifique permet au Nutrinaute de déclarer un nouvel évènement de santé, de compléter un évènement de santé déjà déclaré, de déclarer un nouveau traitement ou de déclarer un nouvel examen de santé (analyses, radiographies...)



L'ensemble du processus allant de la déclaration par le participant d'un évènement à sa validation figure dans le schéma ci-dessous :



Pour chaque pathologie indiquée le volontaire doit indiquer :

- le type de pathologie
- la date de diagnostic
- l'hospitalisation éventuelle liée à cet évènement
- les coordonnées de l'hôpital
- les coordonnées des éventuels médecins généralistes et/ou spécialistes l'ayant pris en charge suite à cet évènement

Pour les déclarations d'évènements de santé majeurs, il est alors proposé au Nutrinaute plusieurs choix pour récupérer son dossier médical :

- il peut transmettre lui-même les documents s'il les a en sa possession par courrier, par fax ou par courrier électronique
- il peut choisir qu'un médecin de l'équipe médicale NutriNet puisse prendre en charge le recueil de ces documents
- il lui est également proposé une aide pour pouvoir récupérer lui-même les documents médicaux auprès des établissements de soins ou les médecins (des modèles de courrier lui sont ainsi proposés, ainsi que les liens Internet pour l'accès à la législation en vigueur)

A partir de l'interface de gestion des évènements de santé, le volontaire peut également compléter un évènement de santé qu'il a déjà déclaré. En choisissant cette option, une nouvelle interface s'ouvre, comprenant un récapitulatif de tous les évènements déclarés.

4.5.4.2 Gestion et investigation des évènements de santé

A partir des données recueillies depuis le site de l'étude NutriNet-Santé, et du site spécifique « Dossier personnel complémentaire », une base spécifique de gestion des évènements de santé est créée pour le suivi et l'investigation des évènements de santé. Cette base est constituée d'une interface « Base de gestion des médecins », permettant de récapituler tous les évènements déclarés à investiguer ou à vérifier, ainsi que l'avancement des investigations, depuis la déclaration par le volontaire jusqu'à la présentation aux Comités de Validation des évènements. Les données concernant les traitements médicaux et les examens de santé sont également stockés et reliés aux volontaires.

A partir de la fiche du volontaire, toutes les données recueillies sur celui-ci sont accessibles et notamment tous les questionnaires « santé » renseignés par le volontaire, ainsi que toutes les

coordonnées des différents médecins qu'ils ont indiqués et enfin, les coordonnées des volontaires afin de pouvoir se mettre en contact avec eux si nécessaire. Pour chaque évènement, tous les comptes-rendus médicaux sont anonymisés, numérisés et attachés à l'évènement.

A partir des déclarations des évènements par les volontaires, les médecins de l'équipe médicale NutriNet devront constituer les dossiers pour la présentation des évènements aux Comités de validation, en recueillant le dossier clinique du volontaire où seront surlignés tous les éléments nécessaires à la validation et la codification des évènements afin de faciliter la validation pour les différents Comités de validation.

Les évènements qui sont à investiguer sont nommés « Evènements majeurs » parmi ceux pouvant être déclarés par le volontaire et sont les suivants:

- parmi les pathologies cardiovasculaires :
 - o infarctus
 - o SCAN (syndrome coronarien sans nécrose)
- parmi les pathologies neurovasculaires
 - o Les AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux) ischémiques et hémorragiques
- parmi les cancers
 - o Tous les cancers sauf les cancers de type basocellulaire.

Lorsque le médecin investigateur juge posséder tous les éléments pour le dossier de l'évènement investigué, il statue l'évènement comme « investigation terminée ». A partir de là, l'évènement sera à présenter au prochain Comité.

