



HAL
open science

Approche longitudinale des facteurs de risque dans la démence : modélisation de trajectoires et d'effets cumulés

Maude Wagner

► **To cite this version:**

Maude Wagner. Approche longitudinale des facteurs de risque dans la démence : modélisation de trajectoires et d'effets cumulés. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0313 . tel-02879606

HAL Id: tel-02879606

<https://theses.hal.science/tel-02879606>

Submitted on 24 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE – OPTION BIOSTATISTIQUE

Approche longitudinale des facteurs de risque dans la démence :
Modélisation de trajectoires et d'effets cumulés

Par Maude WAGNER

Sous la codirection de Cécile PROUST-LIMA et Cécilia SAMIERI

Soutenue publiquement le 6 décembre 2019

Membres du jury

Monsieur Jean-François DARTIGUES	Professeur émérite de santé publique, Université de Bordeaux	Président
Madame Anne THIÉBAUT	Chargée de recherche, Inserm U1181, Montigny-le-Bretonneux	Rapporteuse
Madame Archana SINGH-MANOUX	Directrice de recherche, Inserm U1153, Paris	Rapporteuse
Madame Claudine BERR	Directrice de recherche, Inserm U1061, Montpellier	Examinatrice
Madame Karen LEFFONDRE	Maître de conférence, Inserm U1219, Bordeaux	Membre invité
Madame Cécile PROUST-LIMA	Chargée de recherche, Inserm U1219, Bordeaux	Directrice de thèse
Madame Cécilia SAMIERI	Chargée de recherche, Inserm U1219, Bordeaux	Directrice de thèse

Approche longitudinale des facteurs de risque dans la démence : modélisation de trajectoires et d'effets cumulés

Résumé : En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé estimait à 47 millions le nombre de personnes atteintes de démence, dont la maladie d'Alzheimer (MA) représente la majorité des cas. Cette maladie touche principalement la personne âgée mais ce n'est pas une composante normale du vieillissement. Dans la démence, les lésions cérébrales progressent des années avant la manifestation de troubles cognitifs et le diagnostic de démence. Face à cette dynamique au long-cours et dans un contexte de non-réponse thérapeutique efficace, la prévention est une piste de lutte indispensable. Parmi les facteurs de risque modifiables identifiés sur lesquels il serait possible d'agir, le mode de vie (en particulier l'alimentation et l'activité physique) et la santé cardiometabolique (obésité, diabète, hypertension, dyslipidémies) qui lui est associée, pourraient offrir un panel puissant pour l'élaboration de stratégies de prévention. Cependant, les tranches d'âge auxquelles ces facteurs influent particulièrement le risque de démence et de vieillissement cognitif restent partiellement élucidées. L'objectif principal de cette thèse consiste à modéliser les trajectoires et les effets cumulés de ces facteurs en phases préclinique et prodromale de la démence, en appliquant des méthodes statistiques originales pour la modélisation de données longitudinales complexes, afin d'identifier des fenêtres temporelles clés pour l'intervention. Ces travaux se basent sur les données de cohortes en populations française (l'étude des Trois Cités [3C]) et américaine (la Nurses' Health Study [NHS]) et sur l'application de modèles statistiques issus de la théorie des modèles mixtes pour données longitudinales. Ces méthodes ont le potentiel de faire progresser notre compréhension du rôle que jouent les facteurs de risque dans la prévention et dans l'histoire naturelle et étiologique de la MA.

Mots clés : démence, déclin cognitif, effets cumulés, santé cardiometabolique, nutrition, trajectoires.

Longitudinal approach to risk factors in dementia: modelling trajectories and cumulative effects

Abstract: In 2015, the World Health Organization estimated that 47 million people had dementia, with Alzheimer's disease (AD) accounting for the majority of cases. This disease mainly affects the elderly but is not a normal part of aging. In dementia, brain damage progresses years before the onset of cognitive disorders and the diagnosis of dementia. Faced with this long-term dynamic and in a context of effective therapeutic non-response, prevention is an essential means of control. Among the identified modifiable risk factors that could be addressed, lifestyle (especially diet and physical activity) and cardiometabolic health (obesity, diabetes, hypertension, and dyslipidemia) could provide a powerful panel for developing prevention strategies. However, the age groups at which these factors particularly influence the risk of dementia and cognitive aging remain partially elucidated. The main objective of this thesis is to model the trajectories and cumulative effects of these factors in the preclinical and prodromal phases of dementia, using original statistical methods for modelling complex longitudinal data, in order to identify key time windows for the intervention. This work is based on cohort data from French (the Three City study [3C]) and American (the Nurses' Health Study [NHS]) populations and on the application of statistical models from the theory of mixed models for longitudinal data. These methods have the potential to advance our understanding of the role of risk factors in the prevention and natural and etiological history of AD.

Key words: dementia, cardiometabolic factors, cognitive decline, cumulative effects, latent process mixed models, lifestyle, mixed effect models, nutrition, trajectories.

INSERM U1219 Bordeaux Population Health Research Center

Equipe Biostatistique et équipe LEHA « Expositions vie entière, santé, vieillissement »
Université de Bordeaux, ISPED, case 11, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex, France

Valorisation Scientifique

Articles dans le cadre du projet de thèse

Publiés

Wagner M, Dartigues JF, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. *American Journal of Epidemiology*. 2018;187(4):845-54.

Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C*, Samieri C*. Evaluation of Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(10):1033-1042.

*co-derniers auteurs

Lefèvre-Arbogast S, **Wagner M**, Proust-Lima C, Samieri C. Nutrition and Metabolic Profiles in the Natural History of Dementia: Recent Insights From Systems Biology and Life-course Epidemiology. *Current Nutrition Report*. 2019;8(3):256-269.

En cours de publication

Wagner M, Grodstein F, Proust-Lima C*, Samieri C*. Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women. *American Journal of Epidemiology*.

*co-derniers auteurs

En préparation

Wagner M, Grodstein F, Samieri C*, Proust-Lima C*. Joint Modeling of Time-varying Exposure History and Health Outcomes: Identification of Critical Windows.

*co-derniers auteurs

Article dans le domaine du projet de thèse

En cours de publication

Freitas-Simoes TM*, **Wagner M***, Samieri C, Sala-Vila A, Grodstein F. Consumption of Nuts at Midlife and Healthy Aging in Women. *Journal of Aging Research*.

*co-premiers auteurs

Communications orales en congrès

Methods for Longitudinal studies in Dementia (MELODEM), 14 Juillet 2017, Paris

Wagner M, Dartigues JF, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 17 Juillet 2017, Londres

Wagner M, Dartigues JF, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 24 Juillet 2018, Chicago

Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C, Samieri C. Evaluation of Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia.

Journées Francophones de Nutrition (JFN), 30 Novembre 2018, Nice

Wagner M, Grodstein F, Samieri C, Proust-Lima C. Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women.

Communications affichées en congrès

International Society for Clinical Biostatistics (ISCB), 14 Juillet 2019, Louvain

Wagner M, Grodstein F, Samieri C, Proust-Lima C. Joint Modeling of Time-varying Exposure History and Health Outcomes: Identification of Critical Windows.

Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 16 Juillet 2019, Los Angeles

Wagner M, Grodstein F, Proust-Lima C, Samieri C*. Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women

*poster présenté par

2nd International Conference on Cognitive Reserve in Dementia and Other Disorders (ResDem), 15 Novembre 2019, Munich

Wagner M, Grodstein F, Proust-Lima C, Samieri C. Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women

Autres productions

Communications orales

Société Française de Statistique, Institut Curie, 28 Novembre 2016, Paris

Trajectoires des Habitudes Alimentaires et de l'Indice de Masse Corporelle en Phase Prodromale de Démence : Approche Dynamique à Processus Latent.

Journées de l'Ecole Doctorale SP2, 16 Mai 2019, Bordeaux

Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women.

Médiation des sciences

Nuit Européenne des Chercheurs 2017, CAP Science, 29 septembre 2017, Bordeaux

Doctorante invitée au format « Possible Impossible ». Echange d'une heure entre cinq chercheurs et un public tout venant sur ce qui est possible ou impossible dans leurs recherches.

« Entretiens Alzheimer » organisés par la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, 20 Novembre 2018, Bordeaux

Présentation vulgarisée intitulée « Facteurs cardiométaboliques et mode de vie : quels impacts sur l'apparition de la démence ? ».

Podcast disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/11241/2eme-edition-des-entretiens-alzheimer-bordeaux-2018/>

Journée « Destination Labo Inserm 2019 » organisée en collaboration avec Soufiane Adjana le 23 Mai 2019 à Bordeaux

Immersion de 35 Lycéens dans la vie de l'équipe scientifique LEHA. Des ateliers pédagogiques ludiques et des présentations leurs ont été proposés afin de découvrir à quoi ressemble la recherche en santé.

Création du podcast « L'écume des Thèses » en collaboration avec Corentin Ségalas

Echange de 15mn avec un doctorant sur son sujet de recherche et son expérience de la thèse.

Podcast disponible sur : <https://soundcloud.com/ecumedestheses>

Bourses et prix scientifiques

2016-19 Contrat doctoral ministériel, Ecole doctorale SP2, Université de Bordeaux

2017 Bourse de voyage de l'Association Alzheimer pour la conférence AAIC17

2018 Bourse de voyage de la Société Française de Nutrition pour la conférence AAIC18

2018 Bourse Jean Walter-Zellidja de l'Académie française pour une mobilité doctorale à l'international

2018 Bourse Initiative d'excellence Idex-Bordeaux pour une mobilité doctorale à l'international

2019 Prix du meilleur poster à la conférence ResDem

2019 Financement postdoctoral de trois ans par la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer

2019 Prix France L'Oréal-UNESCO *Pour les Femmes et la Science*

REMERCIEMENTS

A monsieur Jean-François Dartigues

Je suis profondément honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre accessibilité, votre curiosité contagieuse et votre désir de partager la science aux autres, et en particulier au grand public avec toujours une pointe d'humour insoupçonnée. La référence au roi Lear que je donne dans ce manuscrit, c'est à vous que je la dois. Je tiens enfin à vous exprimer mon éternelle reconnaissance concernant tout votre soutien dans la réalisation de mon futur postdoctorat.

A madame Anne Thiébaud

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'être rapportrice de cette thèse et d'avoir lu si méticuleusement le manuscrit. Votre grande expertise dans l'analyse des données longitudinales de cohortes épidémiologiques a sans conteste apporté un regard précieux sur ces travaux. J'ai été ravie de notre première rencontre à l'occasion de la conférence ISCB à Louvain.

A madame Archana Singh-Manoux

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail de thèse en qualité de rapportrice. Votre expertise dans l'étude du vieillissement cognitif, de la démence et des expositions au long-cours est unique. Un grand nombre de vos articles scientifiques m'ont accompagné tout au long de cette thèse. Ce fût également un plaisir de vous rencontrer lors de la conférence MELODEM à Paris.

A madame Claudine Berr

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse en tant qu'examinatrice. J'ai été ravie de faire votre connaissance à la conférence AAIC à Chicago. Ce séjour fût une belle occasion de réunir les membres de nos équipes respectives. Les discussions scientifiques qui en ont découlé ont été des plus enrichissantes.

A madame Karen Leffondré

Chère *Karen*, merci d'avoir accepté notre invitation en tant que membre invité à ce jury de thèse. Ton expertise dans la modélisation des expositions cumulées de longue durée va sans aucun doute nous être très précieuse. Je tiens également à te remercier sincèrement pour ta sympathie et ta gaieté à toute épreuve. Les quelques discussions que nous avons pu avoir ensemble ont toujours été très enrichissantes et soupoudrées d'éclats de rire. Merci.

A mesdames Cécile Proust-Lima et Cécilia Samieri

Cécile, Cécilia, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements. La réalisation de ce projet de thèse à vos côtés restera tout au long de ma carrière un grand honneur. Depuis notre premier rendez-vous, je me souviens comme si c'était hier, vous m'avez accordé une grande confiance et une grande liberté d'entreprendre, en particulier en me laissant partir aux Etats-Unis pour quelques mois. Grâce à vous, j'ai pu vivre des expériences fortes et étonnantes qui ont quelque peu bouleversé ma vie. Jusqu'au bout vous avez fait preuve d'un soutien et d'une bienveillance infaillibles dont je vous serai éternellement reconnaissante. Désormais, j'espère rester à la hauteur de l'exigence et de la pertinence scientifique que vous avez su me transmettre. Notre trio étincelant et leurs éclats de rire vont terriblement me manquer.

A mes deux équipes d'appartenance

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de l'équipe Biostatistique et de l'équipe LEHA non seulement pour leur accueil chaleureux dès le premier jour mais aussi pour l'ensemble des moments partagés ensemble que ce soit dans le quotidien, en conférence, en weekend d'équipe et tout autre occasion que je puis oublier. Merci d'avoir contribué à cet environnement aussi convivial que respectueux et qui contribue à notre réussite scientifique à tous.

A la team MOOC PoP-Health

Un immense merci à *Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès, Julie Arsandaux, Bénédicte Driollet, Ilaria Montagni* et *Mélanie Le Goff*, l'équipe pédagogique du MOOC PoP-Health « *Enquêter sur la santé : comment ça marche ?* ». Vivre ma première expérience d'enseignement en votre compagnie fût un véritable bonheur. Vous êtes des femmes d'exception avec qui j'ai pris un plaisir absolu à travailler et à avancer. Nos réunions ponctuées de fous rires et de petits gâteaux furent délicieuses... Longue vie à ce MOOC qui connaît cette année, et avec toujours plus de succès, sa quatrième édition !

A l'équipe pédagogique de l'ISPED

J'adresse mes remerciements aux membres de l'équipe pédagogique de l'ISPED avec qui j'ai également pris plaisir à travailler de près comme de loin. En particulier, je remercie *Pierre Joly* pour son écoute, son accessibilité et pour avoir pris grand soin de ses doctorants en mission complémentaire d'enseignement. Je remercie également *Robin Genuer*, pour m'avoir laissé chérir un tiers de ses promotions « π » de Master et de m'avoir fait découvrir Albert, le chat mascotte de la chaîne pédagogique et ultra ludique « *La statistique expliquée à mon chat* ». Enfin, je remercie *Gaëlle Coureau*, pour son énergie débordante et sa convivialité sans réserve que j'adore !

A mes copilotes du bureau Michel Foucault

Tout d'abord, merci à vous tous pour les moments de soutien, de partages, mais aussi pour nos accès de rire ! *Soufiane*, ne perd jamais cette bonne humeur et ce sourire inépuisables qui, en une fraction de seconde, ont le pouvoir d'illuminer notre journée. Sans oublier ton ton rire et ton étourderie tout à fait inimitables... *Sophie*, ô toi la marathonnienne pétillante. On m'annonce à l'oreillette que nous travaillerons très prochainement dans le même building à Chicago. Pas croyable. Je nous imagine déjà discutant MIND-diet face à un gratin dauphinois et un verre de vin rouge à la main (à quelques détails près...). Un grand merci également aux futures docteurs : *Perrine*, *Bénédicte*, *Morgane* et *Aline*. Même si vous avez pu être parfois effrayées par le spectacle de la rédaction de nos thèses et de la préparation de nos soutenances, je ne doute pas une seconde que vous allez vous aussi relever le défi avec brio ! Un grand merci également aux revenantes *Virginie* et *Leslie* qui ont su nous soutenir et nous conseiller jusqu'au bout. Vous allez me manquer !

A mes copilotes des bureaux voisins

Emilie, je te remercie infiniment pour ta franchise, ton écoute, tes conseils précieux et ton amitié sincère qui compte beaucoup pour moi. Merci pour ces nombreux moments de théâtre et de fous rires autour de petits cafés délicieux, sans oublier ce fameux jogging réalisé aux aurores un matin de grand froid au Central Park ! J'ai hâte de te retrouver dans quelques temps à Montréal. En attendant, prend bien soin de toi et mêle ton rire autant que tu le pourras aux salles des spectacles de la LNI. *Chlo-i*, tu es partie il y a près d'un an maintenant et une chose est sûre, tu nous as terriblement manqué ! J'adore ton panache, ta capacité étonnante de prendre du recul sur les éléments et ton énergie à revendre. J'espère pouvoir toi aussi te retrouver à New-York. D'ailleurs, je te remercie encore de m'y avoir accueillie l'an passé. Ce séjour restera un souvenir mémorable (en particulier l'exposition des tableaux de John Ronald Reuel Tolkien!). Je suis bien chanceuse d'être tomber sur vous deux !

Corentin, alias *Coco*, merci pour nos discussions savoureuses, parfois curieuses, sur les fictions radiophoniques de France Inter, nos derniers bouquins, nos conférences ou encore nos films de SF favoris... (« *Tu connais Battlestar Galactica ?!!* »). Merci également d'avoir accepté d'être mon copilote pour l'émission « *L'écume des thèses* ». Je n'aurai sans doute pas osé me lancer dans cette aventure sans toi. Je garderai nos nombreux épisodes de fous rires au cours du montage... Que ton aventure Londonienne soit grandiose.

Camille, ma copine de promo depuis, bon dieu... 2012 ! Merci pour ton humour singlant à l'anglaise que j'adore et tes yeux pleins de malice. Je te souhaite de belles perspectives dans cette jolie ville de Nantes qui t'attend.

Un grand merci enfin à tous les autres compagnons de thèse (et même celles et ceux que je dois malheureusement oublier de citer), *Sinzianna*, *Anaïs*, *Hadrien*, *Alfonso*, *Aaron*, *Jérémie*, *Marie*, *Jean-Noël*, *Mathilde*, *Denis*, *Casimir* et *Jocelyn*. Accrochez-vous mes amis, le meilleur reste à venir...

A mon amie d'enfance, *Anna*

Depuis ce jour de rentrée 2005 où nous nous sommes assises l'une à côté de l'autre, ni la distance, ni les mois de silence n'auront eu raison de notre amitié. Dans les grands moments de doutes, tu as toujours su trouver les mots justes capables de me redonner l'énergie nécessaire pour me relever. Mais, forte heureusement, il y a aussi – et surtout – les moments d'allégresse !

A mes amis de la troupe d'improvisation, les « *Caves d'en Dessous* »

Merci à *Sandrine, Sylvain, Vincent, Xavier, Rozann, Boris, Rony, Valentin, Camille, Fernanda, Hélène, Elyette, Florie, Marie, Samuel, Jason, Eloise, Etienne, Mélissa, Cyril* et *Julien*, mes chers amis de scène de théâtre et ma famille de cœur. Merci pour toutes ces émotions que nous avons pu partager ensemble. Je crois que je ne me suis jamais sentie aussi vivante et libre que lorsque je joue en votre compagnie. Le théâtre a quelque chose de stupéfiant...

A ma famille

A *Camille, Guillaume* et *Aurélie*. Merci pour vos mots emplis de sagesse, pour nos discussions philosophiques et spirituelles qui permettent de s'élever toujours un peu plus vers le Bien. Vos sourires et ceux de vos enfants sont une réelle bénédiction.

A *Gabrielle* et *William*, mes parents imparfaits et merveilleux qui ont su me transmettre leur intégrité, leur parole fidèle et leur goût de l'effort utile afin de s'emparer de son propre destin. Vous m'avez toujours soutenu et fait confiance quels que soient les projets que j'entreprenais, tout cela malgré le peu que vous aviez. C'est là le plus beau cadeau que vous puissiez me faire.

A *Brice*, mon cher et tendre qui aura fait preuve d'une patience infinie et d'un soutien sans faille au cours de ces derniers mois (tout comme Kochkæ 🐾). Merci pour ton intelligence sensible, ta douceur, ta sincérité et ton humour subtil que j'adore. Je me demande souvent, sans doute comme beaucoup d'autres, comment s'établit l'amour véritable. Pour se faire, il paraîtrait nécessaire « que chacun des deux êtres aient suffisamment de qualité d'être pour penser d'abord à l'autre, avant de penser à lui ». Si René Barjavel dit vrai, alors il semblerait que nous y sommes.

