

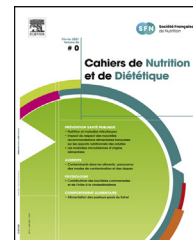


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SANTÉ PUBLIQUE

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



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

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

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

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

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

Received 31 May 2024; accepted 14 September 2024

Available online 30 septembre 2024

MOTS CLÉS

Diabète de type 2;
Nutrition;
Santé publique;

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

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

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

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

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

Synthèse;
Étude
épidémiologique

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

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

KEYWORDS

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

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

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

Introduction

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

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

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

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

Méthodes

NutriNet-Santé

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

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

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

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

L'évaluation des cas de Diabète de Type 2

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

Mesures des facteurs nutritionnels

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

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

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

Critères d'inclusion/d'exclusion des articles

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

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

Informations extraites

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

Résultats

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

Facteurs d'origine nutritionnelle de DT2

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

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

Transformation des aliments (5 études)

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1 (Continued)

Publication Auteur/ année/(réf.)	n (dont n cas de DT2)	Schéma d'étude (durée ^a)	Exposition	Résultats principaux ^b	Variables d'ajustement
Srour et al., 2023 [19]	104 168 (dont 969 cas de DT2)	Prospective (7,3 ans)	Exposition aux nitrites et nitrates (R24)—Tertiles et groupes d'exposition (non exposés, exposés, plus exposés)	Associations positives (facteurs de risque) Nitrites totaux : HR _{T3vsT1} = 1,27 (1,04–1,54) Nitrites d'origine alimentaire et hydrique : HR _{T3vsT1} = 1,26 (1,03–1,54) Nitrites provenant d'additifs : HR participants plus exposés vs. non exposés HR = 1,53 (1,24–1,88) Nitrite de sodium vs. non exposés aux nitrites provenant d'additifs : HR = 1,54 (1,26–1,90)	Âge, sexe, IMC, apport énergétique, apports en alcool, sodium, sucres naturels, sucres ajoutés, AGS, fibres, fer héminique, vitamine C, IMC, AP, tabagisme, nombre de cigarettes fumées en paquets-années, nombre de R24, antécédents familiaux de diabète, niveau d'études, utilisation de compléments alimentaires, consommation d'édulcorants artificiels, proportion d'AUT
Wendeu-Foyet et al., 2022 [21]	105 551 (dont 969 cas de DT2)	Prospective (7,0 ans)	Apports en acides gras trans (total, ruminant, produit par l'industrie et les isomères spécifiques correspon- dants) (R24)— Quintiles d'apports	Associations positives (facteurs de risque) AGT totaux : HR _{Q4vsQ1} = 1,38 (1,11–1,73) Spécifiquement : AGT issus de l'industrie : HR _{Q4vsQ1} = 1,45 (1,15–1,83) Acide élaïdique : HR _{Q4vsQ1} = 1,37 (1,09–1,72) Acide linoléique : HR _{Q4vsQ1} = 1,29 (1,04–1,58) Pas d'association avec les AGT des ruminants	Âge, sexe, IMC, AP, statut tabagique, niveau d'éducation, nombre de R24, antécédents familiaux de DT2, prévalence de MCV, dyslipidémie, statut matrimonial, apport en énergie sans l'alcool, alcool, sodium, sucres, aliments complets, viande rouge et transformée, fruits et légumes
Rebouillat et al., 2022 [15]	33 013 (dont 340 cas de DT2)	Prospective (6,0 ans)	Profils d'exposition aux pesticides alimentaires (FFQ+ factorisation matricielle non négative (NMF))— Quintiles de composantes de la NMF	Association positive (facteur de risque) Composante 1 de la NMF (reflétant la plus forte exposition à plusieurs pesticides de synthèse : azoxystrobin, chlorpyrifos, imazalil, malathion, profenofos et thiabendazole) : HR _{Q5vsQ1} = 1,47 (1,00–2,18) Association négative (facteurs de protection) Composante 3 (reflétant une exposition basse aux pesticides de synthèse et une exposition forte aux pesticides autorisés en bio : spinosad) - uniquement chez les participants avec une haute qualité nutritionnelle HR _{Q5vsQ1} = 0,31 (0,10–0,94)	Âge, sexe, AP, tabagisme, niveau d'études, statut professionnel, revenu, statut matrimonial, apport énergétique, antécédents familiaux de DT2, taille, poids, score sPNN5-GS2

Tableau 1 (Continued)

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

Tableau 1 (Continued)

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

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

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

^b OR : odds ratio, régression logistique, HR : hazard ratio, modèle de Cox.