4.5.4.3 Comités de validation des évènements de santé

Les Comités de Validation externes des évènements majeurs seront au nombre de trois :

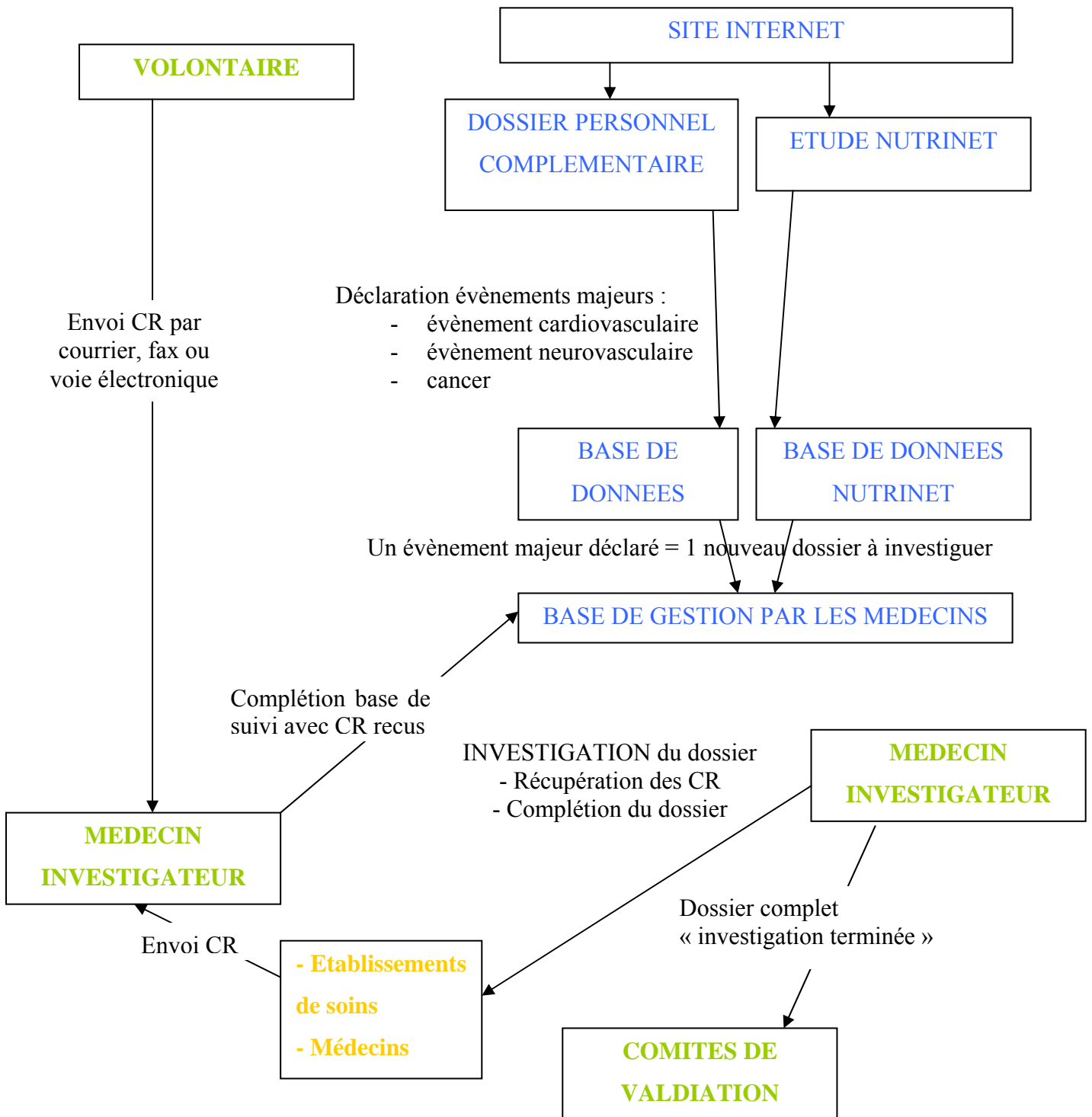
- Un comité cardiovasculaire, constitué de plusieurs cardiologues,
- Un comité neurovasculaire, constitué de plusieurs neurologues,
- Un comité cancer, constitué de plusieurs cancérologues.

Ces différents Comités se réuniront, à la demande de l'équipe, plusieurs fois par année selon le nombre de dossiers à valider qui auront été préparés par l'équipe médicale. Il faudra impérativement la présence de deux membres du Comité pour valider chaque dossier selon

une grille internationale de codification. Les membres du Comité signeront la feuille de validation quand ils seront d'accord sur le type d'évènement, son code international et sa date de survenue.

Le résumé des intervenants dans la validation des événements santé figure dans le schéma ci-dessous.