Table des matières

Liste des figures	xiv
Liste des tableaux	xvii
Liste des annexes	xviii
Abréviations	xix
Introduction et objectif général	29

Chapitre 1

Etat des connaissances épidémiologiques

1.1. Historique de la démence	33
1.2. Critères diagnostiques du syndrome démentiel	35
1.3. Etiologies principales de la démence	36
1.4. La maladie d'Alzheimer	39
1.4.1. Critères diagnostiques de la MA	39
1.4.2. Diagnostic du trouble cognitif léger	42
1.4.3. Diagnostic de la MA préclinique	43
1.4.4. Signes anatomopathologiques	47
1.4.5. Topographie stéréotypée des lésions	52
1.4.6. Critères anatomopathologiques	53
1.4.7. Un modèle physiopathologique vie entière	54
1.5. Epidémiologie de la démence	55
1.5.1. Prévalence et incidence de démence, dans le monde et en France	56
1.5.2. Facteurs de risque non modifiables	58
1.5.3. Facteurs de risque et de protection modifiables, vie entière	60
1.5.4. Mécanismes potentiels liant les facteurs cardiométaboliques à la santé cérébrale	63
1.5.5. Mécanismes potentiels liant le mode de vie à la santé cérébrale	66
1.5.6. Effets de long terme et effets cumulés des facteurs d'exposition	71
1.5.7. Etudes épidémiologiques prospectives d'observation : évaluation des facteurs depuis la quarantaine et risque de déclin cognitif ou de démence	74
1.6. Spécificités méthodologiques de l'étude de facteurs de risque dépendants du temps dans les études épidémiologiques de la démence	82

1.6.1.	Données répétées dans les cohortes et données manquantes	82
1.6.2.	Evolution des outils de mesure	83
1.6.3.	Profils de trajectoires et risque de démence	83
1.6.4.	Quantification de l'association dépendante du temps	85
1.7.	Objectif du travail de thèse et plan du mémoire	86

Chapitre 2

Méthodologie

2.1.	Méthodologies statistiques	89
2.1.1.	Modèles mixtes	89
2.1.2.	Approche cas-témoins nichée dans la cohorte	98
2.1.3.	Contraste de trajectoires d'exposition : application de modèles mixtes à partir d'un échantillon cas-témoins niché	102
2.1.4.	Estimation de l'effet dépendant du temps d'une histoire d'exposition	105
2.2.	Données de cohortes	117
2.2.1.	L'étude des Trois Cités (3C)	117
2.2.2.	La Nurses' Health Study (NHS)	127
2.2.3.	Résumé des données utilisées dans 3C et NHS	133

Chapitre 3

Trajectoires de mode de vie et de facteurs cardiométaboliques dans les deux décennies précédant le déclin cognitif et la démence

3.1.	Article 1 : « Évaluation des trajectoires des facteurs de risque cardiométaboliques au cours des 14 années précédant le diagnostic de démence »	137
3.1.1.	Résumé	137
3.1.2.	Article	138
3.1.3.	Compléments d'informations de l'article	149
3.1.4.	Résultats complémentaires	166
3.2.	Article 2 : « Trajectoires des facteurs liés au mode de vie depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif ultérieur chez la femme »	167

3.2.1.	Résumé	167
3.2.2.	Article	168
3.2.3.	Compléments d'informations de l'article	197
3.3.	Discussion	214
3.3.1.	Comparaison des trajectoires d'IMC obtenues à partir de la quarantaine dans NHS (Article 2) et après 65 ans dans 3C (Article 1)	214
3.3.2.	Comparaison des trajectoires d'activité physique et de scores de qualité alimentaire obtenues à partir de la quarantaine dans la NHS et la Whitehall II	216
3.4.	Conclusion	219

Chapitre 4

Traitement du changement séquentiel des outils de mesure dans les cohortes : application aux habitudes alimentaires collectées par fréquentiels alimentaires dans 3C

4.1.	Résumé de l'Article 3 : « Modélisation des trajectoires de facteurs de risque lorsque les outils de mesure évoluent séquentiellement au cours du suivi dans les cohortes : application aux habitudes alimentaires dans la démence prodromique »	224
4.2.	Article	226
4.3.	Compléments d'informations de l'article	255
4.4.	Résultats complémentaires	264
4.5.	Éléments complémentaires de discussion	268
4.6.	Conclusion	271

Chapitre 5

Modélisation conjointe de l'histoire d'exposition variant dans le temps et d'un marqueur répété : identification des fenêtres critiques d'exposition

5.1.	Approche de modélisation	276
5.1.1.	Spécification du modèle conjoint	277

5.1.2.	Spécification des poids approximés par splines	279
5.1.3.	Estimation du modèle en deux étapes	280
5.1.4.	Variabilité dans les estimations	282
5.2.	Etude de simulation	283
5.2.1.	Schéma de génération	283
5.2.2.	Différents scenarii pour les trajectoires d'effets	285
5.2.3.	Modèles d'estimation	287
5.2.4.	Résultats des simulations	288
5.2.5.	Conclusion	295
5.3.	Application dans la NHS	295
5.3.1.	Echantillon d'étude	295
5.3.2.	Description de l'échantillon	296
5.3.3.	Modélisation	297
5.3.4.	Résultats	298
5.4.	Conclusion générale	299

Chapitre 6

Discussion générale

6.1.	Discussion épidémiologique	303
6.1.1.	Pouvons-nous parler de causalité ?	303
6.1.2.	Essai et causalité ? Pas si simple	305
6.2.	Discussion méthodologique	306
6.2.1.	Trajectoires de facteurs de risque : quel seuil recommander ?	306
6.2.2.	Trajectoires d'effets	307
6.2.3.	Un facteur après l'autre	308
6.2.4.	Diffusion des méthodes statistiques	308
6.3.	Défis de santé publique pour le futur	309
6.4.	Conclusion générale	310
	Références bibliographiques	317
	Annexes	343

Liste des figures

Figure i.1. Modèle hypothétique de l'évolution séquentielle des biomarqueurs dans la cascade pathologique de la maladie d'Alzheimer _____	25
Figure i.2. Trajectoires théoriques de la consommation hebdomadaire moyenne d'un aliment supposé protecteur _____	28
Figure 1.1. Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer _____	40
Figure 1.2. Modèle hypothétique de l'évolution séquentielle des biomarqueurs dans la cascade pathologique de la maladie d'Alzheimer _____	44
Figure 1.3. Schémas de la forme caractéristique d'un neurone et de la répartition dans le cerveau de la matière grise et de la matière blanche _____	48
Figure 1.4. Coupes coronales d'un cerveau sain et d'un cerveau Alzheimer à un stade léger _____	49
Figure 1.5. Lésions histopathologiques de la maladie d'Alzheimer et mécanismes de la tauopathie et de la formation des plaques amyloïdes _____	51
Figure 1.6. Distribution topographique des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires _____	53
Figure 1.7. Augmentation du nombre de personnes atteintes de démence dans les pays à revenu élevé et à revenu faible ou intermédiaire _____	57
Figure 1.8. Facteurs protecteurs et facteurs de risque modifiables de la démence et de maladie d'Alzheimer tout au long du parcours de vie _____	62
Figure 1.9. Pyramide du régime Méditerranéen _____	70
Figure 1.10. Trois modèles théoriques sous-tendant l'épidémiologie vie-entière _____	73
Figure 2.1. Schéma résumé du modèle linéaire mixte à processus latent univarié _____	92
Figure 2.2. Schéma résumé du modèle linéaire mixte à processus latent multivarié _____	95

Figure 2.3. Exemple de graphes représentant les résidus spécifiques aux sujets et les résidus marginaux _____	97
Figure 2.4. Exemple de graphes représentant des observations et prédictions moyennes pondérées marginales ou spécifiques aux sujets _____	97
Figure 2.5. Exemple fictif d'échantillonnage en densité d'incidence _____	100
Figure 2.6. Exemple fictif d'échantillonnage selon la distribution des pentes individuelles estimées de déclin cognitif _____	101
Figure 2.7. Trajectoires moyennes prédites fictives du marqueur d'intérêt chez les cas et chez les témoins _____	104
Figure 2.8. Représentation graphique des deux fonctions de pondération pour pondérer l'exposition passée aux benzodiazépines sur le risque de blessures liées aux chutes _____	112
Figure 2.9. Représentations fictives de trajectoires d'effets lorsque l'exposition et l'évènement son concomitants ou non concomitants _____	116
Figure 2.10. Représentation des différents types de mesures globales de consommation identifiées au cours du suivi _____	126
Figure 2.11. Graphes associés aux modèles linéaires mixtes à processus latent pour données longitudinales multivariées pour chaque famille d'aliments considérée _____	126
Figure 2.12. Données longitudinales de la cohorte des Trois Cités et de la Nurses' Health Study utilisées dans le cadre du projet de thèse _____	134
Figure 3.1. Trajectoires d'indice de masse corporelle obtenues dans la Nurses' Health Study et dans la cohorte des Trois-Cités _____	215
Figure 3.2. Trajectoires d'activité physique totale et de basse intensité dans la Whitehall II et dans la NHS _____	218
Figure 3.3. Trajectoires de scores d'adhérence au régime Alternante Healthy Eating Index dans la Whitehall II et du régime alternatif du régime Méditerranéen dans la Nurses's Health Study _____	219
Figure 4.1. Transformations prédites linéaires, à splines ou à seuils qui lient	

chaque sous-questionnaire ayant moins de 10 niveaux au processus latent sous-jacent _____ 268

Figure 5.1. Représentations théoriques des mesures répétées d'exposition et du marqueur considérées dans notre approche pour représenter les trajectoires d'effets _____ 276

Figure 5.2. Trajectoires d'effets constants de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt selon le scénario 1 _____ 286

Figure 5.3. Formules et trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt selon le scénario 2 _____ 286

Figure 5.4. Formules et trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt selon le scénario 3 _____ 287

Figure 5.5. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt pour le Scénario 1 _____ 289

Figure 5.6. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt pour le Scénario 2 _____ 291

Figure 5.7. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur d'intérêt pour le Scénario 3 _____ 293

Figure 5.8. Données longitudinales non-concomitantes de corpulence et de performances cognitives dans la cohorte Nurses' Health Study _____ 296

Figure 5.9. Trajectoires d'effets de l'histoire de l'indice de masse corporelle sur le niveau initial et la pente du score Telephone Interview for Cognitive Status dans la Nurses' Health Study _____ 298

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Caractéristiques principales des différentes étiologies du syndrome démentiel	37
Tableau 2.1. Mesure d'exposition en un temps donné ou indices cumulés d'exposition	107
Tableau 2.2. Items alimentaires disponibles pour chaque famille d'aliments d'intérêt à chaque visite de suivi à partir des cinq fréquentiels alimentaires répétés	123
Tableau 2.3. Recodage des données qualitatives initiales des fréquentiels alimentaires	124
Tableau 2.4. Recodage des données qualitatives initiales des fréquentiels alimentaires	124
Tableau 3.1. Description de caractéristiques spécifiques au diagnostic de démence des 785 cas de l'échantillon cas-témoins	166
Tableau 4.1. Description de caractéristiques spécifiques au diagnostic de démence des 205 cas de l'échantillon cas-témoins	264
Tableau 5.1. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 1	290
Tableau 5.2. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 2	292
Tableau 5.3. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 3	294

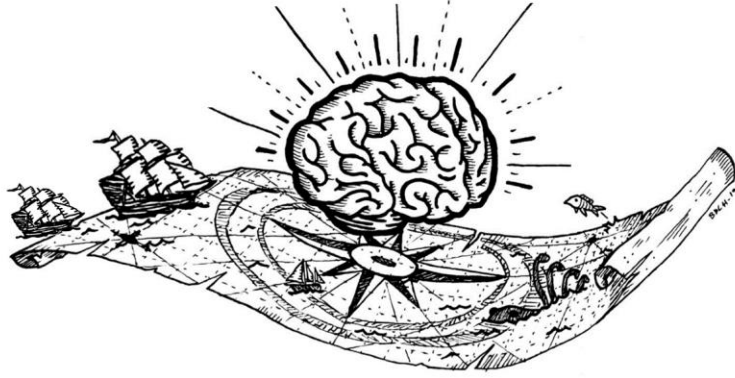
Liste des annexes

Annexe 1. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-IV-TR _____	337
Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-V _____	338
Annexe 3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA, 1984 ____	339
Annexe 4. Article de thèse « Profils nutritionnels et métaboliques dans l'histoire naturelle de la démence : perspectives récentes des systèmes biologie et de l'épidémiologie vie entière » _____	340
Annexe 5. Fréquentiel alimentaire au premier suivi de l'étude des Trois Cités _____	354
Annexe 6. Fréquentiel alimentaire au deuxième suivi de l'étude des Trois Cités _____	364
Annexe 7. Fréquentiel alimentaire au troisième suivi de l'étude des Trois Cités _____	370
Annexe 8. Fréquentiel alimentaire au quatrième suivi de l'étude des Trois Cités _____	376
Annexe 9. Fréquentiel alimentaire au cinquième suivi de l'étude des Trois Cités _____	379
Annexe 10. Telephone Interview for Cognitive Status _____	380
Annexe 11. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study en 1984 _____	381
Annexe 12. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study en 1986 _____	384
Annexe 13. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study en 1992 _____	388
Annexe 14. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study en 1994 _____	392
Annexe 15. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study en 1998 _____	396
Annexe 16. Questionnaires d'activité physique de la Nurses' Health Study en 1986-00 ____	400

Abréviations

3C	Trois Cités
Aβ	amyloïde-béta
ADN	acide désoxyribonucléique
AGPIs	acides gras polyinsaturés
AHEI	<i>alternante healthy eating index</i>
AIC	<i>akaike information criterion</i>
AICd	<i>akaike information criterion for discrete data</i>
A-MeDi	régime Méditerranéen alternatif
APA	<i>american psychiatric association</i>
APP	<i>amyloïde protein precursor</i>
AVQ	activités de la vie quotidienne
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BVRT	<i>benton visual retention test</i>
CAIDE	<i>cardiovascular risk factors, aging, and dementia</i>
CERAD	<i>consortium to establish a registry for alzheimer's disease</i>
CT	cholestérol total
CCPPRB	comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale
CES-D	<i>center for epidemiologic studies – depression</i>
CDR	<i>clinical dementia rating scale</i>
CIE	<i>cumulative index of exposure</i>
Cm	centimètres
DASH	<i>dietary approaches to stop hypertension</i>
DNF	dégénérescences neurofibrillaires
DHA	docosahexaénoïque
DSM	<i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
EM	espérance maximisée
EPA	eicosapentaénoïque
EuroCoDe	<i>european collaboration on dementia</i>
Eurodem	<i>european community concerted action on the epidemiology and prevention of dementia</i>
FFQ	questionnaire de fréquence alimentaire
GWAS	<i>genome-wide association study</i>
HTA	hypertension artérielle
HDL	cholestérol HDL (High density lipoprotein)
LDL	cholestérol LDL (Low density lipoprotein)

IC	intervalle de confiance
Insee	institut national de la statistique et des études économiques
IMC	indice de masse corporelle
IRM	imagerie à résonance magnétique
IST	<i>isaacs' set test</i>
Kg	kilogramme
LCR	liquide céphalorachidien
M²	mètre au carré
MA	maladie d'Alzheimer
MCCL	modèle conjoint à classes latentes
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MeDi	régime méditerranéen
MET	<i>metabolic equivalent of task</i>
MICE	<i>multiple imputation by chained equations</i>
MIND	<i>mediterranean-dash intervention for neurodegenerative delay</i>
MMSE	<i>mini mental state of examination</i>
Mmol	millimole
n-3	oméga-3
NIA-AA	<i>national institute of aging et l'Alzheimer's association</i>
NIH	<i>national institutes of health</i>
NINCDS-ADRDA	<i>national institute of neurological and communicative disorders and stroke et l'Alzheimer's disease and related disorders association</i>
OMS	organisation mondiale de la santé
ONU	organisation des nations unies
TEP	tomographie par émissions de positrons
TICS	<i>telephone interview cognitive status</i>
TMT-A	<i>trail making test part A</i>
TMT-B	<i>trail making test part B</i>
PAQUID	personnes âgées QUID
PNNS	programme national nutrition santé
SPCD	symptômes psychologiques et comportementaux des démences
SU.VI.MAX	supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants
TAD	tensions artérielles systolique
TAD	tensions artérielles diastolique
TCL	trouble cognitif léger
UNESCO	organisation des nations unies pour l'éducation, la science et la culture
WCIE	<i>weighted cumulative index of exposure</i>
WHO ATC	<i>world health organization anatomical therapeutic chemical classification system</i>



(Illustration de Boris de la Higuera, un ami)

Extrait de *Le Roi Lear* de *William Shakespeare*

Acte IV, Scène VII

Une tente dans le camp français. Au fond de la scène, LEAR est sur un lit, endormi ; un MÉDECIN, un GENTILHOMME et des serviteurs sont auprès de lui. Musique. Entrent CORDÉLIA et KENT

[...]

LE MÉDECIN. — Il est à peine éveillé ; laissons-le seul un moment.

(Ils s'écartent du lit.)

LEAR. — Où ai-je été ? Où suis-je ? Le beau jour !... Je suis étrangement abusé... Moi, je mourrais de pitié à voir un autre ainsi... Je ne sais que dire... Je ne jurerais pas que ce soient-là mes mains... Voyons : je sens cette épingle me piquer. Que je voudrais être sûr de mon état !

CORDÉLIA. — Oh ! Regardez-moi, sire, et étendez vos mains sur moi pour me bénir...

(Lear veut se mettre à genoux devant elle. Elle le retient.)

— Non, sire, ce n'est pas, à vous de vous agenouiller.

LEAR. — Grâce ! ne vous moquez pas de moi ! Je suis un pauvre vieux radoteur de quatre-vingts ans et au delà... pas une heure de plus ni de moins. Et, à parler franchement, je crains de n'être pas dans ma parfaite raison... Il me semble que je dois vous connaître et connaître cet homme. Pourtant, je suis dans le doute ; car j'ignore absolument quel est ce lieu ; et tous mes efforts de mémoire ne peuvent me rappeler ce costume ; je ne sais même pas où l'ai logé la nuit dernière... Ne riez pas de moi ; car, aussi vrai que je suis homme, je crois que cette dame est mon enfant Cordélia.

CORDÉLIA. — Oui, je la suis, je la suis.

Introduction et objectif général

Les améliorations des conditions de vie et la succession de progrès médicaux majeurs du XX^{ème} siècle se traduisent aujourd'hui par un allongement exceptionnel de l'espérance de vie à la naissance et par un vieillissement global des populations. En 2017, on compte 962 millions de personnes âgées de plus de 60 ans à travers le monde, soit 13% de la population mondiale. D'autre part, si les taux de prévalence par âge restent stables au cours du temps, il est attendu que ce chiffre atteigne 2 milliards à l'horizon 2050 en raison notamment des générations de baby-boomers nées entre 1946 et 1964 qui sont aujourd'hui en âge de prendre leur retraite (1). Ce phénomène démographique mène inéluctablement à l'accroissement des pathologies associées au vieillissement telle que la démence (2).

Le syndrome démentiel touche principalement la personne âgée de plus de 65 ans et parmi les différentes formes étiologiques de démence identifiées à ce jour, c'est la maladie d'Alzheimer (MA) qui est diagnostiquée dans 60 à 70% des cas (3). En 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 47 millions le nombre de personnes affectées de démence dans le monde et chaque année 10 millions de nouveaux cas seraient diagnostiqués, soit un diagnostic toutes les trois secondes (3). La même année, le coût sociétal global de cette maladie a été estimé à 818 milliards de dollars (733 milliards d'euros), soit 1,1% du produit intérieur brut mondial (4). Ces coûts comprennent les coûts directs des soins médicaux (c.-à-d. traitement de la démence dans les soins primaires et secondaires), les coûts directs des soins sociaux (c.-à-d. professionnels des soins communautaires et foyers résidentiels) et les coûts des soins informels (c.-à-d. soins non rémunérés par la famille et autres). Si l'incidence et la durée de la maladie restent stables, alors, compte tenu du vieillissement des populations, le nombre de cas devrait tripler à l'horizon 2050 et ce sont les pays à revenu faible ou intermédiaire qui abriteront le plus grand nombre de cas (5).

Bien que le risque de MA augmente fortement avec l'âge, avec une prévalence de 0.6% entre 65 et 69 ans et de 22.2% après 90 ans (6), ce n'est pas une composante normale du vieillissement. La simple existence d'individus âgés de plus de 110 ans cognitivement sains en témoigne (7,8). En effet, le vieillissement cérébral n'est responsable que d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ou d'un déficit d'attention partagée, sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne (9). Dans la MA, les lésions neuropathologiques responsables de la mort prématurée des neurones, principalement les plaques extracellulaires de protéine bêta-amyloïde ($A\beta$) et des dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires de protéine Tau, s'accumulent pendant des dizaines d'années, bien avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques (ex. troubles de la mémoire et fonctionnel) (10,11) (Figure i.1). Ainsi, le diagnostic ne représente qu'un évènement ponctuel et tardif dans l'histoire naturelle de la maladie qui se manifeste par un continuum d'accumulation de lésions et par l'évolution progressive de symptômes : une dégradation de la mémoire puis de l'orientation dans l'espace et dans le temps et finalement la perturbation des fonctions exécutives qui mènent à terme à une perte d'autonomie totale et au décès. En France, la démence représente la quatrième cause de décès dans la population générale et la première cause de perte d'autonomie sévère chez la personne âgée, environ trois quarts des personnes âgées institutionnalisées étant démentes (12). Ces chiffres sont assez alarmants car bien que la MA ait été identifiée il y a plus de cent ans par le psychiatre et le neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer (13), aucun traitement, pharmacologique ou non, n'est à ce jour capable de prévenir, guérir ou même ralentir efficacement sa progression. L'efficacité des traitements symptomatiques substitutifs disponibles actuellement (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [donépézil, galantamine, rivastigmine] et mémantine) reste modérée (14). Dans ce contexte, la démence constitue un enjeu de santé publique absolument considérable qu'il devient urgent de comprendre, de prévenir et de diagnostiquer précocement dès que des traitements seront disponibles (3).