^c Apports médians dans le groupe des plus grands consommateurs ; total : 48 mg/j ; aspartame : 39 mg/j ; acesulfame-K : 15 mg/j ; sucralose : 7 mg/j.

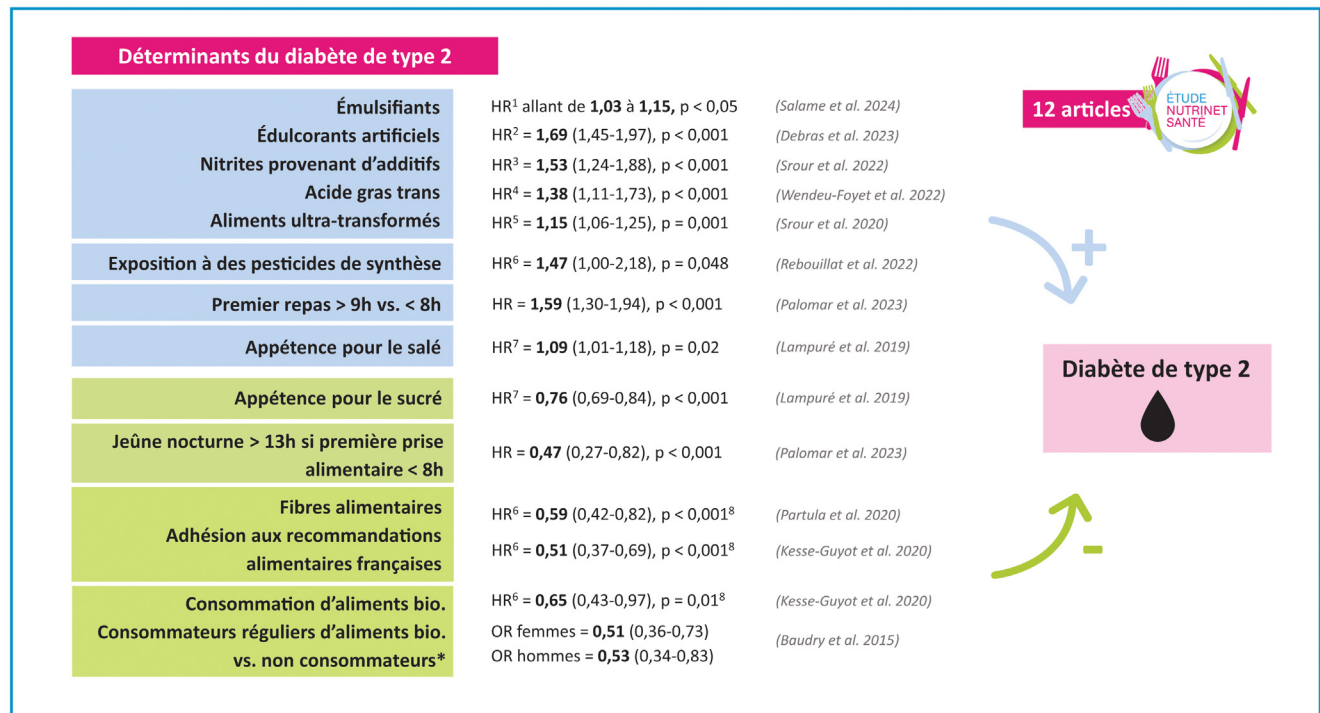


Figure 1. Résultats des modèles principaux. HR : hazard ratio ; OR : odds ratio ; 1 : émulsifiants sélectionnés : E407, E340, E472e, E331, E412, E414, E415 ; 2 : forts consommateurs VS non consommateurs ; 3 : Tertile 3 vs. Tertile 1 ; 4 : Quartile 4 vs. Quartile 1 ; 5 : pour une augmentation absolue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

Habitudes alimentaires (3 études)

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

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

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

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

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

Modes de production des aliments (2 études)

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

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

Exposition aux contaminants (1 étude)

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

Préférences sensorielles (1 étude)