Figure : Résumé des intervenants dans la validation



4.5.5 Surveillance de la santé des Nutrinautes par les bases médico-administratives

4.5.5.1 Surveillance de la mortalité et des causes de décès

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

Dans un deuxième temps sera utilisée la nouvelle application de certification électronique des causes médicales de décès (INSERM/DGS). La transmission électronique des certificats de décès est une innovation qui permettra d'obtenir quasiment en temps réel les causes médicales de décès certifiées par un médecin. L'application a été conçue pour entraîner le moins de changement de pratiques pour le médecin qui retrouve un certificat identique au certificat papier, elle établit une interactivité qui permet d'améliorer la qualité des données. Une aide en ligne est disponible pour compléter le certificat médical et des concepts essentiels, tels que la cause initiale de décès ou les causes associées, peuvent être ainsi clairement explicités. Le système a été expérimenté pendant six mois et l'application a montré une très bonne acceptation de la part des utilisateurs. L'objectif de réduction des délais a été pleinement atteint.

4.5.5.2 Surveillance des évènements de santé

Les événements de santé seront également évalués en s'appuyant également sur les bases médico-administratives existantes. Un décret en Conseil d'Etat et un avis favorable de la CNIL permettent, grâce au recueil du NIR (chez les volontaires qui acceptent), d'avoir accès aux données des bases médico-administratives de la CNAMTS.

- Pour les événements de santé, l'accès au SNIIR-AM (*Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie*) pourra fournir un accès à des données individuelles médicalisées, structurées et codées de manière standardisée. Ce système comprend des données sur les dépenses de l'ensemble des régimes d'assurance maladie par circonscription géographique, par nature de dépenses, par catégorie de professionnels responsables de ces dépenses et par professionnel ou établissement.

- La base de données de remboursement de l'Assurance maladie fournit des informations pratiques sur les prescriptions, mais elle ne comporte pas d'information sur la nature des maladies traitées, et exclut par définition l'automédication et les prestations non présentées au remboursement.

- La base de données des ALD (Affections de Longue Durée) concerne tous les affiliés exonérés du ticket modérateur, après avis du service médical de l'Assurance maladie qui code l'affection exonérante selon la Classification Internationale des Maladies (CIM10).
- La base de données du Programme de médicalisation des systèmes d'information des hôpitaux (PMSI) comprend pour chacun des séjours hospitaliers le recueil du diagnostic principal, du ou des diagnostics associés, de l'âge, du sexe et des actes diagnostiques et thérapeutiques les plus coûteux. Les diagnostics sont codés selon la CIM10 et les actes selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

5 PROTOCOLES ANCILLAIRES

Il sera possible de greffer sur le protocole de base des questionnaires "à la carte" en fonction des intérêts des différentes équipes associées et de développer des protocoles ancillaires sur des sous-échantillons choisis en fonction de phénotypes particuliers. Divers questionnaires pourront être ajoutés sur des thèmes d'intérêt sur tous les Nutrinautes ou sur une partie des Nutrinautes sélectionnés en fonction de critères ad'hoc. Les Nutrinautes seront informés du questionnaire à remplir par un e-mail d'invitation à se connecter au site Internet.

Une interface sur le site Internet permettra aux administrateurs de créer des groupes de recherche, à savoir l'ensemble des Nutrinautes dont le profil et/ou les réponses aux questionnaires remplissent des critères sélectionnables (par exemple : tous les hommes de plus de 45 ans non-fumeurs). Ces groupes pourront ensuite être associés à des campagnes fixes et glissantes et servir comme destinataires de campagnes d'e-mails.

6 SYSTEME DE MOTIVATION ET DE PERENNISATION DES NUTRINAUTES

- Les Nutrinautes recevront tous les mois un e-mail (envoi automatique) concernant l'étude, qu'ils aient ou non un questionnaire à remplir. Dans ces e-mails ils trouveront notamment des notes d'humour sur des résultats « anecdotiques », comme par exemple le poids de la cohorte (milliers de tonnes), ou la quantité de certains aliments consommés (exemple : « nombre de bananes consommées par la cohorte »).
- Le site Internet www.etude-nutrinet-sante.fr fournira des informations régulières sur la cohorte et des informations générales sur la nutrition et la santé (blog actualités).
- A travers une interface dédiée dans medpassport, le Nutrinaute pourra adresser un mail (sans que l'adresse du destinataire apparaisse) à l'équipe NutriNet. Il pourra choisir un thème parmi la liste suivante :
 - o Changements de coordonnées