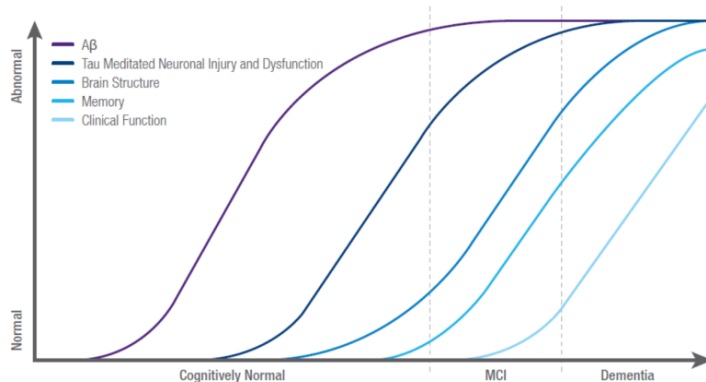


Figure i.1. Modèle hypothétique de l'évolution séquentielle des biomarqueurs dans la cascade pathologique de la maladie d'Alzheimer. Tiré de Jack et coll. *Lancet* 2010 (11).

Face à ce processus pathologique au long cours et en l'absence de traitement efficace, la prévention précoce devient une stratégie de choix, tant pour réduire l'incidence de la maladie que pour ralentir sa progression (15). En effet, la démence est une maladie multifactorielle avec certes des facteurs de risque non modifiables, principalement l'âge et une vingtaine de gènes connus de susceptibilité pour l'Alzheimer (16), mais aussi des facteurs de risque modifiables sur lesquels il est possible d'agir précocement pour limiter le fardeau de la maladie. Parmi eux, la santé cardiométabolique (ex. hypertension artérielle, obésité, diabète et dyslipidémie) et le mode de vie (ex. habitudes alimentaires, activité physique) qui lui est étroitement associé, pourraient représenter le cœur d'une stratégie de prévention efficace (5,17). Par exemple, des études observationnelles ont montré que l'adhérence à un régime alimentaire sain, tel que le régime Méditerranéen (MeDi), modulait les facteurs de risque vasculaires associés aux altérations précoces de la structure et du métabolisme du cerveau (18,19), diminuerait le risque de déclin cognitif et de démence en contribuant à la préservation de la structure cognitive (20) et jouerait un rôle important sur les biomarqueurs de la MA tel que les niveaux de bêta-amyloïde dans le liquide cébrospinal (21). De plus, l'alimentation joue un rôle important dans la survenue de dysfonctionnements cardiométaboliques tels que l'obésité, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires qui sont à leur tour tous associés au risque de survenue de démence et de MA (22–27).

Comme la neuropathologie de la maladie évolue sur des années en amont du diagnostic, considérer une approche « vie entière » pour la prévention est indispensable. En effet, il existe probablement des périodes de vie au cours desquelles les facteurs de risque ou de prévention influencent de façon plus ou moins importante le risque d'apparition de la maladie. A ce jour, les facteurs modifiables à cibler et les fenêtres d'exposition à prioriser restent partiellement élucidés. Une des raisons principales est que les relations entre ces expositions et le vieillissement cérébral sont complexes et semblent dépendre de l'âge. Par exemple, favoriser précocement (ex. dès la quarantaine) l'adhérence à un régime de qualité, la pratique d'une activité physique régulière et le contrôle de facteurs cardiométaboliques pourrait constituer une composante importante pour réduire le risque d'apparition de la démence chez la personne âgée (17,23,25,28,29). A des âges plus avancés, des changements physiologiques, psychosociaux et comportementaux accompagnent naturellement le vieillissement. Par exemple, la perte de l'appétit et du goût peut entraîner une diminution générale des apports alimentaires et une perte de poids (30,31) qui, si elle était prise en charge, permettrait de rendre les populations âgées moins vulnérables et retarder potentiellement l'apparition de la maladie. En effet, en plus des mécanismes associés au vieillissement général, il est suggéré que la physiologie et les comportements peuvent être modifiés des années avant le diagnostic de démence. Les changements neuropathologiques qui sous-tendent le vieillissement cognitif commencent des décennies avant l'apparition de la démence (11), avec une évolution progressive des déficits cognitifs (32), des altérations des activités de la vie quotidienne (33) et une perte des fonctions olfactives et du goût (34), pouvant entraîner une diminution des activités physiques, des apports alimentaires et une perte de poids. Ainsi, la relation épidémiologique entre les facteurs d'exposition et le risque de démence peut être due à une relation biologique causale (c.-à-d. le facteur X améliore le paramètre biologique Y ce qui conduit à une diminution des symptômes cognitifs), mais aussi à un phénomène de causalité inverse (c.-à-d. la maladie modifie le facteur X). L'évolution des expositions dans les années qui précèdent la démence sont donc hautement dynamiques et l'analyse longitudinale des données de cohortes en population générale est le seul moyen d'étudier la temporalité des associations dynamiques entre les facteurs de risque vie-entière et le développement de la pathologie.

Jusqu'alors, les études se sont le plus souvent intéressées aux associations entre expositions et démence en ne regardant au mieux que deux points. Il serait pourtant d'une aide précieuse de pouvoir obtenir des fenêtres temporelles plus larges qui permettent de visualiser de façon plus précise l'évolution des processus, de pouvoir déterminer des changements de comportements et de définir des périodes de temps clés dans l'évolution de la maladie. Cela peut être réalisé en modélisant les trajectoires de facteurs de risque à partir de données répétées dans les études de cohorte. Ce type d'approche par trajectoires a déjà été appliqué, notamment dans la cohorte bordelaise Personnes Agées QUID (PAQUID) pour étudier un processus étroitement lié à la démence, le déclin cognitif (32,35). Il a alors été possible de visualiser chez des pré-déments que le déclin cognitif débutait des dizaines d'années avant le diagnostic de démence et dans quelle mesure ce déclin s'accroissait au fil du temps. Une telle approche pourrait être très pertinente également pour l'analyse des facteurs d'exposition en comparant leurs dynamiques entre des sujets qui développent une démence au cours du suivi et des sujets contrôles. Cela permettrait ainsi de renseigner si l'évolution du facteur de risque d'intérêt (ex. la consommation hebdomadaire d'un aliment protecteur) chez les futurs déments est compatible avec une relation causale (Figure i.2, panel A), une relation de causalité inverse (Figure i.2, panel B), les deux (Figure i.2, panel C) ou aucune association (Figure i.2, panel D). De telles trajectoires nécessitent un temps long d'observation des sujets et le recueil de données cognitives et de mode de vie, parfois difficiles à assembler. Ceci explique en partie le fait que très peu de travaux ont à ce jour investigué cette thématique (36,29,37).

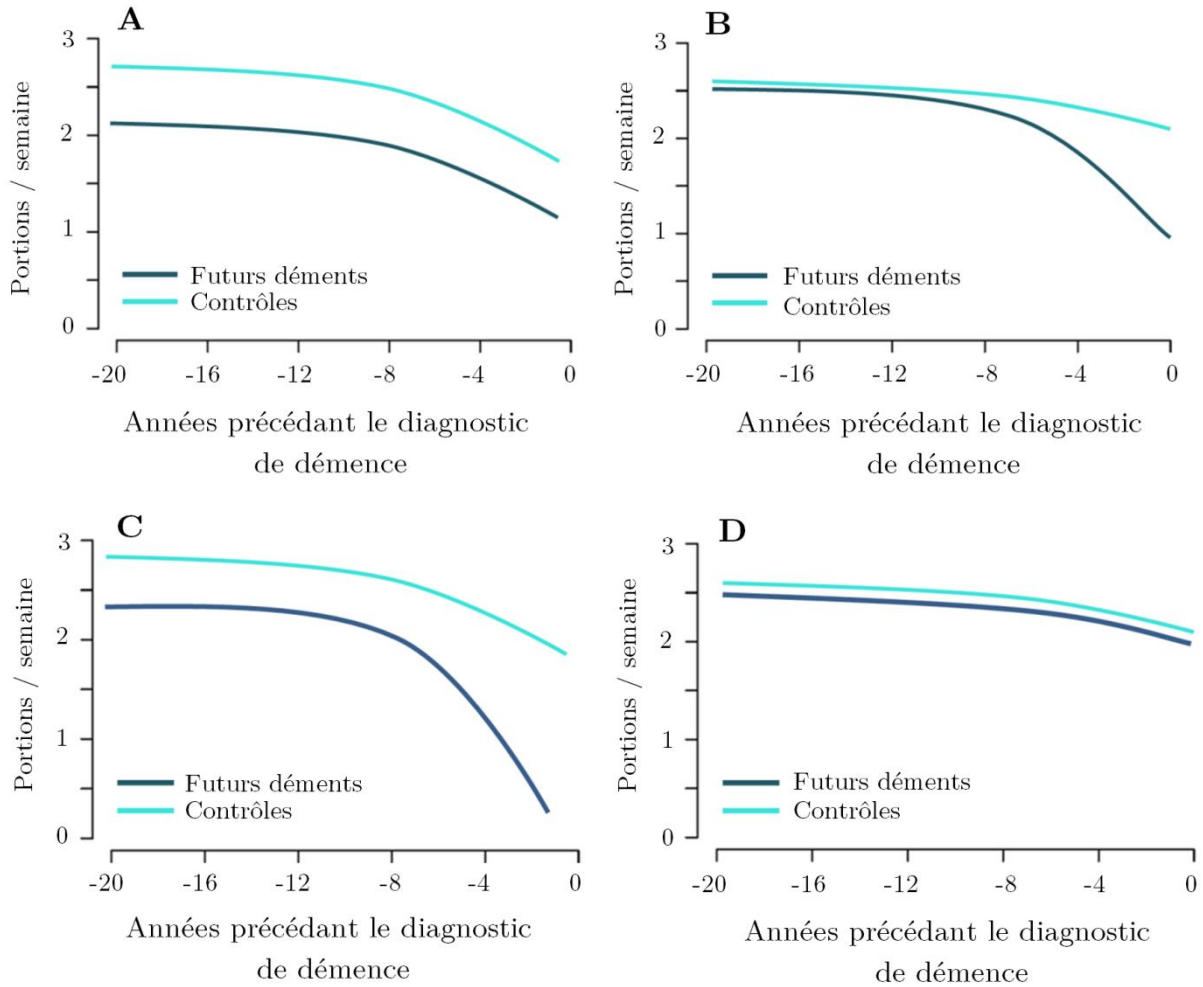


Figure i.2. Trajectoires théoriques de la consommation hebdomadaire moyenne d'un aliment supposé protecteur chez un groupe de futurs déments et un groupe contrôle appariés dans les vingt années précédant le diagnostic des cas (année 0) ; **(A)** sous l'hypothèse d'une relation causale (écart statistiquement significatif et constant tout au long du suivi) ; **(B)** sous l'hypothèse d'une relation de causalité inverse (écart significatif et grandissant à l'approche du diagnostic) ; **(C)** sous l'hypothèse de relations à la fois dans le sens causal et en causalité inverse (combinaison de (A) et de (B)) ; **(D)** sous l'hypothèse d'une association nulle (pas d'écart significatif entre les deux groupes).

La modélisation des trajectoires des facteurs de risque nécessite l'application de modèles adaptés au caractère répété des données, comme ceux issus de la théorie des modèles mixtes. Or, le modèle mixte standard s'applique uniquement lorsque les mesures répétées au cours du temps ont été collectées de façon identique au cours du suivi. Pourtant, il n'est pas rare que les outils de mesure évoluent au cours du suivi dans les cohortes, suite à l'émergence de

nouvelles hypothèses par exemple. Si tel est le cas, alors la modélisation longitudinale directe est totalement exclue. Face à cela, les études se contentent souvent de mesures d'exposition résumées (ex. moyenne sur une fenêtre d'exposition), ignorant ainsi les trajectoires potentiellement non-linéaires des facteurs d'exposition et mettant de côté la grande richesse que peuvent offrir les données longitudinales.

Par ailleurs, bien que l'analyse de trajectoires soit un premier pas essentiel dans la compréhension des relations entre exposition au long cours et la survenue de la maladie, elle ne permet pas de quantifier l'effet temporel d'une exposition prolongée au facteur de risque sur l'apparition de la maladie ou sur l'évolution d'un marqueur résumé de la pathologie. Pourtant, quantifier un tel effet temporel constituerait un moyen d'identifier des périodes clés d'intervention. Pour étudier l'effet de l'histoire d'une exposition dépendante du temps sur un marqueur d'intérêt, il a été proposé d'inclure dans les modèles de régression une variable explicative résumée de l'exposition, par un indice cumulé d'exposition possiblement pondéré (38–43). Ces résumés ont été particulièrement utilisés pour étudier l'effet d'une exposition environnementale ou professionnelle de longue durée sur la survenue d'un événement de santé binaire. Par exemple, il a été montré dans une étude cas-témoins que l'intensité de l'exposition à l'amiante était plus fortement associée au risque de cancer du poumons lorsque l'exposition durait pendant de nombreuses années, depuis plus de 40 ans avant le diagnostic, comparée aux expositions récentes (43). Toutefois, ce type d'indices cumulés d'exposition ne s'applique pas à toutes les situations pratiques, comme nous le verrons dans la suite de cette thèse. Il ne traite pas le cas d'une exposition mesurée de façon intermittente et bruitée, comme les expositions de mode de vie, ni un événement d'intérêt longitudinal, tel que le déclin cognitif.

L'objectif principal de cette thèse consiste à étudier les trajectoires et les effets cumulés de facteurs cardiométaboliques et de mode de vie en phase préclinique (depuis l'âge adulte) et prodromale (chez le sujet âgé) de la démence et du vieillissement cérébral afin d'identifier des fenêtres temporelles clés pour l'effet de ces facteurs. Pour cela, des méthodes statistiques adaptées et innovantes ont été utilisées pour modéliser les trajectoires au cours du temps et évaluer leur association dynamique avec le vieillissement cérébral. La perspective ultime de

ce projet de thèse consiste à améliorer l'élaboration de programmes de prévention primaire et secondaire dans la MA et les maladies apparentées.

Chapitre 1

Etat des connaissances épidémiologiques

Sommaire

1.1. Historique de la démence	41
1.2. Critères diagnostiques du syndrome démentiel	43
1.3. Etiologies principales de la démence	44
1.4. La maladie d'Alzheimer	47
1.4.1. Critères diagnostiques de la MA	47
1.4.2. Diagnostic du trouble cognitif léger	50
1.4.3. Diagnostic de la MA préclinique	51
1.4.4. Signes anatomopathologiques	55
1.4.5. Topographie stéréotypée des lésions	60
1.4.6. Critères anatomopathologiques	61
1.4.7. Un modèle physiopathologique vie entière	62
1.5. Epidémiologie de la démence	63
1.5.1. Prévalence et incidence de démence, dans le monde et en France	64
1.5.2. Facteurs de risque non modifiables	66
1.5.3. Facteurs de risque et de protection modifiables, vie entière	68
1.5.4. Mécanismes potentiels liant les facteurs cardiométaboliques à la santé cérébrale	71
1.5.5. Mécanismes potentiels liant le mode de vie à la santé cérébrale	74
1.5.6. Effets de long terme et effets cumulés des facteurs d'exposition	79
1.5.7. Etudes épidémiologiques prospectives d'observation : évaluation des facteurs depuis la quarantaine et risque de déclin cognitif ou de démence	82
1.6. Spécificités méthodologiques de l'étude de facteurs de risque dépendants du temps dans les études épidémiologiques de la démence	90
1.6.1. Données répétées dans les cohortes et données manquantes	90
1.6.2. Evolution des outils de mesure	91
1.6.3. Profils de trajectoires et risque de démence	91
1.6.4. Quantification de l'association dépendante du temps	93
1.7. Objectif du travail de thèse et plan du mémoire	94

1.1. Historique de la démence

La démence n'est pas une maladie émergente et de nombreux récits historiques en témoignent. Par exemple, le personnage éponyme de la tragédie *Le Roi Lear* (1605) de William Shakespeare, était vraisemblablement en phase prodromique de la démence sénile (44). Le mot démence est issu du latin *de-mens*, qui désignait littéralement celles et ceux qui étaient empreints de folie. Depuis l'Antiquité, les malades sont soignés pour différents maux mais les soins apportés n'avaient alors rien de scientifique (45). Il faudra attendre le XVIII^{ème} siècle, l'époque de la psychiatrie naissante, pour que Philippe Pinel (1745-1826), savant et médecin français, présente une distinction entre la démence et l'idiotisme. Sa définition met en avant la destruction des facultés morales, de la perception et des capacités affectives. C'est son élève, Jean-Étienne Esquirol (1772-1840) qui, en 1838, donne une définition rigoureuse en décrivant la démence comme une maladie chronique, progressive et incurable distinguée des psychoses fonctionnelles :

« L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère »

Cette définition est le point de départ des efforts de classifications nosologiques, étiologiques et physiopathologiques du syndrome démentiel (46).

A la fin du XIX^{ème} siècle, les gouvernements du monde entier admettent que la collecte d'informations épidémiologiques est trop hétérogène pour que ces dernières soient rendues fiables et utilisables. En 1893, Jacques Bertillon (1851-1922), chef du service des travaux statistiques de la ville de Paris, propose lors du congrès de l'Institut international de statistique à Chicago une classification des causes de décès homogène et comparable à travers le monde – elle n'abordait pas encore la question des troubles psychiques, tels que la démence (47). Acceptée, elle devra cependant faire l'objet d'une révision tous les dix ans.

Au même moment, le cas princeps de démence est cliniquement identifié par Aloïs Alzheimer (1864-1915). En 1906, lors de la 37^{ème} conférence des psychiatres à Tübingen, ce neuropathologiste allemand présente pour la première fois « une maladie particulière du

cortex cérébral ». Sa patiente Auguste Deter (1850-1906) souffrait de troubles de la mémoire, du langage et d'autres troubles psychologiques avant de sombrer dans une démence profonde et décéder à l'âge de 56 ans. A l'autopsie, le cerveau de la patiente présentait deux types d'anomalies du tissu cérébral jusqu'alors inconnues, à savoir les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire (13). Cette forme de maladie a été longtemps apparentée à une affection rare du sujet jeune, la démence présénile. Il faudra attendre les années 1970-1990 pour que (i) le déficit cholinergique central de la maladie d'Alzheimer soit identifié, (ii) la démence vasculaire soit individualisée, et que (iii) les démences préséniles (<65 ans) et séniles (>65 ans) soient regroupées selon qu'elles soient de forme héréditaire (à forte transmission familiale) ou sporadique (ces étiologies sont détaillées en section 1.3.).

Au sortir de la seconde guerre mondiale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est fondée afin d'appliquer le Droit de la Santé dans les pays membres de l'Organisation des nations unies (ONU). En 1948, une commission d'experts de l'OMS réalise la sixième révision de la classification de Bertillon qui cesse de répertorier uniquement les causes de décès mais s'intéresse de façon plus globale à la morbidité et comprend désormais un chapitre dédié aux troubles mentaux (psychoses, troubles psychonévrotiques et troubles du caractère et du comportement) (48). Cette classification est considérée comme insuffisante par le comité de l'American psychiatric association (APA) qui, quatre ans plus tard, publie la première édition du Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-I) contenant un lexique descriptif des catégories diagnostiques, dont celle de la démence, et permet, pour la première fois, une utilisation en pratique clinique. Cette homogénéisation des orientations diagnostiques facilite et fiabilise les diagnostics pour les psychiatres et les chercheurs (48).