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

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

Discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusion et perspectives

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

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

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

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

Points essentiels

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

Financements

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

Disponibilité des données

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

Remerciements

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

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

Déclaration de liens d'intérêts

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

References

- [1] World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016 [Internet; cité le 31 août 2024. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341248>].
- [2] International Diabetes Federation. Key global findings 2021. [Internet ; cité le 31 août 2024. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/>].
- [3] Santé Publique France. Diabète. [Internet; cité le 31 août 2024 Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>].
- [4] Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108252.
- [5] Lailler G, Fuentes S, Kab S, Piffaretti C, Guion M, Czernichow S, et al. Prevalence and risk factors associated with prediabetes and undiagnosed diabetes in France: the national CONSTANCES cohort. *Diabet Epidemiol Manag* 2023;10:100121.
- [6] Giovannucci E, Harlan DM, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674–85.
- [7] Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicier M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* 2010;10(1):479.
- [8] Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. [E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population]. *Bull Cancer* 1996;83(12):1008–13.
- [9] Goldberg M, Leclerc A, Zins M. Cohort profile update: the GAZEL Cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44(1), 77-77g.
- [10] Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10:242.
- [11] Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381–95.
- [12] Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011;105(7):1055–64.
- [13] Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015;113(6):953–62.
- [14] Baudry J, Méjean C, Péneau S, Galan P, Hercberg S, Lairon D, et al. Health and dietary traits of organic food con-

- sumers: results from the NutriNet-Santé study. *Br J Nutr* 2015;114(12):2064–73.
- [15] Rebouillat P, Vidal R, Cravedi JP, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payraastre L, et al. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and type 2 diabetes risk in the NutriNet-Santé cohort. *Environ Health* 2022;21(1):57.
- [16] Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V, Touvier M, Hercberg S, Julia C, et al. Programme National Nutrition Santé - guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *Br J Nutr* 2019;122(3):331–42.
- [17] Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druet-Pecollo N, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of type 2 diabetes among participants of the NutriNet-Santé prospective cohort. *JAMA Intern Med* 2020;180(2):283–91.
- [18] Salame C, Javaux G, Sellem L, Viennois E, De Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(5):339–49.
- [19] Srour B, Chazelas E, Druet-Pecollo N, Esseddik Y, De Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Dietary exposure to nitrites and nitrates in association with type 2 diabetes risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med* 2023;20(1):e1004149.
- [20] Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, Sellem L, Druet-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care* 2023;46(9):1681–90.
- [21] Wendeu-Foyet G, Bellicha A, Chajès V, Huybrechts I, Bard JM, Debras C, et al. Different types of industry-produced and ruminant trans fatty acid intake and risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé prospective cohort. *Diabetes Care* 2023;46(2):321–30.
- [22] Kesse-Guyot E, Chaltiel D, Fezeu LK, Baudry J, Druet-Pecollo N, Galan P, et al. Association between adherence to the French dietary guidelines and the risk of type 2 diabetes. *Nutrition* 2021;84:111107.
- [23] Partula V, Deschasaux M, Druet-Pecollo N, Latino-Martel P, Desmetz E, Chazelas E, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112(1):195–207.
- [24] Palomar-Cros A, Srour B, Andreeva VA, Fezeu LK, Bellicha A, Kesse-Guyot E, et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol* 2023;52(5):1486–97.
- [25] Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payraastre L, Allès B, Fezeu LK, Druet-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):136.
- [26] Lampuré A, Adriouch S, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, et al. Relationship between sensory liking for fat, sweet or salt and cardiometabolic diseases: mediating effects of diet and weight status. *Eur J Nutr* 2020;59(1):249–61.
- [27] Lampuré A, Castetbon K, Deglaire A, Schlich P, Péneau S, Hercberg S, et al. Associations between liking for fat, sweet or salt and obesity risk in French adults: a prospective cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:74.
- [28] Li C, Bishop TRP, Imamura F, Sharp SJ, Pearce M, Brage S, et al. Meat consumption and incident type 2 diabetes: an individual-participant federated meta-analysis of 1.97 million adults with 100,000 incident cases from 31 cohorts in 20 countries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(9):619–30.
- [29] Ley S. Risk factors for type 2 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd ed; 2018.
- [30] Kesse-Guyot E, Rebouillat P, Payraastre L, Allès B, Fezeu LK, Druet-Pecollo N, et al. Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):136.
- [31] Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, Castetbon K, Verdot C, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of dietary intakes between a large online cohort study (Etude NutriNet-Santé) and a nationally representative cross-sectional study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: addressing the issue of generalizability in e-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2016;184(9):660–9.