- Problèmes techniques/informatiques
- Demandes d'information sur la confidentialité des données
- Interrogations concernant les questionnaires
 - enquête alimentaire
 - questionnaire socio-démographique et mode de vie
 - questionnaire santé
 - mesures anthropométriques
 - activité physique
 - autre questionnaire
- Demande de ne plus faire partie de la cohorte
- Foire Aux Questions (FAQ)
 - FAQ dédiée aux Nutrinautes (inscrits, inclus) concernant l'utilisation du site
 - FAQ dédiée aux anonymes concernant l'étude au sens large
- Des moyens seront mis en œuvre pour créer un sentiment d'appartenance à la cohorte des Nutrinautes (principe d'une communauté d'internautes). Le Nutrinaute recevra tous les ans un « diplôme de Nutrinaute », sur le principe des « années de mariages » : Nutrinaute de cristal, de nacre, de bronze, d'argent, d'or...
- Une « carte de membre Nutrinaute » sera téléchargeable sur le site Internet de l'étude.
- Un tirage au sort aura lieu chaque année pour offrir des billets d'avion aux différentes catégories de Nutrinautes (selon leur ancienneté par exemple)
- Parrainage d'un Nutrinaute : une interface permettra à un Nutrinaute d'envoyer un message pré-formaté à l'une de ses connaissances, en saisissant simplement l'e-mail de ce destinataire.
- Un site spécifique appelé « Les tribus Nutrinautes » sera créé permettant aux sujets inscrits d'accéder à un site parallèle qui contient une multitude de jeux, quiz et animations autour de l'étude NutriNet, de l'alimentation et de la santé. Ils pourront également participer à des forums de discussion et partager leurs passions et centres d'intérêt avec d'autres Nutrinautes.

7 CONTROLE ET VALIDATION DES DECLARATIONS ET QUALITE DES OUTILS

De multiples questions « personnelles » (adresse, téléphone, médecin traitant...) sont posées à l'inclusion afin de réduire le risque de déclarations fantaisistes dans les questionnaires. Plusieurs procédés de validation des données seront mis en place.

8 ASPECTS INFORMATIQUES ET SECURITES DES DONNEES

Les aspects informatiques (organisation des serveurs, sécurité des données, etc.) ont été présentés en détail dans un dossier CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Toute information concernant les Nutrinautes est traitée de façon confidentielle. A l'exception des chercheurs responsables de l'étude, qui traitent les informations dans le plus strict respect de la confidentialité, l'anonymat est totalement préservé. S'agissant de données nominatives, les Nutrinautes bénéficient à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données les concernant auprès des responsables de l'étude conformément à la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1^{er} juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

L'ensemble des données brutes collectées à travers les questionnaires (1 fichier par questionnaire) seront exportées vers un serveur au format CSV, à travers une liaison SSH (Secure Shell). Cet export sera réalisé de façon automatique et à une fréquence quotidienne.

9 COLLECTE DE DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES : BIOBANQUE NUTRINET-SANTE

Le projet de « Biobanque NutriNet-Santé » a pour objet de rassembler des données biologiques sur un sous-échantillon de sujets participant à la cohorte NutriNet-Santé.

L'objectif est de rassembler des échantillons biologiques de manière à permettre le plus grand nombre possible d'analyses raisonnablement prévisibles dans les années à venir pouvant répondre à un grand nombre de questions scientifiques dépassant le cadre des relations nutrition-santé.

Le développement du protocole de collecte, de traitement et de stockage des échantillons biologiques tient compte du fait qu'il n'existe pas de solution parfaite et idéale pour répondre

à toutes les questions scientifiques dans tous les domaines de recherche, et qu'il n'est pas possible à l'heure actuelle de connaître les multiples marqueurs d'intérêt qui risquent d'apparaître dans le futur. Le protocole retenu prend en considération les contraintes techniques et analytiques prévisibles dès à présent, mais également les contraintes financières en termes de coût du programme et des moyens financiers mobilisables.

Des choix ont été faits compte-tenu des différentes contraintes du protocole ce qui a amené à exclure certaines méthodes de recueil de matériel biologique (tels que les recueils urinaires de 24 h dont l'alternative choisie est le recueil de spots urinaires), certains milieux biologiques (salives, cheveux,...) qui pourront faire l'objet de protocoles ancillaires spécifiques), certaines méthodes de traitement des échantillons (stabilisation directe au niveau des centres de prélèvement, comme par exemple pour la vitamine C avec l'acide méta-phosphorique) ou certaines conditions de stockage des échantillons (azote liquide).