1.2. Critères diagnostiques du syndrome démentiel

Les critères diagnostiques du syndrome démentiel les plus classiquement utilisés sont ceux de la quatrième édition révisée du DSM (DSM-IV-TR) publiée en 2000 (Annexe 1) (49). Ces critères définissent la démence par (i) des troubles de la mémoire (critère A1, Annexe 1) et (ii) l'altération d'au moins une des quatre fonctions cognitives suivantes (critères A2, Annexe 1):

- **aphasie** (détérioration du langage, discours vague, circonlocutions),
- **apraxie** (manipulation d'objets difficile malgré des capacités motrices, des fonctions sensorielles et une compréhension des consignes intactes),
- **agnosie** (reconnaissance ou identification d'objets impossible malgré des fonctions sensitives et sensorielles intactes),
- **fonctions exécutives** (raisonnement, planification, organisation).

Leur altération doit (iii) avoir évolué depuis au moins six mois et (iv) être suffisamment sévère pour mener à une dégradation significative de l'aptitude d'une personne à réaliser ses activités quotidiennes (critères B, Annexe 1).

La cinquième et dernière version récente du DSM, publiée en 2013, a remplacé le terme démence par « trouble neurocognitif majeur » (Annexe 2) (50). En effet, le terme démence est empreint de croyances culturelles stigmatisantes qui peuvent amener à éviter le diagnostic (51). De plus, ces nouveaux critères reconnaissent un degré intermédiaire entre le statut cognitif normal et le trouble neurocognitif majeur, le « trouble neurocognitif mineur », qui se caractérise par des altérations cognitives légères à modérées sans retentissement sur la vie quotidienne (Annexe 2). Dans l'ensemble, ces nouveaux critères diagnostiques visent à faciliter le dépistage précoce des personnes à risque de démence qui pourraient bénéficier d'interventions préventives visant à retarder ou à éviter l'apparition d'un trouble cognitif grave et invalidant. Dans cette thèse, les données de diagnostic disponibles ont été obtenues à partir des critères DSM-IV-TR uniquement. Ainsi, seuls ces critères seront spécifiés par la suite.

Lorsque le clinicien identifie un syndrome démentiel, il procède ensuite à une recherche logique de la forme étiologique de démence la plus probable. Cette démarche en deux temps nécessite l'utilisation d'outils diagnostiques de différentes natures (c.-à-d. biologie, imagerie, neuropsychologie).

1.3. Etiologies principales de la démence

La démence est un terme générique qui rassemble plusieurs syndromes partageant un tableau symptomatique commun mais qui se distinguent de par leur étiologie propre. Classiquement, on distingue les démences d'origine neurodégénérative, causées par une détérioration progressive des cellules nerveuses, et les démences d'origine non-dégénérative, principalement la démence vasculaire induite par des accidents vasculaires cérébraux répétés et qui évolue en paliers. Sur l'ensemble des cas de démence, Prince et coll. (52) ont proposé en 2009 une classification où la maladie d'Alzheimer (MA) représente la majorité des cas (50 à 75%), suivie des maladies apparentées à Alzheimer : la démence vasculaire (20 à 30%), la démence à corps de Lewy (<5%) et enfin plusieurs autres maladies qui mènent à une démence lobaire frontotemporale (5 à 10%). Le Tableau 1.1 présente les symptômes, les évolutions et les lésions cérébrales caractéristiques de la MA et des maladies apparentées. Il est à noter qu'il existe deux formes de MA : la forme sporadique d'apparition tardive (>65 ans) et la forme familiale d'apparition précoce (pour la majorité <50 ans) mais qui est beaucoup plus rare (<1% des cas Alzheimer) (53). La forme familiale, est une forme héréditaire à transmission autosomique dominante qui résulte de mutations génétiques (chromosome 1, 14, 21 (54)) qui génèrent une accumulation anormale de plaques amyloïdes dans le cerveau (55). La forme sporadique quant à elle (qui sera celle étudiée dans cette thèse), a une étiologie multifactorielle qui résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Tableau 1.1. Caractéristiques principales des différentes étiologies du syndrome démentiel. Tiré de Prince et coll. *Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2009* (52).

DEMENCE	Prévalence globale	Age au diagnostic	Symptômes dans leur ordre d'apparition et type d'évolution	Lésions cérébrales caractéristiques
NEURODEGENERATIVE				
Maladie d'Alzheimer (MA)	50 – 75%	≥ 65	Troubles de la mémoire, du langage, des fonctions exécutives, apathie et dépression → Evolution progressive	Dégénérescences neurofibrillaires Plaques amyloïdes
Démence à corps de Lewy	<5%	≥ 65	Fluctuations importantes des fonctions cognitives, hallucinations visuelles, syndrome Parkinsonien → Evolution rapide	Corps de Lewy corticaux (dépôts de protéine alpha-synucléine dans les neurones)
Démences lobaires frontotemporales – Démence frontotemporale – Démence sémantique – Aphasie non fluente progressive	5 – 10%	50 – 60	Modification de la personnalité, de l'humeur suivie de troubles de la mémoire, du langage, désinhibition → Evolution progressive	Pas de pathologie unique – dommages limités aux lobes frontaux et temporaux
NON-DEGENERATIVE				
Démence vasculaire	20 – 30%	≥ 60	Similaire à la MA avec une mémoire moins altérée, fluctuation de l'humeur, fragilité physique → Evolution fluctuante et par paliers	Lésions cérébrales vasculaires (lacunes, micro-saignements, hypersignaux de la substance blanche)

Les fréquences de ces différentes étiologies sont basées essentiellement sur des diagnostics cliniques probabilistes dont l'interprétation doit être réalisée avec précaution. En effet, en l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, les outils utilisés actuellement en pratique clinique n'offrent pas de preuves suffisantes pour poser un diagnostic de certitude. Le diagnostic de certitude de la MA repose uniquement sur la mise en évidence d'une mutation génétique conduisant aux formes familiales de MA, ou bien sur l'analyse anatomopathologique post-mortem du cerveau – l'examen pathologique par biopsie cérébrale étant très risqué. A cet effet, un nombre croissant d'études d'autopsie a mis en évidence que les étiologies mixtes, qui partagent des caractéristiques neurodégénératives et vasculaires, sont en réalité plus courantes que les formes pures. Par exemple, il a été montré que 54% des personnes diagnostiquées MA de leur vivant présentaient en fait une autre pathologie, principalement des signes de maladies vasculaires cérébrales (56). De plus, la prévalence de ces formes mixtes est particulièrement élevée chez les personnes âgées de plus de 80 ans (57,58). Ces démences mixtes, rarement diagnostiquées du vivant du patient, pourraient engager des dommages cérébraux plus importants par rapport aux formes pures.

Un autre enjeu majeur du diagnostic clinique de la démence est le sous-diagnostic. En France, seule la moitié des personnes atteintes de démence serait identifiée (59) et ce sont les personnes les plus âgées qui sont le moins bien diagnostiquées. Par exemple, l'étude des Trois Cités (3C) a montré sur 201 sujets déments à l'inclusion que seuls 19% de ceux âgés de plus de 80 ans avaient été adressés à un spécialiste, contre 55 % chez les 65 et 74 ans (60). Ceci peut s'expliquer à travers le comportement de trois entités : le patient, les proches aidants et le médecin généraliste.

- **Patient** : les premières manifestations de la démence s'accompagnent assez rapidement d'une anosognosie qui désigne le fait de ne pas être conscient de son état (61). Ainsi, les personnes âgées démentes se plaignent peu et c'est pourquoi l'entourage joue souvent un rôle fondamental dans le diagnostic.
- **Aidants** : ce sont les aidants proches qui sont les plus à même de déceler des troubles chez le patient et les amener chez un généraliste ou un spécialiste. Or, la

démence est régulièrement assimilée au vieillissement normal chez la population âgée et seulement 24% des individus de la population générale considèrent les traitements médicamenteux efficaces selon une enquête menée en 2005 sur la MA et les maladies apparentées (62).

- **Médecin généraliste** : leur formation sur la pathologie MA reste insuffisante et ceci n'est pas sans diminuer leur capacité à distinguer l'affection dégénérative des troubles cognitifs liée au vieillissement normal ou à des affections plus générales chez le patient âgé polypathologique. En effet, la maladie partage de nombreux symptômes avec des pathologies qui accompagnent naturellement le vieillissement. De plus, dans un contexte de non réponse thérapeutique efficace et face à un manque de valorisation de la prise en charge des patients, certains praticiens manquent de conviction quant à la nécessité d'une médicalisation du patient qui obligera ce dernier à quitter ses repères et pourrait finalement précipiter le processus démentiel (59).

Dans les sections suivantes, nous nous limitons à la présentation de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer survenant tardivement dans la vie, en général au-delà de 65 ans, et qui représente la grande majorité des cas de démence.

1.4. La maladie d'Alzheimer

1.4.1. Critères diagnostiques de la MA

En pratique clinique, les critères diagnostiques de démence spécifiques à la MA du DSM-IV-TR reposent sur l'identification d'un déficit cognitif à évolution lente et progressive (critère C, Annexe 1) dont les troubles de la mémoire et la perturbation de(s) fonction(s) cognitive(s) (critères A1 et A2, Annexe 1) ne résultent pas d'autres affections du système nerveux central qui entraînent des déficits mnésiques ou cognitifs progressifs (ex. maladies cérébrovasculaires, Parkinson), ni de maladies générales pouvant provoquer une démence

(VIH, hypothyroïdie, carences en vitamine B12), ou encore des effets persistants d'une substance, telle que l'alcool (critères D à F, Annexe 1). Lorsque le diagnostic clinique est posé, la maladie continue d'évoluer lentement passant d'un stade léger à un stade sévère (Figure 1.1). Les patients MA âgés de plus de 65 ans à un stade précoce survivent au moins 4 à 8 ans et au plus 20 ans (63–67) et une personne atteinte de MA passera en moyenne 40% de son nombre total d'années à vivre au stade le plus sévère (68).

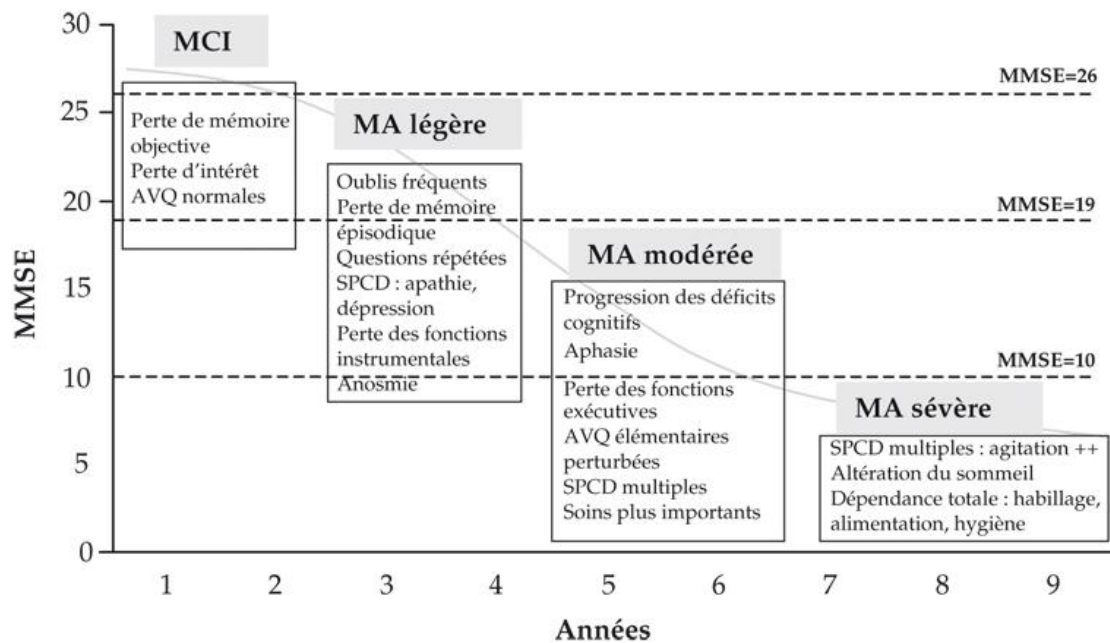


Figure 1.1. Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA). Tiré de Feldman et Woodward *Les éditions Inserm* 2005 (60). MMSE: *Mini mental state examination* (test de référence dans le dépistage de démence); MCI: *Mild cognitive impairment* (phase pré-symptomatique où les troubles mnésiques [ou cognitifs] ne sont pas suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne); AVQ: Activités de la vie quotidienne; SPCD: Symptômes psychologiques et comportementaux des démences.

Le diagnostic peut être divisé en MA probable, possible ou certaine selon les critères du National institute of neurological and communicative disorders and stroke et l'Alzheimer's disease and related disorders association (NINCDS-ADRDA), publiés en 1984 (69). Ces critères précisent l'importance d'utiliser des tests neuropsychologiques validés (notamment le Mini mental state examination [MMSE] (70)) pour établir une évaluation psychiatrique et pour rechercher des facteurs de risque vasculaires, tout en s'appuyant sur des données

complémentaires biologiques et d'imagerie cérébrale. Le diagnostic de MA probable est caractérisé par un syndrome démentiel à installation progressive, la présence de déficits significatifs dans au moins deux domaines cognitifs avec un début des troubles entre 40 et 90 ans (mais typiquement après 65 ans), et l'absence d'autres pathologies ou affections pouvant entraîner des troubles mnésiques ou cognitifs (69) (Annexe 3). En absence de mutations génétiques conduisant à la forme familiale de MA, seule la preuve anatomopathologique apportée après autopsie de la présence concomitante de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires associées à une atrophie cérébrale pourra poser le diagnostic de certitude (69).

Ces critères ont été révisés en 2011 par le National institute of aging et l'alzheimer's association (NIA-AA) (71). Tandis que les critères de 1984 ne portaient que sur un stade de la maladie (le stade démentiel), trois stades de progression sont désormais reconnus : le stade préclinique précoce sans symptômes, le stade intermédiaire de troubles cognitifs légers et le stade final marqué par des symptômes de démence (71). Aussi, ces critères ne considèrent plus la perte de mémoire comme caractéristique émergente centrale de la MA. Désormais, la MA peut s'exprimer selon deux entités distinctes : l'expression amnésique (la plus commune) où les troubles de mémoire sont prédominants, et l'expression non amnésique où ce sont les troubles du langage et les troubles visuo-perceptifs qui sont prédominants et affectent particulièrement les fonctions exécutives (71). Enfin, alors que les biomarqueurs n'existaient pas lorsque les critères initiaux ont été élaborés, l'utilisation des biomarqueurs est maintenant reconnue dans la démarche diagnostique (71). Toutefois, les lignes directrices précisent que les biomarqueurs doivent être utilisés presque exclusivement dans le cadre de la recherche plutôt que dans un contexte clinique. Ces biomarqueurs peuvent être mesurés par de la neuroimagerie (détection de l'atrophie hippocampique, entorhinale ou amygdalienne et/ou de la diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales) ou par l'analyse objective des taux de peptide béta-amyloïdes et de protéine Tau dans le liquide céphalorachidien (LCR) suite à une ponction lombaire (critères diagnostiques anatomopathologique décrits en section 1.4.6.).

1.4.2. Diagnostic du trouble cognitif léger

Afin de cibler les patients à fort risque de développer une démence et ainsi instaurer une prise en charge thérapeutique précoce, Flicker et coll. (72) puis Petersen et l'équipe de la Mayo Clinic aux États-Unis (73) ont proposé dans les années 1990 de désigner une entité nommée Mild cognitive impairment (MCI) ou Trouble cognitif léger (TCL), située entre les troubles cognitifs liés au vieillissement physiologique et ceux liés à la MA. Initialement conçu à des fins de recherche, le champ clinique s'en est rapidement emparé. Les critères diagnostiques du MCI correspondent à une plainte mnésique corroborée par l'entourage et la présence de troubles de la mémoire ou d'un autre domaine cognitif, objectivés par un score inférieur de 1 ou 1,5 écart-type de la moyenne des performances attendues compte tenu de l'âge et du niveau d'étude du patient (74). Les capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne sont restées intactes et le patient ne répond pas aux critères diagnostiques de démence ou de MA actuellement acceptés (74).

Rapidement, il apparaît que ce cadre nosologique est très hétérogène car le taux annuel de conversion vers une démence concerne seulement entre 5 et 10% des patients MCI (75). En conséquence, deux sous-types de MCI ont été depuis distingués : le MCI amnésique, présentant un trouble isolé objectif de la mémoire, et le MCI non amnésique, qui correspond à un sujet avec une perception subjective de difficultés de mémoire alors que ses performances mnésiques objectives (évaluées par un bilan neuropsychologique), sont tout à fait normales (76). Malgré cela, l'hétérogénéité chez les MCI persiste et mènera certainement à de nouvelles classifications. D'ailleurs, il a été avéré qu'une atrophie hippocampique était déjà possible chez certains MCI (77) tandis que le volume hippocampique et le développement rapide de l'atrophie seraient des marqueurs précoces d'une conversion vers la MA (78).

En France, ces résultats ont conduit le Professeur Dubois et son équipe à proposer une révision des critères du NIA-AA afin de mieux identifier les patients à un stade préclinique de la maladie, toujours dans un objectif de recherche afin de proposer de meilleures stratégies de prévention (79). En effet, l'affinement du diagnostic est essentiel car un diagnostic erroné de la MA a de fortes implications éthiques. Les critères proposés incluent le trouble de la

mémoire épisodique comme symptôme clé du diagnostic précoce de MA probable, un recours à la neuroimagerie dans la détection d'une atrophie hippocampique, entorhinale ou amygdalienne et/ou de la diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales et surtout l'utilisation de biomarqueurs prélevés dans le LCR (peptide $A\beta_{42}$, protéine Tau totale et Tau phosphorylée) dans la démarche diagnostique en faveur d'une MA, et non plus seulement comme outil d'exclusion des autres types de démence (79). Cependant, comme énoncé plus haut, le NIA-AA ne préconise pas une recherche systématique de ces biomarqueurs en pratique clinique car elle est onéreuse et/ou invasive. Ces biomarqueurs peuvent uniquement être inclus dans la démarche diagnostique en complément de données cliniques, principalement pour apporter des arguments complémentaires en faveur d'un processus physiopathologiques de type MA, dans un objectif de recherche ou dans certains cas cliniques (71).

1.4.3. Diagnostic de la MA préclinique

Toujours dans un objectif de recherche, de nouveaux critères ont été conçus visant au diagnostic des stades précliniques asymptomatiques de la MA (80). Ces critères se basent sur l'hypothèse de la cascade amyloïde qui reste actuellement l'hypothèse la plus fréquemment proposée pour expliquer la survenue de la MA, mais qui est contestée par certains. Un schéma hypothétique de cette cascade amyloïde a été proposé par Jack et coll. en 2010 (11). L'accumulation extracellulaire de dépôts amyloïdes-béta constitue la première lésion cérébrale responsable de la cascade dégénérative menant à la MA, suivie de l'accumulation intracellulaire de protéine Tau, d'une atrophie cérébrale (notamment hippocampique) et enfin de manifestations cliniques qui se caractérisent par des altérations des fonctions cognitives et fonctionnelles.

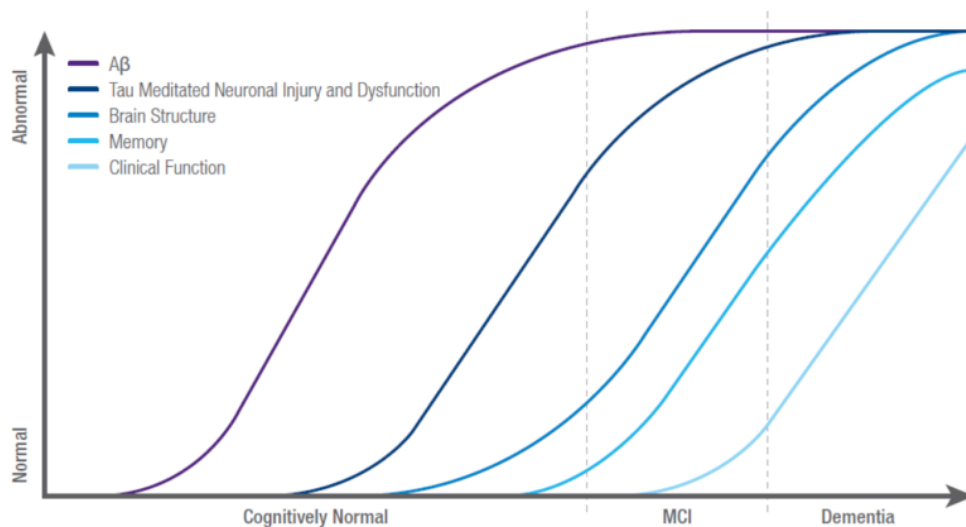


Figure 1.2. Modèle hypothétique de l'évolution séquentielle des biomarqueurs dans la cascade pathologique de la maladie d'Alzheimer. Tiré de Jack et coll. *Lancet* 2010 (11). A β : protéine amyloïde-béta; MCI: *Mild cognitive impairment*.