Les méthodes de prélèvements et de collecte des échantillons biologiques dans le cadre de la cohorte et la constitution de la Biobanque Nutrinet-Santé reprennent en grande partie les méthodes utilisées dans le programme UK BIOBANK (banque biologique portant sur 500 000 britanniques prélevés dans 35 centres au niveau national, actuellement mise en place au Royaume-Uni). Les options retenues ont été définies après une ample consultation de la communauté scientifique et une évaluation par les pairs, suivie de la mise par écrit d'instructions détaillées de manière à s'assurer que les méthodes proposées soient bien adaptées aux objectifs. Le Mode Opérateur Standard du laboratoire coordinateur décrit de manière précise les prélèvements à effectuer, leur traitement immédiat, le transport à des températures définies, le traitement dans le laboratoire central, le nombre d'aliquotes et le stockage. C'est ce « mode opératoire » qui a été transposé et adapté pour le projet de biobanque NutriNet-Santé.

9.1 Population d'étude

Le projet de Biobanque a pour objet de rassembler, de collecter et de stocker du matériel biologique sur un échantillon d'au moins 20 000 participants à la cohorte NutriNet-Santé localisés au niveau national en utilisant des procédures standardisées tant dans la collecte, le transport, le traitement et le stockage des échantillons.

9.2 Organisation pratique

Le management et la traçabilité de tous les éléments concernant les échantillons biologiques, depuis le prélèvement, le transport, le traitement au niveau du laboratoire central et jusqu'au stockage dans la biobanque sera assuré par un « Laboratory Information Management System » (LIMS).

9.2.1 Convocation des sujets (par la coordination nationale de l'étude Nutrinet-Santé)

La population d'étude est invitée à se rendre dans des Centres Locaux de Collecte de Prélèvements NutriNet-Santé (CLCP) spécifiquement mise en place pour la réalisation des prises de sang en région (quatre-vingt-dix centres de prélèvement dans des centres hospitaliers et centres de santé; 4 centres fonctionnent en même temps).

L'invitation et la gestion des rendez-vous sont assurées par un système informatique centralisé à l'U557 Inserm (Paris 13), s'appuyant sur Internet, au travers d'un site dédié et uniquement accessible aux Nutrinautes. Ce site permet également de fournir toutes les informations utiles (finalité de la biobanque, conditions de prélèvement, volume prélevé, plans d'accessibilité aux sites de prélèvement, note d'information, copie du formulaire de consentement...).

Une invitation est adressée aux Nutrinautes par e-mail, avec un lien permettant de modifier sur un site spécifique la date et le lieu de rendez-vous. Une fois le rendez-vous validé par le Nutrinaute, il est renvoyé, de façon automatisée, un e-mail de confirmation puis un e-mail de rappel (48h avant le rendez-vous) précisant les coordonnées précises et l'horaire, les informations pratiques (durée du jeûne, aliments autorisés...) et enfin, un e-mail de rappel (la veille du rendez-vous).

Afin de stimuler une bonne participation, il est proposé aux participants de bénéficier d'un bilan comprenant la mesure de la cholestérolémie (avec les fractions HDL et LDL), la triglycéridémie et la glycémie (avec un rendu du résultat et une alerte en cas de valeurs anormales).

Seront prélevés chaque jour, sur chacun des 4 sites CLCP, 15 sujets, soit au total 60 sujets par jour.

9.2.2 Tâches planifiées dans les Centres Locaux de Collecte de Prélèvements NutriNet-Santé

Les CLCP sont en charge de l'accueil des participants à l'étude, et de notre équipe qui réalise les prélèvements (sang et urines), la collecte de données cliniques complémentaires, le traitement des échantillons biologiques sur place et l'organisation pratique du transport des échantillons vers le laboratoire central qui assurera l'aliquotage avant stockage dans la biobanque nationale.

9.2.2.1 Identification des tubes prélevés et du pot d'urine

Pour chaque sujet, tous les tubes vacutainers, ainsi que le pot pour le recueil d'urine, sont identifiés par une étiquette portant un code barre correspondant à un identifiant unique (unidimensionnel).

Les centres locaux sont équipés de petites imprimantes permettant l'impression d'une planche d'étiquettes prédécoupées portant le code-barres correspondant à chaque sujet (10 étiquettes par personne). Le code unique par sujet contient suffisamment de caractères pour permettre :

- l'identification du centre de prélèvement,
- l'identification unique et anonyme du sujet identique à tous ses tubes vacutainers prélevés ainsi qu'au pot d'urine,
- l'identification du milieu du prélèvement (tubes secs, tubes EDTA K2, tube héparinate de lithium, pot de recueil d'urine, tube vacutainer pour le transvasement des urines).

9.2.2.2 Prélèvements et type de tubes prélevés

Le prélèvement sanguin se fait à l'aide du système « type Vacutainer® ». Au total 43 ml de sang sont prélevés chez chaque Nutrinate, dans 5 tubes vacutainers différents. Un échantillon d'urine est également collecté sur place (Tableau 1).

Divers types de tubes contenant différents anticoagulants ou séparateurs sont utilisés pour le prélèvement. La variété des anticoagulants utilisés (EDTA K2, héparinate de lithium) et la disponibilité de sérum devraient permettre dans le futur de réaliser un large type d'analyses.

Au total, seront prélevés par sujet : 2 tubes EDTA K2 de 9 ml, 1 tube héparinate de lithium de 9 ml et 2 tubes secs de 8 ml.

Les différents tubes prélevés permettent d'obtenir du plasma, du sérum, du buffy-coat (permettant d'extraire de l'ADN) et des globules rouges. Ces tubes sont fractionnés en un nombre d'aliquotes suffisant pour les différentes analyses pouvant être envisagées dans l'avenir. En outre, le tube héparinate de lithium et les tubes secs contiennent un gel inerte qui

facilite l'isolement des éléments cellulaires, protégeant ainsi sérum ou plasma des modifications que peut entraîner le délai écoulé entre la centrifugation des tubes dans les centres de prélèvement locaux et l'aliquotage dans le laboratoire central.

Type de tube (nombre)	Ordre de prélèvement	Volume prélevé par tube (en ml)	Température jusqu'au moment de centrifugation et/ou aliquotage ou traitement (en °C)
EDTA K2 (1)	1	9	4
Tube Héparinate de Lithium avec gel séparateur de plasma (1).	2	9	4
Tube sec avec activateur de caillot et gel séparateur de sérum (2)	3	8	4
EDTA K2 (1)	5	9	4
Volume total prélevé		43	
Urine (1)	-	9	4

Tableau 1 - Ordre de prélèvement, volume prélevé et température de conservation des tubes jusqu'à centrifugation et/ou aliquotage.

9.2.2.3 Traitement des tubes dans les centres locaux CLCP (Traitement pré-analytique)

Les centres locaux sont équipés de centrifugeuses réfrigérées. Ceci permet la séparation du plasma ou sérum dans des délais fixés à l'avance et standardisés afin d'éviter des modifications pouvant survenir si ce délai n'était pas respecté (ex : relargage de certains composants intracellulaires vers le plasma ou sérum).

Pour chaque sujet seront enregistrés, dans la base de données, des informations concernant les conditions de prélèvement (date, heure, respect ou non de la durée du jeûne conseillé, problèmes rencontrés au moment du prélèvement...).

9.2.3 Transport des échantillons des CLPC au laboratoire central

L'enlèvement des colis contenant les tubes prélevés dans chaque centre se fait en fin d'après-midi de lundi à vendredi permettant des livraisons au laboratoire central du mardi au samedi. Le transport est effectué pendant la nuit afin de pouvoir réceptionner dans le laboratoire central les tubes provenant des différents centres locaux. Cette livraison doit être assurée tôt le matin (avant 9 heures).

Le ramassage des tubes et leur transfert quotidien sont effectués par un transporteur habilité, dans des containers appropriés (avec respect des normes en vigueur), permettant le maintien d'une température de + 4°C pendant le transport jusqu'au laboratoire central.

9.2.4 Travail réalisé au niveau du laboratoire central

Le laboratoire central est localisé à la Faculté de Médecine de l'Université Paris 13, dans des locaux contigus à ceux de la biobanque NutriNet-Santé.