A partir de ce schéma, présenté en Figure 1.2, les auteurs ont défini trois stades précliniques séquentiels de la MA qui précéderaient le stade MCI : (i) présence isolée de biomarqueurs amyloïde, (ii) présence conjointe de biomarqueurs amyloïde et de biomarqueurs d'atteintes neuronales, et (iii) présence de biomarqueurs amyloïde et d'atteintes neuronales accompagnés de performances cognitives faibles.

Bien que ces critères de diagnostic précliniques soient réservés au champ de la recherche, leur utilisation clinique serait en fait déjà en cours, aux États-Unis notamment, en dépit des importantes incertitudes qui subsistent à leur sujet. Afin de mettre en exergue les conséquences que cela aurait sur un patient, Peter Whitehouse et Danny George, deux Professeurs de neurologie à la Penn State College of Medicine en Pennsylvanie, ont publié en 2010 une chronique sur leur blog « Beyond the myth » (<http://www.themythofalzheimers.com/blog>), qui fait état d'un dialogue fictif entre un patient et son médecin dans un monde où les procédures de diagnostic précoce seraient d'usage :

LE MÉDECIN. — Bienvenue dans notre clinique !

LE PATIENT. — Je suis inquiet pour ma mémoire.

LE MÉDECIN. — Oui, je vois d'après vos résultats à des tests de mémoire que vous avez un léger problème. Vous avez de la chance, nous avons un nouveau test pour les personnes comme vous. En fait, nous avons beaucoup de nouveaux tests.

LE PATIENT. — En quoi vont-ils m'aider ?

LE MÉDECIN. — Ils vont nous montrer quelle est l'importance des lésions au niveau de votre cerveau.

LE PATIENT. — Pouvez-vous me dire quels types de lésions et ce que l'on peut faire alors ?

LE MÉDECIN. — Nous pourrions vous dire que vous présentez des anomalies au niveau de certaines protéines, qui sont associées chez certaines personnes – mais pas toutes – à des problèmes de mémoire.

LE PATIENT. — Est-ce que cela permet de poser un diagnostic spécifique ?

LE MÉDECIN. — Pas exactement, mais cela augmente la probabilité de certains diagnostics, comme celui de maladie d'Alzheimer.

LE PATIENT. — Cela veut dire que la maladie d'Alzheimer se manifeste de manière particulière à ces tests ?

LE MÉDECIN. — Oui, mais il y a des recouvrements avec d'autres affections et avec le vieillissement.

LE PATIENT. — Bien... Si je fais ces tests, combien vont-ils coûter ?

LE MÉDECIN. — Cela dépend de combien vous en faites. En fait, les assurances ne paient pas pour ces tests, car ils sont considérés comme expérimentaux. Si vous les passez tous, cela peut coûter jusqu'à plusieurs milliers de dollars (NDA : les remboursements varient d'un pays à l'autre).

LE PATIENT. — Devrai-je avoir une ponction lombaire et une imagerie cérébrale, comme c'est décrit dans votre brochure ?

LE MÉDECIN. — En fait, nous pouvons utiliser l'information fournie soit par l'un ou l'autre de ces tests, soit par l'ensemble des deux ; plus il y en a, mieux nous pourrions expliquer le risque que vous encourez.

LE PATIENT. — Donc, plus je passerai de tests, plus l'information dont vous disposerez sera précise ?

LE MÉDECIN. — Oui, mais nous ne pourrions cependant vous donner qu'une fourchette de risque et nous ne sommes pas vraiment sûrs de la taille de cette fourchette.

LE PATIENT. — Alors, quel test devrais-je passer ?

LE MÉDECIN. — Eh bien... Il faut que je vous dise que nous avons des fonds de recherche dans certains domaines et que nous avons en fait notre propre test, que nous essayons de commercialiser.

LE PATIENT. — Oh ! Et qu'est-ce que cette information va avoir comme conséquence au niveau de vos recommandations de traitement ?

LE MÉDECIN. — Je vais vous dire de manger des fruits et des légumes, de faire régulièrement de l'exercice et de garder votre esprit actif.

LE PATIENT. — Je fais déjà assez bien tout cela, mais en quoi ce conseil dépend-il des résultats du test ?

LE MÉDECIN. — En fait, il n'en dépend pas vraiment, mais je le donnerai avec plus d'insistance si vos résultats aux tests sont mauvais. Et j'aurai tendance à vous dire de mettre vos affaires financières et légales en ordre s'il apparaît que votre état va s'aggraver.

LE PATIENT. — Je pense de toute manière que chacun devrait avoir élaboré des directives anticipées ; ne courons-nous pas tous le risque de mourir quand nous vieillissons ?

LE PATIENT encore : Oh. Mais ces tests doivent avoir un lien avec les médicaments que vous recommandez.

LE MÉDECIN. — Il se pourrait que ce soit le cas à l'avenir, mais, pour le moment, nous n'avons aucun médicament qui puisse modifier vos lésions cérébrales.

LE PATIENT. — Oh, je vois... bien... Quand pourra-t-on obtenir ce médicament ? Je n'arrête pas de lire des articles à ce sujet dans les journaux.

LE MÉDECIN. — À tout moment ! Des centaines d'entre eux sont actuellement à l'étude.

LE PATIENT. — C'est marrant, je viens de lire que c'est exactement ce que disait un médecin d'Harvard à la télévision il y a cinq ans.

LE MÉDECIN. — C'est parce que ces recherches sont coûteuses et difficiles ; de plus, nous ne savons pas exactement combien d'affections nous essayons d'identifier et de traiter.

LE PATIENT. — Cela paraît difficile ; peut-être que je devrais juste prendre soin de moi, de ma famille, de mes affaires et revenir lorsqu'un médicament sera sur le marché.

LE MÉDECIN. — C'est une manière de penser dépassée. Nous avons besoin que des gens passent ces tests pour que nous puissions les aider à s'améliorer.

LE PATIENT. — M'améliorer moi ?

LE MÉDECIN. — Non, les tests.

LE PATIENT. — Alors, dans ce *Nouveau Monde*, je passe plein de tests qui coûtent cher, dont vous n'êtes pas en mesure de me dire quels sont les meilleurs, qui ne donnent qu'une idée vague du risque que j'encours et qui ne mènent à aucune différence dans mon traitement ?

LE MÉDECIN. — Eh bien... si vous voyez les choses comme ça...

LE PATIENT. — Peut-être que *l'Ancien Monde* est meilleur. J'ai entendu dire qu'il est assez fréquent de présenter un peu de sénilité et que l'engagement dans des activités au sein de sa communauté fonctionne assez bien. Je vais donc me rendre à mon travail bénévole à l'École intergénérationnelle ; alors au revoir, et à notre prochain rendez-vous, quelle qu'en soit la date...

Traduction Linden et Juillerat (81)

1.4.4. Signes anatomopathologiques

1.4.4.1. Avant-propos : le neurone

Un cerveau humain adulte abrite environ cent milliards de cellules nerveuses (aussi appelées neurones), soit la moitié du nombre d'étoiles estimé dans la Voie lactée (82). Grâce à leur capacité de réception, de traitement et de transmission de l'information, les neurones sont des unités structurales essentielles dans la communication intercellulaire du système nerveux. Un neurone (Figure 1.3, panel A) se forme d'un corps cellulaire, qui abrite le noyau enfermant l'ADN, prolongé d'un axone unique pouvant atteindre jusqu'à un mètre et qui est protégé par une enveloppe dense de myéline qui accroît la vitesse de transmission de l'information (100 versus 1 mètre par seconde dans un axone non-myélinisé) (45). Au niveau du corps cellulaire se forment les dendrites qui sont des systèmes de réception d'informations provenant d'autres neurones ou de récepteurs sensoriels. A l'autre extrémité du neurone se forment les terminaisons axonales qui sont des systèmes cette fois-ci de transmission de messages nerveux à d'autres neurones, de formes chimique (les neurotransmetteurs) ou électrique (les signaux). Près de la moitié de l'encéphale est occupée par les axones qui constituent la substance (ou matière) blanche, couleur de la myéline (des fibres qui assurent la transmission de l'influx nerveux), et sur laquelle repose la substance grise composée par la concentration des corps cellulaires neuronaux (Figure 1.3, panel B). Par ailleurs, la survie des neurones (ex. réparation des lésions, production de nutriments) est assurée par les cellules gliales qui sont 10 à 50 plus nombreuses que les neurones dans le cerveau humain (45).

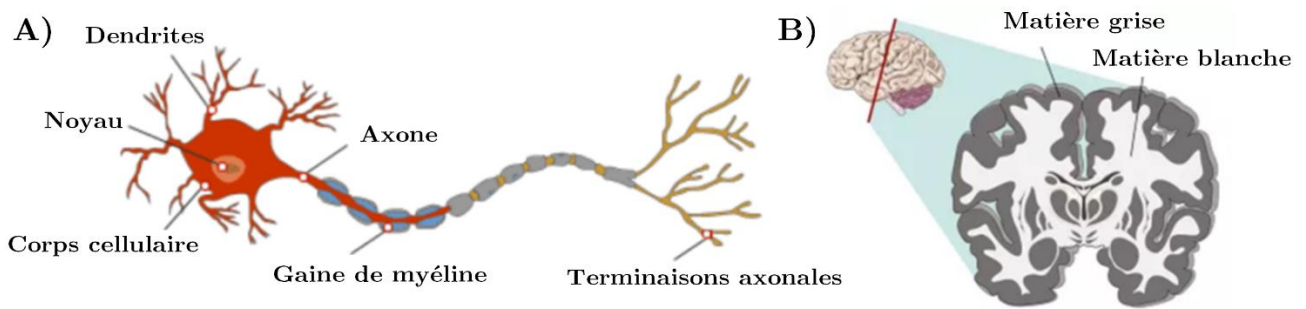


Figure 1.3. Schémas de la forme caractéristique d'un neurone (panel A) et de la répartition dans le cerveau de la matière grise et de la matière blanche (panel B).

Un point de connexion entre deux neurones est appelé synapse et chaque cellule nerveuse peut en former entre 5 000 et 60 000 (45). Avec pas moins de cent trillions de connexions, notre cerveau abrite une véritable forêt de neurones complexe et organisée dont les messages qui la traversent forment en partie la base de nos souvenirs, de nos pensées et de nos sentiments (82). Fait intéressant, cette arborescence aurait une capacité de régénérescence. En effet, les cellules souches neurales situées dans l'hippocampe forment de nouveaux neurones chaque jour et par milliers – il s'agit du processus de neurogenèse (83). Cette production dépendrait de l'âge mais aussi de l'environnement. En effet, bien que la production de neurones soit la plus marquée durant les quatre premiers mois de la vie embryonnaire (environ 500 000 neurones par minute), cette production pourrait être modulée par le degré et le type de stimulations cognitives tout au long de la vie (83). Dans la MA, cette extraordinaire arborescence fait face à une perte neuronale et synaptique importante. Ces pertes ne sont pas spécifiques à la pathologie MA mais par contre, elle résulte de lésions anatomopathologiques spécifiques identifiables aux niveaux macroscopique et microscopique du cerveau.

1.4.4.2. Pathologie macroscopique

Dans la MA, l'atrophie cérébrale a une vitesse de développement plus rapide comparé au vieillissement physiologique (84,85). Cette atrophie est localisée au niveau des structures hippocampiques, amygdaliennes et temporales internes (86) (Figure 1.4). En compensation

de la perte de tissu cérébral, le volume du liquide céphalorachidien augmente et engendre une dilatation ventriculaire, mais pas de façon systématique (87). Ces atrophies peuvent être identifiées post-mortem (Figure 1.4, panel A) ou du vivant du patient grâce à l’Imagerie à résonance magnétique (IRM) (Figure 1.4, panel B) selon deux méthodes : l’analyse subjective, par le radiologue examinant les images obtenues par IRM, et l’analyse objective, par des logiciels de morphométrie qui étudient les données extraites de manière quantitative. En pratique clinique usuelle, l’IRM ne peut pas encore fournir d’information de façon automatique en vue d’un diagnostic individuel immédiat, mais plusieurs équipes de recherche travaillent sur le sujet (88,89).

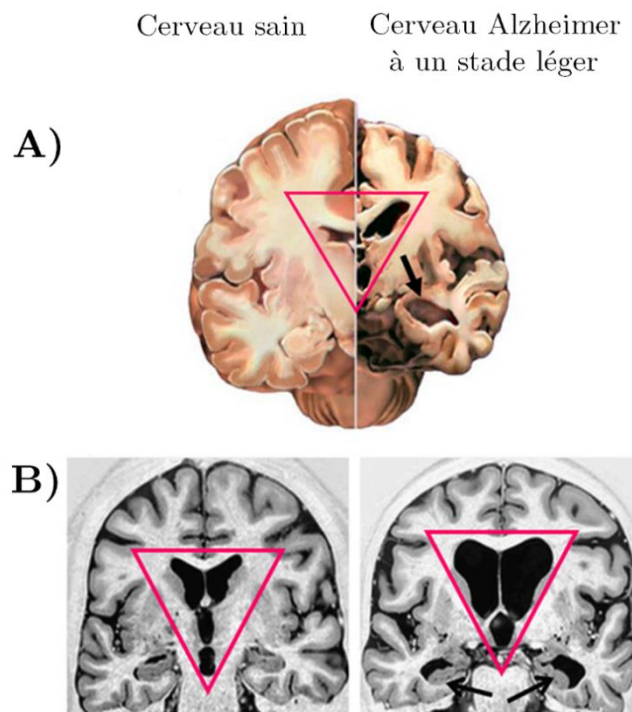


Figure 1.4. Coupes coronales d’un cerveau sain et d’un cerveau Alzheimer à un stade léger observées par autopsie (panel A) ou par imagerie à résonance magnétique cérébrale (panel B). Flèches noires : atrophie hippocampique ; triangles roses : ventricules situées dans l’encéphale qui contiennent du liquide céphalorachidien. Images adaptées de Pariente et coll. *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie* 2009 (90).

1.4.4.3. Pathologie microscopique

A ce jour, seul un examen histologique post-mortem du cerveau permet de poser le diagnostic de certitude de la MA. Les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires,

constituées de protéines Tau hyperphosphorylées, et les plaques amyloïdes extracellulaires sont les deux lésions cérébrales qui, ensemble, signent le diagnostic de la MA (69) (Figure 1.5).

- **Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)**

Les DNF sont des agrégats de protéine Tau hyperphosphorylée présents à l'intérieur des neurones de l'isocortex, de l'hippocampe et des noyaux sous-corticaux (Figure 1.5, panel A). D'ordinaire, la protéine Tau intervient dans l'assemblage et la stabilité des microtubules neuronaux, qui sont des structures filamenteuses du cytosquelette, situées au niveau de l'axone (Figure 1.5, panel B). Ces microtubules participent à l'organisation spatiale de la cellule nerveuse et au transport intracellulaire des organites (91,92). Dans la MA cependant, la protéine Tau devient hyperphosphorylée, c'est-à-dire que son niveau de phosphorylation est 3 à 4 fois plus élevé que la normale (93,94) mais la cause reste encore inconnue. L'hyperphosphorylation de la protéine Tau ne lui permet plus de s'attacher aux microtubules et elle demeure donc dans le cytoplasme du neurone d'appartenance sous forme de filaments appariés en hélices (Figure 1.5, panel B). Ces neurofibrilles finissent par altérer les systèmes de communication du neurone, et enclenchent sa dégénérescence. Lorsque le neurone meurt, les DNF subsistent tels des fantômes.

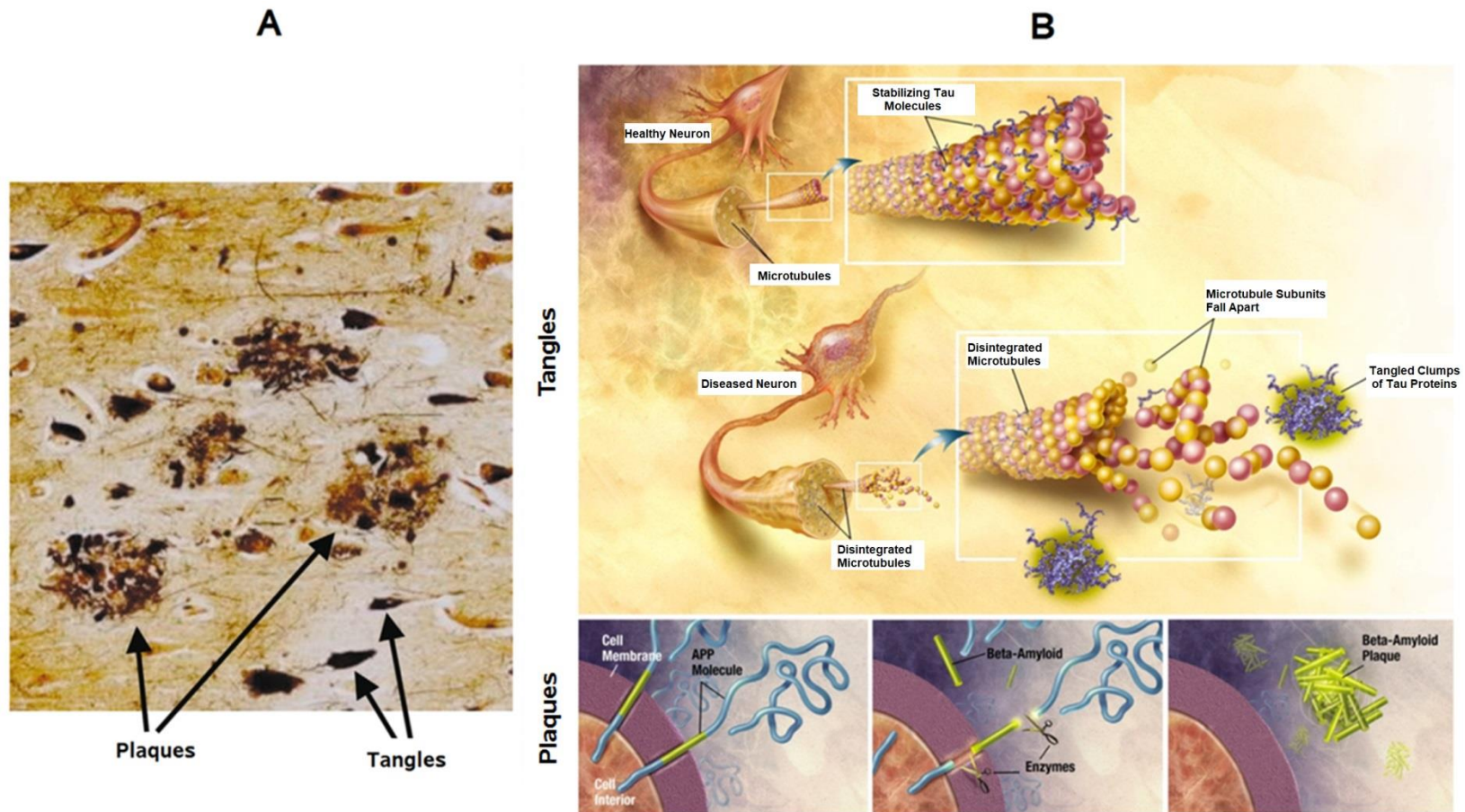


Figure 1.5. (A) Lésions histopathologiques de la maladie d'Alzheimer localisées dans le cortex cérébral. Tiré de Blennow et coll. *Lancet* 2006 (95). (B) Mécanismes de la tauopathie et de la formation des plaques amyloïdes au niveau du neurone. Images issues de Alzheimer's Disease Education and Referral Center/National Institute on Aging. *Plaques* (plaques amyloïdes) : dépôts extracellulaires de peptide amyloïde bêta entourés de neurites dystrophiques, astrocytes réactifs et cellules microgliales. *Tangles* (dégénérescences neurofibrillaires) : agrégats intracellulaires de la protéine Tau hyperphosphorylée associée aux microtubules qui forment des paires de filaments hélicoïdaux.