Les codes-barres des tubes vacutainers sont scannés dès l'arrivée des tubes au laboratoire central afin de pouvoir s'assurer que tous les tubes prélevés le jour précédent dans les centres ont été bien réceptionnés et un contrôle des spécimens lors de l'arrivée à la biobanque est effectué. Une liaison informatique entre les centres de prélèvement et le laboratoire central permet d'obtenir avant l'arrivée des tubes au laboratoire central toutes les informations nécessaires au traitement des tubes. Les données concernant le transport sont saisies à la réception au laboratoire central.

Pour chaque sujet, les différents tubes prélevés ainsi que le tube d'urine donnent lieu à un total de 30 aliquotes qui sont stockés à basse température (-80°C) au niveau de la biobanque. Deux copies de 15 aliquots sont stockés dans deux congélateurs différents pour des raisons de sécurité. Afin d'assurer un aliquotage rapide des tubes, éviter des erreurs et garantir une grande traçabilité, l'aliquotage est effectué par un automate spécialement conçu à cet usage. La raison du fractionnement des tubes en un grand nombre d'aliquotes est d'éviter la détérioration des échantillons par de multiples cycles de décongélation/recongélation nécessités par les différentes analyses futures.

Les tubes sont traités aussi tôt que possible (voir description dans le tableau 2). Les tubes EDTA sont centrifugés dès leur arrivée au laboratoire central à 2500 g pendant 10 minutes et à + 4°C.

Les différents aliquotes effectués à partir de chaque tube vacutainer sont conservés dans des tubes cryogéniques gravés avec des codes 2D. L'opération d'aliquotage est robotisée et des lecteurs de plaques de tubes 2D sont incorporés dans l'automate d'aliquotage permettant une traçabilité parfaite des sujets et de leurs cryotubes jusqu'à leur rangement dans les congélateurs de la biobanque.

Tube prélevés	Fractions	Nombre d'aliqotes congelés à - 80 °C
EDTA K2 x 2	Plasma	8
	Couche leucocytaire (buffy coat)	2
	Globules rouges	2
Héparinate de lithium avec gel séparateur de plasma	Plasma	4
Tube sec avec activateur de caillot et gel séparateur de sérum x 2	Sérum	6
Tube d'urine	Urine	8
Total aliqotes		30

Tableau 2 - Fractions et aliqotes à partir des tubes vacutainers prélevés et du pot d'urine.

9.2.5 Stockage des échantillons biologiques dans la Biobanque

Les aliqotes sont stockés dans la biobanque de l'Université Paris 13 (Bobigny). La quantité de tubes à congeler au niveau de la biobanque, jointe à la nécessité d'un suivi rigoureux, exigent la mise en place d'un logiciel de traitement de l'information (LIMS) depuis le centre de prélèvement, au laboratoire central et jusqu'à la salle de stockage des échantillons (biobanque).

Les porte-tubes contenant les 96 tubes cryogéniques à code 2D sont scannés et informatisés en ce qui concerne leur localisation dans les congélateurs à -80°C (compartiment, rack et position à l'intérieur du rack).

La biobanque est localisée au sous-sol de l'UFR SMBH à l'UREN UMR INSERM U557/INRA U1125/CNAM/Université Paris 13, dans des locaux mis à disposition par l'Université Paris 13. Ces locaux sont composés d'une grande salle de 250 m², destinée à accueillir la salle des congélateurs (possibilité d'accueillir 40 congélateurs) et le laboratoire central. La biobanque est climatisée (en tenant compte de la chaleur dégagée par le nombre des congélateurs), équipée d'un système anti-incendie, d'une alarme anti-intrusion et est connectée à un groupe électrogène pour palier à une éventuelle panne électrique générale.

9.3 Organisation et gestion de la Biobanque

La Biobanque est placée sous la responsabilité du Dr Pilar Galan (DR1 INRA, UMR Inserm/Inra/Cnam/P13).

La Biobanque répond à tous les aspects de la législation en vigueur en France : déclaration de la collection à l'ARH, au ministère de la Recherche (art L 1243-3 ; décret n°2007-1220), avis de l'AFSSAPS, du CPP, du CCTIRS et de la CNIL.

La Cellule de présélection de l'Institut thématique Santé Publique de l'INSERM a donné un avis favorable concernant la promotion de l'INSERM du projet (Dossier n° C09-42, 22/12/2009).

L'ensemble des procédures de fonctionnement et l'assurance qualité de la Biobanque NutriNet-Santé s'appuient sur :

- les recommandations éditées dans le référentiel NF S96-900 de juillet 2008 « Qualité des centres de ressources biologiques (CRB) - Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques d'origine humaine et microbienne »,
- les lignes directrices de l'OCDE relatives aux pratiques exemplaires concernant les centres de ressources biologiques, OCDE, avril 2007.

10 REFERENCES

- (1) <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/> Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.
- (2) http://www.invs.sante.fr/presse/2008/communiqués/cancer_evolution/DPCancer21FEV08bd.pdf. Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005).
- (3) <http://www.fnors.org/fnors/ors/travaux/synthesekcer.pdf>. Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de la Santé. Le cancer dans les régions de France. Mortalité. Incidence. Affections de longue durée. Hospitalisations. Mai 2006.
- (4) Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé – Les maladies cardio-vasculaires dans les régions de France. Mortalité, affections de longue durée, hospitalisations, registres. Mai 2006.
- (5) http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf. Etude Nationale Nutrition Santé ENNS, 2006.
- (6) <http://www-good.ibl.fr/accueil/presse/html/campagne-obe-0108/docs/ObEpi%202006.pdf>. Etude Obépi-Roche.
- (7) <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1123/ip1123.html>, L'obésité en France.
- (8) Caisse Nationale d'assurance Maladie. Dossier Épidémiologie du diabète. Point d'information mensuel du 7 juin 2007.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Etude_diabete_2000-2005.pdf
- (9) Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campana A – Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. Bull. épid. Hebd. 2006 ;7:69-73.
- (10) <http://www.invs.sante.fr/entred/>
- (11) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/index.html>

- (12) Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF; PAQUID. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159(4):405-11.
- (13) Ankri J. – Epidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. N°5-6/2006.4244-39.
- (14) Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. - The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):380-5.
- (15) Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(1):3-9.
- (16) Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001; 73(1):1-2.
- (17) Jacobs DR, Jr., Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3 Suppl):508S-513S.
- (18) Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(4):615-635.
- (19). Waijers PM, Ocké MC, van Rossum CT, Peeters PH, Bamia C, Chloptsios Y, van der Schouw YT, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83(5):1170-6.
- (20) Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M et al. Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: the Self-Defense Forces Health Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161(4):338-345.
- (21) Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA et al. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2005; 116(1):116-121.
- (22) Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003; 163(3):309-314.
- (23) Kerver JM, Yang EJ, Bianchi L, Song WO. Dietary patterns associated with risk factors for cardiovascular disease in healthy US adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(6):1103-1110.

- (24) Osler M, Heitmann BL, Gerdes LU, Jorgensen LM, Schroll M. Dietary patterns and mortality in Danish men and women: a prospective observational study. *Br J Nutr* 2001; 85(2):219-225.
- (25) Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Dietary patterns and their association with food and nutrient intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br J Nutr* 2001; 85(3):363-373.
- (26) Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(12):1281-1285.
- (27) Terry P, Hu FB, Hansen H, Wolk A. Prospective study of major dietary patterns and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol* 2001; 154(12):1143-1149.
- (28) Maskarinec G, Novotny R, Tasaki K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. *J Nutr* 2000; 130(12):3068-3072.
- (29) Zhuo XG, Watanabe S. Factor analysis of digestive cancer mortality and food consumption in 65 Chinese counties. *J Epidemiol* 1999; 9(4):275-284.
- (30) Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148(1):4-16.
- (31) Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol* 1997; 26(1):155-159.
- (32) Cottet V, Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Santos L, Andreatta R, Boutron-Ruault MC et al. Dietary patterns and the risk of colorectal adenoma recurrence in a European intervention trial. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(1):21-29.
- (33) Kim MK, Sasaki S, Otani T, Tsugane S. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005; 115(5):790-798.
- (34) Montonen J, Knekt P, Harkanen T, Jarvinen R, Heliovaara M, Aromaa A et al. Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2005; 161(3):219-227.
- (35) Sonnenberg L, Pencina M, Kimokoti R, Quatromoni P, Nam BH, D'Agostino R et al. Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and non-obese Framingham women. *Obes Res* 2005; 13(1):153-162.
- (36) Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004; 35(9):2014-2019.

(37) Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004 May 1;93(9):1119-23.

(38) Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study