- **Plaques bêta-amyloïdes**

Les plaques bêta-amyloïdes, aussi appelées plaques séniles, sont des dépôts extracellulaires du peptide amyloïde-beta ($A\beta$) (Figure 1.5, panel A). Ce peptide est composé de 40 ($A\beta_{40}$) à 42 ($A\beta_{42}$) acides aminés et résulte du clivage d'une protéine membranaire du cortex cérébral plus grande appelée précurseur du peptide amyloïde (APP ; Amyloïde protein precursor). L'APP joue un rôle essentiel dans la neurotransmission et la plasticité neuronale (96). Dans la MA, le métabolisme de l'APP est altéré et des fragments d' $A\beta$ qui le constituent se détachent pour s'amonceler et former les plaques séniles (Figure 1.5, panel B). On distingue deux types de plaques, diffuses et à cœur dense. Les dépôts diffus n'entraînent pas de neurotoxicité et sont fréquemment identifiés chez le sujet âgé tandis que les dépôts denses, souvent accompagnés de neurites dystrophiques, ont un effet neurotoxique sur le neuropile environnant (c.-à-d. zone où s'enchevêtrent les axones, les dendrites et les synapses des neurones et des cellules gliales).

1.4.5. Topographie stéréotypée des lésions

Des analyses clinico-pathologiques ont permis de définir la topographie des dépôts amyloïdes et des DNF dans le cerveau depuis la phase asymptomatique de la maladie. Six stades de progression des DNF ont été identifiés par Braak et Braak (97) (Figure 1.6, panel bas). Les stades I et II correspondent à des altérations confinées dans le cortex transentorhinal. Les stades III et IV se caractérisent par la détérioration des régions limbiques, incluant l'hippocampe, et une légère atteinte de l'isocortex. Enfin, les stades V et VI sont marqués par une forte densité de DNF dans l'ensemble de l'isocortex (97). Les DNF suivent une séquence spatio-temporelle stéréotypée (98) qui présente une bonne corrélation avec la sévérité et la durée de la démence (99,100) – la neuropathologie fibrillaire serait donc un bon marqueur de sévérité de la MA.

Contrairement aux DNF, la distribution des plaques séniles présente une grande variabilité interindividuelle (99) et les corrélations entre les quantités d' $A\beta$ mesurées après autopsie et les signes cliniques de démences sont faibles (101). Néanmoins, Braak et Braak

ont défini une topographie en trois stades (97). Au stade A, la pathologie amyloïde est de faible densité et essentiellement détectée dans le tissu cérébral impliquant les lobes frontaux, temporaux et occipitaux. Aux stades B et C, elles progressent lentement vers des aires associatives de l'isocortex. Enfin, au stade C, les plaques sont présentes dans l'ensemble des aires de l'isocortex (Figure 1.6, panel haut). La définition de ces stades de progressions lésionnelles a une place cruciale dans les critères diagnostiques anatomopathologiques.

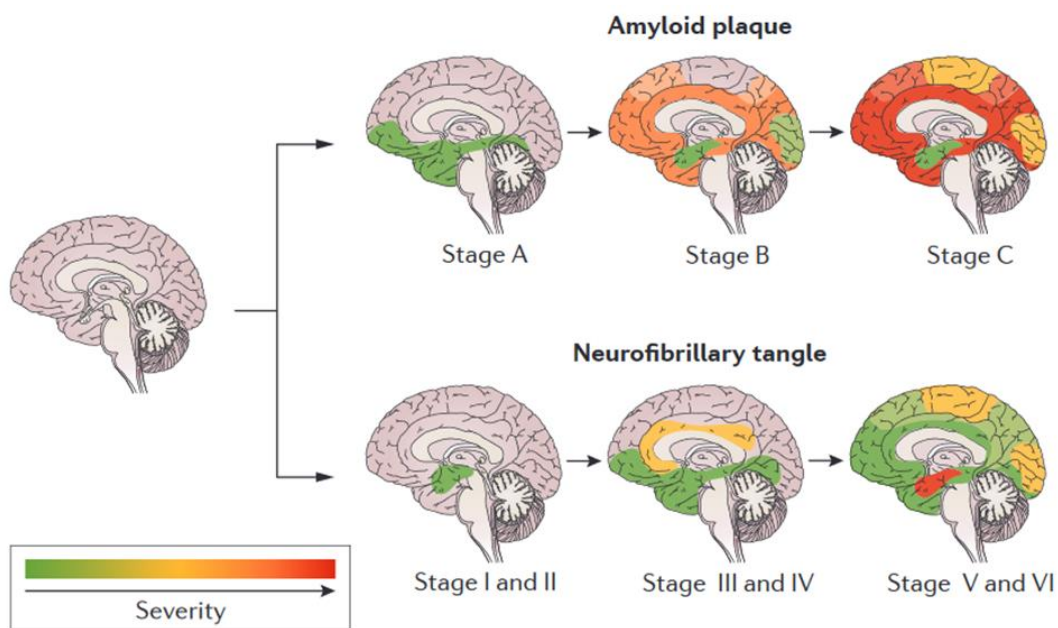


Figure 1.6. Distribution topographique des plaques amyloïdes aux stades A, B et C (panel haut) et des dégénérescences neurofibrillaires aux stades I à VI (panel bas) selon la classification de Braak et Braak *Acta Neuropathologica* 1991 (97). Adaptée en image par Masters et coll. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 (102).

1.4.6. Critères anatomopathologiques

En 1997, le NIA-Reagan Institute a défini des critères diagnostiques anatomopathologiques de la MA qui permettent de déterminer si la MA est la cause sous-jacente de la démence chez un patient (103). En conséquence, ces critères exigent des antécédents de démence et déterminent trois degrés de vraisemblance avec la maladie à partir (i) du score semi-quantitatif de plaques bêta-amyloïdes du Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) (104) et (ii) du stade de progression de DNF défini

par Braak et Braak (97). Ainsi, la démence peut être reliée aux lésions neuropathologiques avec : un haut degré de probabilité (score élevé de plaques bêta-amyloïdes + stade V ou VI de DNF), un degré intermédiaire (score modéré de plaques bêta-amyloïdes + stade III ou IV de DNF), ou un degré faible (score faible de plaques bêta-amyloïdes + stade I ou II de DNF) (103). Un diagnostic de MA est posé chez un patient dément lorsque la vraisemblance est élevée ou intermédiaire. D'autre part, ces critères prennent aussi en compte l'évaluation d'autres pathologies, notamment les atteintes cérébrovasculaires et les maladies à corps de Lewy, en raison de la prévalence élevée des atteintes mixtes en cas de démence chez la personne âgée (105,106). Ces critères ont récemment été révisés, considérant des lésions asymptomatiques (107). En effet, du point de vue clinique, le concept de la MA a évolué pour inclure les patients présentant des symptômes plus légers et il existe des preuves substantielles indiquant que les processus physiopathologiques de la MA sont présents dans le cerveau bien avant les déficits subjectifs ou objectifs (80). Ces critères admettent également que des patients âgés intellectuellement indemnes peuvent présenter des lésions cérébrales de MA. En effet, même s'il est très probable que ce statut de MA préclinique existe, les différentes études d'autopsie n'ont pas permis de déterminer un seuil lésionnel au-delà duquel l'expression clinique de la MA serait obligatoire.

1.4.7. Un modèle physiopathologique vie entière

On sait aujourd'hui que la démence s'inscrit dans un processus neurodégénératif continu où le diagnostic est un évènement tardif dans l'histoire naturelle de la maladie (5). Comme présenté plus haut, il est admis que les lésions neuropathologiques responsables de la mort prématurée des neurones progressent pendant des années, voire des décennies, avant l'apparition des premiers signes visibles (voir le modèle pathologique théorique proposé par Jack et coll. (11) en section 1.4.3. ; Figure 1.2.). De plus, des études longitudinales ont montré que des sujets déments souffrent d'un déclin pathologique de leurs performances cognitives plusieurs années avant l'apparition des symptômes et que le déclin s'accélère à l'approche du diagnostic (108). Toutefois, ce déclin des fonctions cognitives est modulé par

de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux, tout au long de la vie. Par exemple, une étude épidémiologique en IRM a montré que des nourissons porteurs de l'ApoE- ϵ 4 avaient des volumes de matière grise plus faibles dans plusieurs régions affectées par l'Alzheimer chez le sujet âgé (ainsi qu'une plus faible myélinisation), démontrant ainsi le rôle de la prédisposition génétique à l'Alzheimer sur le développement normal du cerveau (109).

Face à ce processus pathologique au long cours, la compréhension du vieillissement cérébral ne peut donc s'établir sans la considération du parcours de vie et en particulier ce qui se passe en amont de la survenue des premiers signes cliniques. L'élaboration d'études épidémiologiques « vie entière » est donc indispensable, d'autant que les facteurs de risque modifiables en lien avec le vieillissement cognitif pourraient jouer un rôle important à différentes périodes de la vie (5,17,110).

1.5. Epidémiologie de la démence

Le risque de démence augmente fortement avec l'âge. Or, la population mondiale vieillit. Entre 2000 et 2050, la proportion de personnes âgées de 60 ans et plus à travers le monde devrait passer de 11% à 22%, ce qui représente en nombre absolu 605 millions et 2 milliards de personnes, respectivement (111). Ce vieillissement global des populations mène inéluctablement à l'émergence d'une « pandémie » de démences à laquelle les décideurs doivent faire face (112). A cet effet, l'OMS et l'Alzheimer's Disease International ont rédigé en mai 2012 un rapport mondial intitulé « *Dementia : a public health priority* ». Ce rapport prône une sensibilisation de l'opinion publique et une mobilisation imminente des autorités internationales et nationales pour la mise en place de politiques publiques adaptées et efficaces capables d'assurer la prise en charge des personnes atteintes et des proches aidants (113). En France, le gouvernement considère la démence comme une de ses priorités depuis 2001 avec notamment la mise en place du premier Plan Alzheimer 2001-2005, qui, depuis, connaît trois successeurs (Plan Alzheimer 2004-2007, 2008-2012; Plan maladies neurodégénératives 2014-2019). Ces plans ont pour objectifs de développer et coordonner la

recherche, d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients, et d'assurer la qualité de vie des patients et des aidants. Afin de répondre à de tels besoins, il est important de connaître de la façon la plus précise possible, la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque de la MA et des maladies apparentées. Cette connaissance est principalement accessible grâce aux études épidémiologiques menées chez la personne âgée dans lesquelles les participants sont suivis au cours du temps avec un dépistage systématique. Pour la France, les sources essentielles de données épidémiologiques dans l'évaluation de la prévalence et de l'incidence sont la European community concerted action on the epidemiology and prevention of dementia (Eurodem) (114), la European collaboration on dementia (EuroCoDe)(115) et plus spécifiquement l'étude Personnes âgées Quid (PAQUID) réalisée en Aquitaine (116).

1.5.1. Prévalence et incidence de démence, dans le monde et en France

La prévalence d'une maladie correspond au nombre (ou au taux) de personnes affectées à un instant donné ; elle dépend de la durée moyenne et de l'incidence de la maladie. L'incidence correspond quant à elle au nombre (ou au taux) de nouveaux cas observés pendant une période donnée, permettant ainsi d'évaluer la vitesse d'apparition de la pathologie. En 2015, la prévalence mondiale de la démence, toutes causes confondues et standardisée sur l'âge et le sexe, a été estimée à 47 millions de personnes, soit 5% de la population âgée (117). En France métropolitaine, une étude établie sur les données Eurodem estimait à 966 000 personnes le nombre de cas prévalents en 2015, soit 8% de la population âgée française (118). La prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge : au-delà de 65 ans, la prévalence doublerait tous les 5 ans en moyenne (117). Toutefois, après 90 ans les taux de prévalence et d'incidence sont plus hétérogènes. Chez les centenaires par exemple, des taux de prévalence ont été estimés à 27% (119) et à 85% (120).

Chaque année, 10 millions de nouveaux cas de démence seraient diagnostiqués dans le monde, soit un diagnostic toutes les trois secondes (117). En France métropolitaine, l'incidence annuelle a été estimée à 225 000 cas à partir des données d'incidence de l'étude PAQUID et des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) de 2004 (121). A l'échelle mondiale, l'incidence de la démence est de 17/1000 personne-année et elle augmente également de façon exponentielle avec l'âge, passant de 4/1000 personne-année chez les 60-64 ans à 105/1000 personne-année après 90 ans (117).

Si l'incidence et la durée de la maladie restent stables dans les années à venir alors, compte tenu du vieillissement global des populations, le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde devrait atteindre 75 et 132 millions en 2030 et 2050, respectivement (3). Une part importante de cette augmentation serait attribuable à l'augmentation du nombre de cas dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. En effet, en 2015, ces pays abritaient 58% de l'ensemble des personnes démentes et cette proportion devrait atteindre 63% et 71% en 2030 et 2050, respectivement (Figure 1.7) (5). Cela pourrait d'une part s'expliquer par une transition épidémiologique, qui se caractérise par l'amélioration générale des conditions de vie (ex. hygiène, alimentation) et du système de soin conduisant à un vieillissement de ces populations. D'autre part, ces pays connaissent une augmentation de l'obésité et des maladies cardiovasculaires sans précédent, qui sont des facteurs de risque importants de la démence (5).

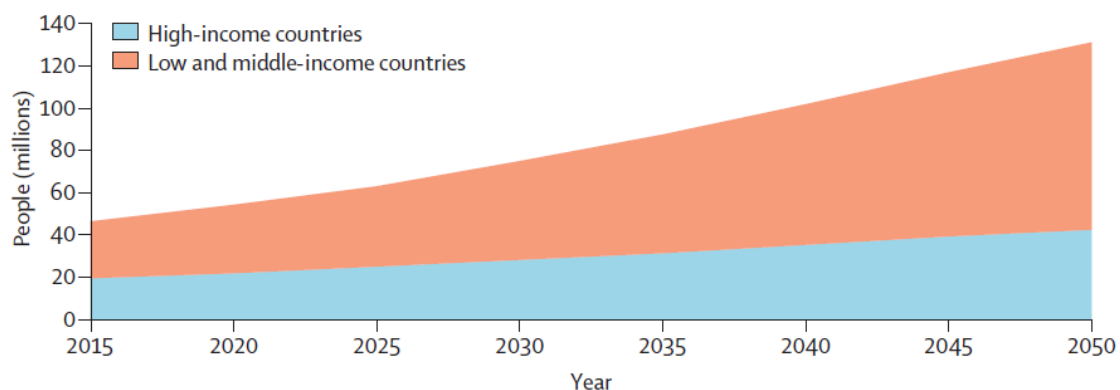


Figure 1.7. Augmentation du nombre de personnes atteintes de démence dans les pays à revenu élevé et à revenu faible ou intermédiaire. Tiré de Livingston et coll. *Lancet* 2017 (5).

Pour autant, des études récentes révèlent des tendances à la diminution de la prévalence et de l'incidence de la maladie. Ces baisses ont été observées dans plusieurs cohortes en population générale américaines et européennes (122), y compris en France (123) ; mais des tendances à la hausse demeurent, notamment au Japon et en Chine (124,125). Les causes à l'origine de la baisse signalée de l'incidence de la démence dans certains pays occidentaux restent encore indéterminées mais pourraient être liées à l'augmentation du niveau d'études, une meilleure prise en charge des facteurs cardiovasculaires et une meilleure hygiène de vie depuis les Trente Glorieuses (122). La crise liée à l'allocation de soins pourrait ainsi être moins importante qu'attendue (126). Cependant, ce bénéfice pourrait être de courte durée en étant rapidement contrebalancé par la progression de l'obésité et les problèmes de santé qui en découlent dans les pays industrialisés (127).

Ces tendances à la diminution de l'incidence de la démence prouvent qu'il existe des déterminants sur lesquels il est possible d'agir. Dans le contexte présent où aucun traitement curatif n'est encore accessible et avec un modèle physiopathologique qui évolue sur des dizaines d'années, tous les espoirs reposent sur la prévention précoce qui permettrait de réduire l'incidence et ralentir la progression de la maladie en agissant sur les causes neurodégénératives et vasculaires de la démence (15,128).

Or, la démence est multifactorielle et résulte d'interactions complexes entre les facteurs de susceptibilité génétiques qui, dans l'état actuel de nos connaissances, sont non-modifiables, et des facteurs environnementaux, dont certains sont modifiables. Nous allons détailler cela dans la partie qui suit.

1.5.2. Facteurs de risque non modifiables

On dénombre trois facteurs de risque non modifiables majeurs :

- **L'âge.** Ce facteur est sans conteste le facteur de risque principal de la MA et de la démence avec un taux d'incidence qui, après 65 ans, double presque tous les 5 ans (114)(voir section 1.5.1. sur la prévalence et l'incidence de la démence).

- **La génétique.** La présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine E [ApoE- $\epsilon 4$] est le facteur de susceptibilité génétique majeur dans l'apparition de la démence. L'ApoE est une protéine du métabolisme lipidique synthétisée dans de nombreux tissus qui existe sous trois isoformes ApoE2, ApoE3, ApoE4, chacun codé par l'allèle $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, respectivement, du gène ApoE (129). L'allèle $\epsilon 3$ est le plus répandu (78% de la population caucasienne), suivi de $\epsilon 4$ (15%) et $\epsilon 2$ (7%). Dans une méta-analyse de populations d'origine caucasienne, il a été montré que le risque relatif d'apparition de la MA était de 14,9 chez les sujets $\epsilon 4/\epsilon 4$, de 3,2 chez les $\epsilon 3/\epsilon 4$, de 2,6 chez les sujets $\epsilon 2/\epsilon 4$, et de 0,6 pour les sujets $\epsilon 2/\epsilon 2$ ou $\epsilon 2/\epsilon 3$, comparativement aux sujets homozygotes $\epsilon 3/\epsilon 3$ « neutres » (130). L'ApoE- $\epsilon 4$ serait impliquée dans l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde et dans la fabrication de dégénérescence neurofibrillaire et dans le stress oxydatif (131). Avec le vieillissement, l'inflammation cérébrale et le stress oxydatif apparaissent en raison d'une surproduction de radicaux libres oxygénés pouvant favoriser l'altération cognitive. Dans la MA, les dommages provoqués par l'accumulation des lésions cérébrales va engendrer une réaction inflammatoire exacerbée qui pourrait, dès la quarantaine, être un indicateur d'une dégénérescence cérébrale (132). D'autre part, l'ApoE- $\epsilon 4$ favoriserait une apparition plus précoce de démence (133) mais son effet serait minoré chez les plus de 70 ans (134). Par ailleurs, l'effet de cet allèle n'est pas retrouvé en populations africaine ou amérindienne (130,135).

- **Le sexe féminin.** Les femmes seraient plus sujettes à développer une démence, surtout la MA, et particulièrement au-delà de 80-90 ans (136-141). Cette différence de risque pourrait être expliquée par des prédispositions spécifiques au sexe, telle que l'hormone œstrogène. En effet, un déficit œstrogénique durant la période post-ménopause (142) et la diminution de l'exposition aux œstrogènes naturels chez les mamans, comparées aux

femmes nullipares, augmenteraient le risque de MA (143). De plus, compte tenu de l'espérance de vie des femmes généralement supérieure en moyenne à celle des hommes, une autre hypothèse émise est l'hypothèse de survie sélective, selon laquelle les hommes qui ont une mortalité plus forte que les femmes, lorsqu'ils survivent aux âges avancés, sont plus résistants aux maladies dégénératives. Toutefois, d'autres études ne trouvent aucune différence selon le sexe quel que soit l'âge (144–146), même aux États-Unis où l'écart d'espérance de vie entre les sexes est moindre (147).

1.5.3. Facteurs de risque et de protection modifiables, vie entière

De nombreuses études épidémiologiques ont déjà identifié, ou tout du moins suspecté, plusieurs facteurs de risque et de protection modifiables qui permettraient de réduire de manière significative l'incidence de la maladie. Sur l'ensemble de ces facteurs, le niveau d'éducation compte parmi les plus importants, avec une fraction de risque attribuable estimée par Livingston et coll. à 19% (sur la base des travaux épidémiologiques existants et sous l'hypothèse d'une relation causale) (5).

- **Niveau d'étude.** Un haut niveau d'études diminuerait le risque de troubles cognitifs, de démence et/ou de MA (136,148–150). En effet, un niveau d'éducation élevé serait associé à de plus grandes capacités de réserve cérébrale, permettant de maintenir des fonctions cognitives efficaces malgré un fardeau de lésions, différant ainsi l'expression clinique du processus pathologique de la maladie (151,152). Ces capacités de réserve sont liées au concept de résilience cognitive (153), qui est la résultante de mécanismes neurotrophiques et neuroprotecteurs (réserve, maintenance, compensation) mis en jeu tout au long de la vie sous l'influence des expositions environnementales et du patrimoine génétique (154). Ainsi, des sujets peu scolarisés, dépourvus de « réserves » cérébrale et cognitive suffisantes, auraient un seuil de tolérance moindre aux lésions et manifesteraient des symptômes cognitifs plus tôt, avec un niveau moindre de pathologie cérébrale (155). Par ailleurs, lorsque les sujets avec un niveau d'études élevé entrent dans la maladie, il a été

observé que le déclin cognitif était plus rapide que celui des personnes avec un bas niveau d'études (35,156).

De façon plus large, d'autres facteurs psychosociaux (faible fréquence des contacts sociaux, solitude, dépression), les facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques (dyslipidémies, hypertension artérielle, surpoids/obésité, diabète) et le mode de vie (tabagisme, mauvaises habitudes alimentaires, consommation élevée d'alcool, faibles activités cognitive et physique) pourraient représenter le cœur d'une stratégie de prévention efficace (5,17). Par exemple, selon une méta-analyse récente concentrée sur sept facteurs de risque les plus étudiés dans la MA, une réduction de 10% à 20% par décennie de la prévalence du diabète, de l'hypertension et de l'obésité à la quarantaine, ainsi que de la sédentarité, de la dépression, du tabagisme et du bas niveau d'éducation tout au long de la vie, pourrait être associée à une réduction de 8% à 15% de la prévalence mondiale de démence à l'horizon 2050, soit 8,8 à 16,2 millions de cas (157).

Comme pour de nombreuses maladies chroniques qui apparaissent à des âges avancés, l'épidémiologie à visée étiologique de la démence est maintenant théorisée dans une perspective « vie entière » (5)(Figure 1.8.). Une des contributions de ce travail de thèse a été de réaliser une brève revue de la littérature d'études prospectives observationnelles qui se sont intéressées aux associations entre la nutrition et la santé cardiométabolique depuis la quarantaine et le risque de démence chez la personne âgée (voir article Lefèvre-Arbogast, Wagner et coll. (158), Annexe 4). Toutefois, en réalité ce modèle demeure encore très partiellement exploré car la communauté scientifique ne dispose pas encore de données permettant des analyses « vie entière », et l'ensemble des facteurs de risque n'ont pas été étudiés sur toutes les fenêtres d'exposition possibles (c.-à-d. à tous les âges) – les âges les plus étudiés étant les deux extrêmes (c.-à-d. période du développement et période du vieillissement où sont recensés les cas cliniques de maladie).

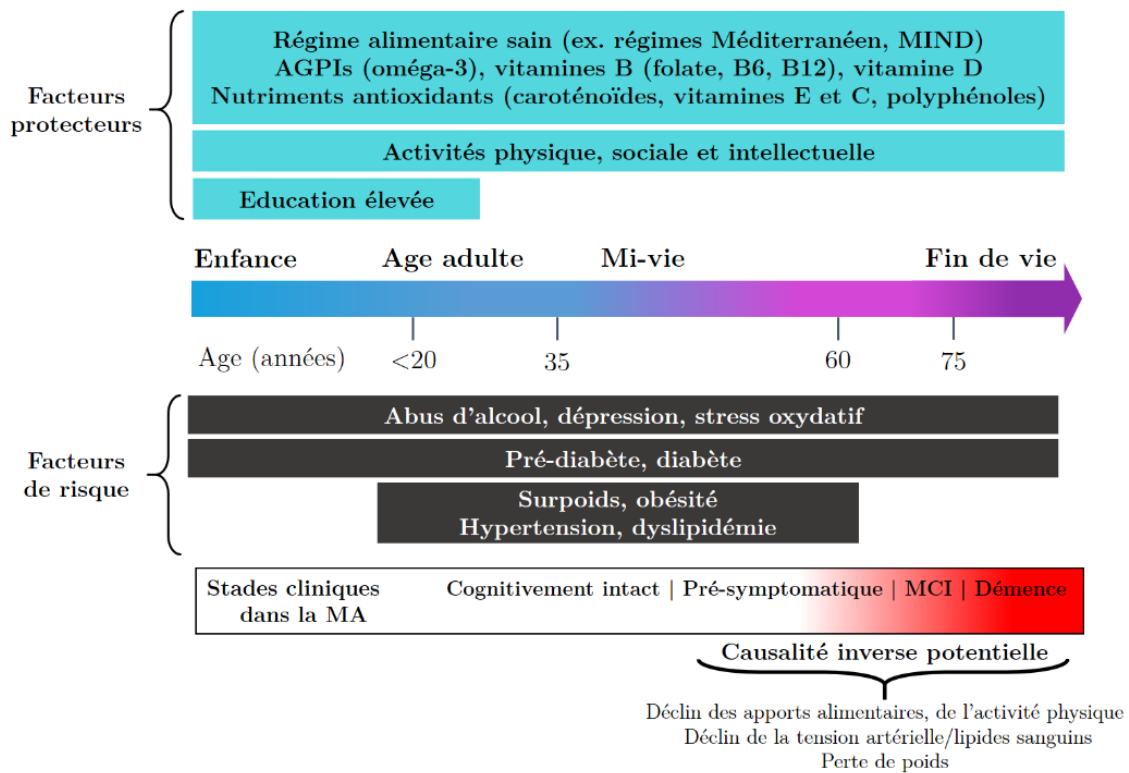


Figure 1.8. Facteurs protecteurs et facteurs de risque modifiables de la démence et de la maladie d’Alzheimer (MA) tout au long du parcours de vie. Inspiré de Kivipelto et coll. *Nature Reviews Neurology* 2018 (17) et publié dans Lefèvre-Arbogast, Wagner et coll. 2019 (158). AGPIs : acides gras polyinsaturés ; MCI : mild cognitive impairment (troubles cognitifs légers) ; MIND : mediterranean-dash intervention for neurodegenerative delay (intervention d’un régime mixte Méditerranéen-DASH pour retarder les troubles neurodégénératifs).

Une description systématique de l’ensemble des facteurs de risque et de protection modifiables impliqués dans la démence tout au long du parcours de vie dépasse le cadre de ce projet de thèse. Dans les sections suivantes nous nous concentrons plutôt sur les trois familles de facteurs que nous avons traitées au cours de cette thèse et qui sont parmi les facteurs de risque individuels modifiables les plus importants dans la démence : la santé cardiométabolique (c.-à-d. hypertension, surpoids/obésité, diabète et dyslipidémie), les habitudes alimentaires et l’activité physique. A noter que ces facteurs de risque sont causalement liés, la nutrition étant un facteur de risque important de la santé cardiométabolique. Après avoir exposé les principales hypothèses physiopathologiques sous-

tendant le rôle de ces trois types de facteurs dans la démence, nous présenterons les résultats d'études épidémiologiques prospectives récentes qui ont étudié les relations entre l'exposition de ces facteurs depuis le milieu de vie (<65 ans) et chez la personne âgée (≥65 ans) en relation avec la démence ou le déclin cognitif lié à l'âge. Cette dernière partie inclura, lorsque c'est possible, les rares études qui ont tiré parti de données comportementales et biologiques répétées issues de cohortes prospectives pour modéliser les trajectoires des facteurs de risque, de la quarantaine à des âges plus avancés (études mentionnées dans Lefèvre-Arbogast, Wagner et coll. 2019 (158), Annexe 4).

1.5.4. Mécanismes potentiels liant les facteurs cardiométaboliques à la santé cérébrale

1.5.4.1. Tension artérielle

La tension artérielle représente la pression exercée par le sang contre les parois des artères qui est exprimée par le ratio en millimètres de mercure des tensions artérielles systolique (TAS) (mesurée lorsque le cœur se contracte pour propulser le sang par l'aorte vers les artères) et diastolique (TAD) (mesurée lorsque le cœur se relâche pour recevoir le sang). Chez l'adulte, on parle d'hypertension artérielle (HTA) lorsque la tension mesurée en position assise après un repos de 3 à 5 minutes dans un environnement calme est anormalement élevée : $TAS \geq 140$ mmHg et/ou $TAD \geq 90$ mmHg (159). Par ailleurs, dans la démence, la valeur seuil de diagnostic est actuellement au cœur du débat ; une TAS à 130 mmHg pouvant être plus appropriée à l'âge de 50 ans (160).

De tous les facteurs de risque vasculaires, l'hypertension est le prédicteur le plus puissant de l'AVC, hémorragique et ischémique (161), et représente un facteur de risque important de la démence post-AVC. Les lésions vasculaires cérébrales peuvent modifier la régulation du débit sanguin cérébral, perturber la barrière hémato-encéphalique et réduire la capacité de réparation du cerveau, amplifiant ainsi davantage la dysfonction cérébrale qui entraîne une déficience cognitive (162). Par ailleurs, les lésions vasculaires cérébrales peuvent avoir

des effets additifs, voire synergiques, avec des lésions neurodégénératives coexistantes et accélérer l'expression clinique de la pathologie MA (163,162). Par exemple, une étude d'autopsie menée dans la Nun Study a montré que lorsque des critères neuropathologiques de la MA et des petits infarctus lacunaires dans les ganglions de la base, le thalamus ou dans la substance blanche étaient présents de façon concomitante, alors le syndrome démentiel pouvait se manifester en présence d'une quantité plus faible de pathologie MA (163). Enfin, des études en imagerie cérébrale ont montré qu'une tension artérielle élevée en milieu de vie était associée à de l'angiopathie amyloïde cérébrale, à la présence de plaques A β et à de la dégénérescence neurofibrillaire (164). L'hypoperfusion cérébrale quant à elle peut modifier la clairance du peptide amyloïde-béta, favorisant ainsi le dépôt de plaques amyloïdes (165) et précipitant l'atrophie cérébrale (166).

Les lésions cérébrales vasculaires cachées, qui regroupent les signaux de la substance blanche, les infarctus cachés et les micro-saignements, constituent également des médiateurs importants dans la relation entre hypertension, facteurs de risque vasculaires et cognition (167-169). Tout comme les lésions vasculaires cérébrales, les lésions cachées peuvent interagir avec les lésions neurodégénératives de la MA, avec une potentialisation réciproque des processus pathologiques et des effets synergiques délétères sur la cognition.

1.5.4.2. Diabète

Le diabète est une maladie chronique fréquente qui apparaît lorsque la production d'insuline sécrétée par le pancréas est insuffisante pour réguler la concentration de sucre dans le sang (c.-à-d. diabète de type 1) ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (c.-à-d. diabète de type 2). Chez l'adulte, le diagnostic du diabète est posé lorsque la glycémie est supérieure à 7.0 millimoles (mmol) par litre à jeun ou à 11.1 mmol/L à n'importe quel moment de la journée (170).

Des études d'IRM morphologique, en majorité transversales, ont montré une association entre le diabète de type 2 et la présence d'AVC ischémiques, de micro-infarctus corticaux et sous-corticaux (171,172) et d'une atrophie cérébrale, en particulier au niveau hippocampique et amygdalien (173). De plus, une hypoglycémie sévère entraînerait des lésions cérébrales,

notamment au niveau de l'hippocampe (174). Les hypothèses physiopathologiques proposées sont que l'hypoglycémie pourrait engendrer des micro-infarctus, tandis que l'hyperglycémie engendrerait du stress oxydatif et une augmentation des dépôts A β et de la phosphorylation de la protéine Tau (171,172,175,176).

1.5.4.3. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité représentent une accumulation anormale ou excessive de masse grasse et la maigreur une insuffisance pondérale pouvant faire état de troubles de dénutrition. L'indice de masse corporelle (IMC) est l'instrument privilégié de l'estimation de la corpulence d'un sujet et de son adiposité générale ; il représente le ratio du poids d'une personne en kilogrammes (kg) sur le carré de sa taille en mètres (m²). Selon la classification de l'OMS, un IMC entre 25 et 30 kg/m² chez l'adulte traduit une situation de surpoids, un IMC supérieur à 30 kg/m² de l'obésité, tandis qu'un IMC inférieur à 18.5 kg/m² traduit un poids insuffisant (177). Un même IMC pouvant refléter une composition corporelle très différente (ex., sportif de haut niveau versus personne en surpoids), cette mesure d'adiposité globale n'est pas optimale pour évaluer l'excès de masse grasse corporelle et ne fournit pas d'indication sur la distribution de celle-ci. Pour cela, l'IMC peut être complété par la mesure du tour de taille, un indicateur de l'adiposité abdominale qui permet de mieux différencier la masse grasse de la masse musculaire. Chez les caucasiens, un diagnostic d'obésité abdominale est posé lorsque le tour de taille est supérieur ou égal à 80 centimètres (cm) chez la femme et 94 cm chez l'homme (178).

Les mécanismes physiopathologiques conduisant du surpoids ou de l'obésité (notamment l'adiposité viscérale) à la démence reposent principalement sur l'insulinorésistance et l'inflammation chronique qui favorisent la neurodégénérescence mais aussi majorent le risque des facteurs vasculaires et de maladies cérébrovasculaires (25,179). En effet, le tissu adipeux produit des cytokines pro-inflammatoires (ex. l'interleukine 6 ou le TNF- α) qui, en passant la barrière hémato-méningée, favorisent une exacerbation de la neuro-inflammation associée au vieillissement cérébral et aux dépôts de protéines A β (180,181). De plus, l'obésité est

connue pour augmenter le risque de développer de nombreuses pathologies, telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ou encore certains cancers.

1.5.4.4. Dyslipidémie

La dyslipidémie représente un dysfonctionnement du système de régulation du cholestérol total (CT), de ses fractions (le cholestérol HDL [HDL-C] et LDL [LDL-C]), ou des triglycérides. Plusieurs critères diagnostiques existent. Selon l’OMS, le diagnostic est posé lorsque le HDL-C est inférieur à 0.9 mmol/L pour les hommes et 1.0 mmol/L pour les femmes et/ou lorsque les niveaux de triglycérides sont supérieurs ou égaux à 1.7 mmol/L quel que soit le sexe (182).

La dyslipidémie pourrait être liée à la santé cérébrale principalement via des mécanismes vasculaires, tel que l’athérosclérose (apparition de dépôts lipidiques [athéromes] à l’intérieur des artères attribuée à la présence excessive de cholestérol dans le sang) conduisant à des infarctus cérébraux et une hypoxie cérébrale (183). Toutefois, en ce qui concerne le cholestérol spécifiquement, notons qu’il existe une biosynthèse intracérébrale du cholestérol, indépendante du cholestérol circulant, et que le cholestérol est une composante importante du tissu cérébral (184). Il aurait des propriétés neuroprotectrices, incluant le maintien de la plasticité synaptique, une augmentation du volume hippocampique, et des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Les liens entre cholestérol circulant et cholestérol intracérébral sont encore mal compris.

1.5.5. Mécanismes potentiels liant le mode de vie à la santé cérébrale

1.5.5.1. Nutrition : les nutriments

L’alimentation pourrait être un candidat important dans la prévention du vieillissement cérébral tout au long de la vie. En effet, divers nutriments ont été associés à un ralentissement du déclin cognitif et à une diminution du risque de démence, notamment les

acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne de type oméga-3 (n-3), les vitamines B (vitamines B6, B12 et folates), la vitamine D et les antioxydants (caroténoïdes, polyphénols et vitamines E et C) (185).

– **Les AGPI n-3** sont apportés en grande partie par la consommation d'huiles végétales et des produits de la mer, surtout les poissons gras. Chez les mammifères, les AGPI n-3, en particulier le docosahexaénoïque (DHA) et l'eicosapentaénoïque (EPA), constituent environ 50% de la membrane neuronale et 70% de la gaine de myéline des neurones (186) et joueraient donc un rôle important dans le développement des cellules nerveuses du cerveau. Leur concentration est élevée dans les régions du cerveau les plus actives sur le plan métabolique, dont le cortex cérébral, la mitochondrie, les synaptosomes et les vésicules synaptiques (187,188). Les effets bénéfiques des AGPI n-3 sur le cerveau comprennent l'augmentation de la synaptogénèse et de la neurogenèse, la promotion d'actions anti-inflammatoires (189) ainsi que des mécanismes neurochimiques potentiels directement liés à la pathologie Alzheimer (190).

– **Les vitamines B et D** sont apportées par des sources alimentaires variées et sont impliquées dans divers mécanismes neuroprotecteurs. Les vitamines B6 (céréales complètes, foie et oléagineux), B12 (abats, viande, poisson) et les folates (légumes verts [notamment à feuilles], foie et légumineuses, fromages) jouent un rôle fondamental dans le développement et le fonctionnement cérébral. Elles régulent notamment l'hyperhomocystéinémie, un facteur de risque établi des maladies cardiovasculaires et de la démence, et elles jouent un rôle important dans les réactions de méthylation impliquées dans la transmission synaptique (191,192). La vitamine D est quant à elle apportée à 20% par l'alimentation (poissons gras, œufs), et à 80% par biosynthèse endogène qui s'effectue suite à une exposition solaire. C'est une hormone stéroïde aux propriétés biologiques multiples dans l'organisme en général, mais surtout dans le cerveau (ex. transmission synaptique, survie neuronale, modulation de la charge amyloïde) (193). La vitamine D peut favoriser les mécanismes neuronaux de protection contre la MA ; par exemple, en atténuant les changements inflammatoires liés à l'âge dans l'hippocampe (194).

– **Les composés antioxydants**, tels que les caroténoïdes, les vitamines E et C et les polyphénols sont apportés par la consommation de fruits, de légumes, d'huile d'olive, de cacao et de boissons végétales (vin, café, thé). Les caroténoïdes sont des précurseurs des rétinoïdes, qui seraient des molécules clés de la plasticité synaptique cérébrale (185). La vitamine E, fournie par les huiles végétales et les fruits à coque, représente le principal antioxydant liposoluble des cellules; elle prévient la peroxydation des phospholipides membranaires. Notamment, l'huile d'olive et les noix sont particulièrement riches en composés phénoliques neuroprotecteurs et l'huile d'olive vierge extra contient une grande quantité d'acide oléique qui a été négativement associée à des biomarqueurs de l'inflammation telle que la protéine C-réactive présente dans les plaques neuritiques du cerveau et dans le plasma (195). Enfin, les polyphénols sont impliqués dans de nombreux mécanismes et voies de signalisation, certains d'entre eux étant dotés de propriétés neuroprotectrices spécifiques. Par exemple, des études d'imagerie cérébrale menées chez l'homme ont montré que les flavanols apportés par le cacao améliorait la plasticité neurovasculaire (196). Comme les apports journaliers en polyphénols sont 10 à 100 fois plus élevés (≤ 1 g/j) que ceux de la plupart des vitamines, ce composé est un contributeur majeur de la capacité antioxydante totale de l'alimentation.

En raison des interactions biologiques complexes qui existent entre ces différentes composantes, la recherche s'est tournée depuis deux décennies vers l'étude des habitudes alimentaires globales, en complément des approches par nutriment ou des groupes alimentaires individuels. A ce jour, les régimes alimentaires les plus couramment étudiés en lien avec les troubles cognitifs et la démence sont le régime Méditerranéen (MeDi), suivi du régime DASH (Dietary approaches to stop hypertension), MIND (Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay) et du régime AHEI (Alternante healthy eating index) (28). Ces régimes ont comme particularité d'être riches en fruits et légumes, en graisses insaturées, en poissons et en céréales complètes et pauvres en viandes et en lipides saturés. Dans la suite, nous nous intéressons particulièrement à la diète méditerranéenne, qui a été la plus étudiée en lien avec la démence (28) et que nous avons étudié au cours de cette thèse.

1.5.5.2. Nutrition : le régime Méditerranéen

L'émergence du terme « régime Méditerranéen » et sa popularité ont été rendues possibles grâce aux travaux menés en 1958 dans la célèbre *Seven Countries Study* par Ancel Keys (1904-2004), un scientifique américain qui a été le premier à remarquer le lien entre la faible incidence des maladies cardiovasculaires dans certaines communautés méditerranéennes traditionnelles et leurs habitudes alimentaires spécifiques (197). Les recherches qui ont suivi ont confirmé les bénéfices apportés par les interventions diététiques d'origine méditerranéenne, non seulement dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires, mais aussi dans l'approche thérapeutique de l'obésité, du diabète de type 2, du syndrome métabolique, du cancer ou des maladies neurodégénératives (198). Ainsi, les directives internationales l'ont intégré parmi les habitudes alimentaires saines recommandées (199).

Construit sur la base du modèle nutritionnel des pays du bassin Méditerranéen, principalement la Grèce et l'Italie du Sud, le MeDi se caractérise par une consommation élevée de légumes, légumineuses, fruits (incluant les noix), céréales complètes et huile d'olive ; une consommation modérée de poissons et de crustacés ; une consommation faible à modérée de volaille, d'œufs et de produits laitiers (fromage, yogourt) ; une consommation faible de viande rouge, d'abats et de pâtisseries riches en graisses saturées ; et enfin une consommation modérée d'alcool, principalement du vin pendant les repas (200). Cette hiérarchie des apports alimentaires est souvent représentée sous forme pyramidale, un moyen de vulgarisation efficace initié par Willett et coll. (201) en 1995. Sa dernière révision, établie en 2011 par Bach-Faig et coll. (202), met en exergue un modèle d'alimentation durable qui intègre la nutrition, les productions locales, la biodiversité, la culture et la durabilité, avec un faible impact sur l'environnement (Figure 1.9). Par ailleurs, le MeDi a été inscrit en 2010 sur la liste du patrimoine immatériel de l'UNESCO qui le considère comme « *un ensemble de savoir-faire, connaissances, pratiques et traditions qui vont du paysage à la table* » – et qui, vraisemblablement, contribue à la santé cérébrale.

Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today
guidelines for adult population

Serving size based on frugality
and local habits
Wine in moderation
and respecting social beliefs



Figure 1.9. Pyramide du régime Méditerranéen. Image tirée de Bach-Faig et coll. *Public Health Nutrition* 2011 (202).

En effet, ce régime a été impliqué dans plusieurs mécanismes associés à la MA, notamment la réduction de l'inflammation (203–205) et du stress oxydatif (206,207). De plus, des données probantes issues d'études d'imagerie structurale menées chez les sujets âgés cognitivement normaux, suggèrent une association entre une plus grande adhérence au MeDi et la préservation du volume et de la structure cérébrale. Par exemple, dans l'étude 3C, Pelletier et coll. (208) ont fait état d'associations entre l'adhérence au MeDi et la préservation de la microstructure de la substance blanche et un gain de connectivité structurale. Aussi, des études longitudinales ont montré qu'une adhérence plus élevée au MeDi était associée à un ralentissement du taux d'atrophie hippocampique d'environ 2,5 ans (209) et à une réduction de l'accumulation de protéine A β au fil du temps (210). Enfin, l'adhérence à un régime MeDi a été associée à la réduction de maladies chroniques, tels que le diabète de type 2, l'obésité ou encore le syndrome métabolique et pourrait ainsi indirectement minorer le risque de démence (198).

1.5.5.3. Activité physique

L'amélioration du flux sanguin irrigant le cerveau est l'un des mécanismes le plus souvent évoqué pour expliquer l'effet bénéfique d'une activité physique régulière sur le vieillissement cognitif (211). En effet, une baisse du flux sanguin cérébral au repos accompagne le vieillissement non pathologique (212) et pourrait être associée à l'angiopathie amyloïde (213). De plus, l'activité physique pourrait également favoriser la clairance amyloïde et augmenter la réserve cognitive (214). Des effets bénéfiques sur plusieurs paramètres inflammatoires ont aussi été observés ; grâce à la libération de cytokines anti-inflammatoires dans le cerveau, telle que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), la synaptogénèse et la neurogénèse hippocampique seraient stimulées (211,215). Dans cette perspective, une étude d'intervention menée par Erickson et coll. (216) a montré qu'un programme d'activité physique de type aérobie mené pendant 6 mois entraînait une augmentation de 2% du volume de l'hippocampe et une amélioration des performances cognitives. Enfin, et comme pour les habitudes alimentaires, des données probantes suggèrent que l'activité physique améliore le stress psychologique et les facteurs de risque vasculaires et métaboliques pouvant ainsi contribuer indirectement à minorer le risque de démence (211).

Au total, la santé cardiométabolique, l'adhérence à une alimentation saine et la pratique d'une activité physique régulière sont des facteurs de risque modifiables qui peuvent minorer le risque de démence par divers mécanismes neuroprotecteurs. De plus, les facteurs cardiométaboliques sont probablement sur le chemin causal reliant l'alimentation et l'activité physique au vieillissement cérébral et à la démence – deux conditions qui ont une forte composante vasculaire.

1.5.6. Effets de long terme et effets cumulés des facteurs d'exposition

Certaines expositions de longue durée pourraient avoir des effets importants sur de nombreux organes, y compris sur le cerveau (110). Par exemple, la cohorte finlandaise CAIDE (Cardiovascular risk factors, aging, and dementia) a montré une association entre

plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, hypertension, dyslipidémie) mesurés en milieu de vie et la survenue d'une démence 20 ans plus tard (217,25,218). Ces résultats, corroborés par d'autres, suggèrent indirectement que ce sont les expositions au long cours, depuis la quarantaine, et leurs effets biologiques délétères sur les tissus accumulés pendant de nombreuses années, qui favoriseraient le développement de la démence. Ces travaux sur l'impact des expositions à la quarantaine sur la santé cérébrale avec le vieillissement mettent en exergue l'importance de considérer une approche fondée sur le parcours de vie dans l'étude des facteurs de risque de la démence.

Une approche fondée sur le parcours de vie pose comme postulat que, bien que de nombreuses maladies chroniques soient diagnostiquées à un âge avancé, ces affections peuvent en fait refléter des dommages causés plus tôt, voire très tôt, dans la vie. Sur la base des données disponibles, plusieurs modèles théoriques sous-tendant l'épidémiologie vie-entière des maladies chroniques associées au vieillissement, comme la démence, ont été proposés (219) :

- **Le modèle à effets immédiats** : l'exposition à un facteur de risque causal au cours d'une période brève suffit à augmenter le risque de survenue de la maladie à l'instant d'après. En outre, il suppose que les individus connaissent une diminution du risque de maladie simultanément ou peu de temps après que le facteur de risque ait été éliminé. Par exemple, chez la personne âgée la prise de médicaments psychotropes peut entraîner des sensations de vertige ou des troubles de l'équilibre qui contribuent à la survenue de blessures liées aux chutes.
- **Le modèle biologique cumulatif** : chaque temps additionnel d'exposition aux facteurs de risque induit des dommages physiologiques, qui se cumulent jusqu'à passer un seuil critique qui entraîne le développement d'une maladie (Figure 1.10., panel A1). Ces dommages s'accumulent tout au long de la vie, augmentant le risque de maladie ultérieure à chaque période d'exposition supplémentaire. Même si le risque est éliminé à l'âge adulte, la personne subira quand même potentiellement les dommages

physiologiques accumulés avant l'élimination. Il s'agit d'un modèle couramment avancé en épidémiologie. Par exemple, l'exposition cumulée à des facteurs biologiques, comme la santé cardiométabolique, ou des consommations à risque (ex. tabac) peuvent avoir une incidence sur la survenue de maladies chroniques (ex. cancer).

- **Le modèle des chaînes de risque :** une séquence d'expositions augmente le risque de la maladie ; une expérience nocive antérieure déclenche l'exposition à une exposition nocive ultérieure (Figure 1.10., panel A2). Par exemple, l'éducation des enfants influe sur l'engagement cognitif adulte et l'engagement cognitif des adultes influe sur le risque de démence.
- **Le modèle des périodes critiques :** une période d'exposition particulière peut avoir un impact à long terme sur la santé ultérieure, indépendamment des autres expositions ou alors en interaction avec elles (Figure 1.10., panel A3). Par exemple, la période de développement de la plasticité cérébrale chez le nourrisson implique qu'une interaction avec l'environnement peut avoir une influence inhabituelle à cette période.

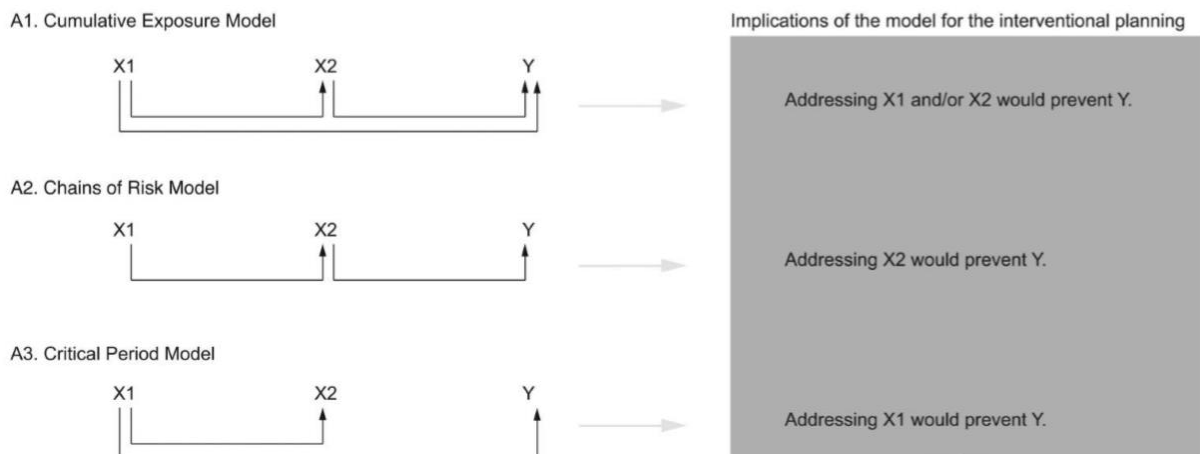


Figure 1.10. Trois modèles théoriques sous-tendant l'épidémiologie vie-entière. Tiré de Nishi et coll. American Journal of Preventive Medicine 2015 (220).

Ces modèles ont pour vocation de théoriser l'étiologie des maladies chroniques, mais leur application pratique reste un véritable challenge méthodologique, tant du point de vue des données disponibles que de la modélisation statistique. Mettre en œuvre de telles recherches permettrait de guider et optimiser les interventions médicales et de santé publique (220). Dans le cadre de la démence, les modèles biologiques cumulatifs et de périodes critiques semblent la description la plus plausible des liens entre les facteurs de risque biologiques (notamment la santé cardiométabolique) ou liés au mode de vie et l'apparition de la maladie (219), mais il existe en réalité peu de preuves et de mises en application de tels modèles.

Les quelques études épidémiologiques qui ont analysées les expositions autour de la quarantaine en relation avec la démence et le vieillissement cognitif sont passées en revue dans la section suivante.

1.5.7. Etudes épidémiologiques prospectives d'observation : évaluation des facteurs depuis la quarantaine et risque de déclin cognitif ou de démence

1.5.7.1. Tension artérielle et hypertension

Les nombreuses études longitudinales sur l'hypertension artérielle ou la TAS et TAD en lien avec le risque de déclin cognitif et de démence ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses (221–224). Celle de Power et coll. (223), menée sur 19 cohortes dont 15 sont constituées de personnes âgées (>65 ans), ne montre pas d'association entre l'HTA (rapport de risque $RR=0.97$ intervalle de confiance $IC95\%=0.80-1.16$), ou l'augmentation de 10 mmHg de la TAS ($RR=0.95$ $IC95\%=0.91-1.00$) ou de la TAD ($RR=0.94$ $IC95\%=0.85-1.04$), et le risque de MA. Ces résultats sont corroborés par Guan et coll. (222) qui, la même année, ont analysé l'effet de la prise d'un traitement antihypertenseur sur le risque de MA dans 9 études de cohortes, et qui ne rapporte aucune association, que l'hypertension soit traitée ou non traitée. Toutefois, ces méta-analyses comprennent des études dont l'âge des participants (de 40-82 ans), la répartition par sexe (0 à 75% de femmes) et la durée de suivi (de 2 à 27 ans) étaient

très hétérogènes. Or, l'effet de l'hypertension sur le risque de démence et de MA peut dépendre de l'âge (225) et du sexe (226).

Face à cela, Lennon et coll. (224) ont récemment réalisé une méta-analyse incluant 7 études prospectives (avec un sex-ratio équilibré (40-60%), des participants âgés en moyenne de 40-65 ans à l'inclusion et suivis au moins 8 ans en moyenne) et évaluant uniquement les niveaux de tension artérielle en milieu de vie en lien avec le risque de la MA. Les résultats montrent que le risque de MA était augmenté de 18% (HR=1.18 IC95%=1.02-1.35) et de 25% (HR=1.25 IC95%=1.06-1.47) chez les sujets avec une hypertension systolique de stade 1 et de stade 2 à la quarantaine, respectivement. Aucun effet n'a été rapporté concernant la TAD. L'importance de la tranche d'âge considérée dans l'étude des associations a également été retrouvée pour la démence toutes causes confondues et la démence vasculaire. Dans la Honolulu-Asia Aging Study, une cohorte d'hommes, des niveaux élevés et non traités de TAS et de TAD à la quarantaine (âge moyen 53 ans) ont été associés à un risque accru de démence, de MA et de démence vasculaire 25 ans plus tard (227), tandis qu'une TAS et TAD élevées en fin de vie étaient associées à une augmentation du risque de démence (mais dans une moindre mesure chez les 65-74 ans)(225). L'association disparaissait chez les plus de 75 ans (225). Au contraire, la Bronx Aging Study a montré que l'hypotension (TAD≤70 mmHg) chez les sujets très âgés (75-85 ans) était associée à un risque augmenté de MA (HR=1.91, IC95%=1.05-3.48), risque majoré lorsqu'elle était maintenue pendant plus de deux ans (HR=2.19, IC95%=1.27-3.77) (228). Cette question de soutenabilité a été retrouvée dans la Atherosclerosis Risk in Communities Study, où les sujets hypertendus depuis la quarantaine jusqu'à la fin de vie (HR=1.49 IC95%=1.06-2.08) mais aussi les hypertendus en milieu de vie et hypotendus à des âges avancés (HR=1.62 IC95%=1.11-2.37), présentaient un risque de démence plus élevé, comparativement à une TA normale tout au long de la vie (229).

Plusieurs autres cohortes ont étudié les trajectoires de tension artérielle en lien avec la survenue de la démence et de la MA (230,231,225,232-234). A ce jour, seules deux d'entre elles, disposant d'un suivi supérieur à 30 ans, ont étudié des trajectoires depuis la quarantaine (233,234). L'étude de ces trajectoires a notamment permis d'observer que les futurs déments

présentaient une augmentation de la TAS avec l'âge plus marquée que les sujets indemnes (233) et cette hausse était plus marquée en présence d'un traitement antihypertenseurs (234). Chez la personne âgée, une chute de tension artérielle (globale, systolique et diastolique) plus abrupte a été montrée dans les 2 à 3 ans précédant le diagnostic de démence (225,232) et de MA (233), mais d'autres n'ont constaté aucune différence pour la démence et la MA (230,231).

Au total, la relation épidémiologique vie-entière entre tension artérielle, hypertension et vieillissement cognitif est donc particulièrement complexe. Les résultats obtenus en milieu de vie sont plus cohérents et en faveur d'une relation entre la TA élevée et l'apparition de la maladie. Cette association pourrait être modulée par la prise d'antihypertenseurs, tandis que chez la personne âgée, en particulier au-delà de 75 ans, le déclin de la TA et l'hypotension refléteraient davantage la progression insidieuse de la pathologie. Ceci pourrait expliquer l'incohérence des résultats obtenus à cette période de la vie. Toutefois, le rôle causal des variations de la tension artérielle avec la cognition n'a pas été confirmé.

1.5.7.2. Surpoids et obésité

Les études épidémiologiques d'observation qui se sont intéressées aux associations entre la corpulence (en utilisant l'IMC comme indicateur) et le risque de démence sont plus concordantes lorsque l'IMC était étudié en milieu de vie plutôt qu'en fin de vie. La méta-analyse récente de Albanese et coll. (235) est la première à avoir synthétisé les données de 19 études prospectives au suivi long (>10 ans en moyenne) qui se sont intéressées à l'IMC depuis la quarantaine en lien avec la survenue de la démence. Les résultats montrent que les sujets en insuffisance pondérale (RR=1.39, IC95%=1.13-1.70), obèses (RR=1.33, IC95%=1.08-1.63) mais pas ceux en surpoids (RR=1.07, IC95%=0.96-1.20) à la quarantaine avaient un risque significativement augmenté de développer une démence, comparativement à des sujets ayant un IMC normal. Cette association en forme de U entre l'IMC et la démence est en cohérence avec des méta-analyses antérieures basées sur un nombre d'études plus limité (236,237). Cette forme d'association a été retrouvée pour la démence vasculaire et la

MA (238), le déclin des performances cognitives (239) et pourrait être accentuée en fonction du patrimoine génétique (240).

Lorsque la corpulence est mesurée à un âge plus avancé, les associations entre surpoids, obésité et démence sont plus contradictoires ; les études faisant état d'associations nulles (241–246), voire inverses (247,248), entre un IMC élevé et le risque de la maladie. L'inversion des associations en fin de vie a été corroborée par d'autres travaux qui montrent que l'insuffisance pondérale et/ou une perte de poids en fin de vie étaient associées à un risque accru de démence par rapport à un IMC normal ou stable (249–251) avec, toujours, un risque pouvant être majoré en fonction du patrimoine génétique (252). Une étude de cohorte rétrospective récente (incluse dans la méta-analyse de Albanese et coll. citée précédemment (236)), comprenant près de 2 millions de sujets suivis pendant plus de 20 ans, montre une association protectrice entre la surcharge pondérale et le risque de démence chez la personne âgée mais aussi, et étonnamment, depuis la quarantaine (247). La causalité inverse semble être une hypothèse peu probable pour expliquer ce résultat, étant donné la grande antériorité des mesures de corpulence (20 ans) par rapport au diagnostic de démence. Par contre, certains auteurs ont suggéré la possibilité d'une confusion résiduelle, des covariables essentielles telles que le niveau d'étude et les facteurs de mode de vie n'ayant pas été considérées dans l'analyse (248,253).

A ce jour, quatre études de cohorte ont investigué l'évolution de l'IMC chez des sujets devenus déments (254–256,29), dont trois depuis la quarantaine avec 30 ans de suivi environs (254,256,29), et une en fin de vie (>80 ans) disposant de 6 ans de suivi (255). Pour l'ensemble des études menées depuis la quarantaine, comparés aux individus cognitivement sains, les futurs déments présentaient des trajectoires qui se caractérisaient toujours par des niveaux d'IMC plus élevés à la quarantaine puis par une perte de poids plus rapide à des âges avancés (254,256,29). Toutefois, dans la Honolulu Asia Aging Study où la MA et la démence vasculaire ont été en plus étudiées, les différences en milieu de vie étaient particulièrement prononcées dans le cas de la démence vasculaire, mais moins claires dans le cas de la MA (254). En fin de vie, les futurs déments présentaient une perte de poids plus marquée (234,254); les études ayant étudié les trajectoires en temps rétrospectif depuis le

diagnostic de démence faisant état d'un début de déclin 10 (255) à 8 ans (29) avant le diagnostic.

De façon générale, un IMC élevé en milieu de vie est associé à un risque accru de démence plusieurs années après, alors que chez des personnes âgées c'est parfois un IMC faible qui est associé à la survenue de la démence. Ces résultats font écho à ceux observés précédemment pour l'hypertension artérielle et soutiennent l'importance de repenser l'approche des recherches épidémiologiques sur le vieillissement cognitif en tant que parcours de vie.

1.5.7.3. Dyslipidémie

En milieu de vie, plusieurs études épidémiologiques prospectives ont révélé des associations entre l'hypercholestérolémie et un risque accru de démence et de MA (217,257–260), mais d'autres études n'ont trouvé aucune association (261–264). Chez la personne âgée, des taux élevés de cholestérol LDL étaient associés à un risque plus élevé de démence (265).

A ce jour, seuls trois études ont investigué les trajectoires de cholestérol total depuis la quarantaine (262,266) ou uniquement en fin de vie (267) en amont de la démence. Quel que soit le type de démence, la diminution des niveaux de cholestérol avec l'âge était plus rapide chez les futurs déments. De façon générale, et tout comme la tension artérielle et la corpulence, les associations pour le cholestérol apparaissent bidirectionnelles au cours du temps.

1.5.7.4. Glycémie et diabète

Parmi l'ensemble des facteurs cardiométaboliques, les taux élevés de glucose dans le sang et le diabète constituent une exception notable car quelle que soit la période de vie durant laquelle ils sont étudiés, ils constituent des facteurs de risque constamment associés à un déclin cognitif plus important et à un risque accru de démence, de MCI ou de MA (264,268–271). Aucune étude n'a à ce jour encore investigué les trajectoires de glycémie plasmatique en lien avec la démence, mais de façon général, ces facteurs pourraient être des contributeurs

importants de la démence tout au long de la vie qui pourraient être des cibles importantes de prévention.

1.5.7.5. Le régime Méditerranéen

Dans les études épidémiologiques observationnelles, le niveau d'adhérence à une alimentation est évalué au moyen de scores appliqués aux données de consommations alimentaires issues d'enquêtes nutritionnelles. Depuis la création du score originel par Trichopoulou et coll. (272) en 1995, plusieurs scores ont été proposés (273).

Chez la personne âgée, de nombreuses études longitudinales se sont intéressées à l'association entre MeDi et démence et ont donné lieu à plusieurs revues de la littérature (27,274,275). La plus récente a été réalisée par Scarmeas et coll. (28) et parmi les 13 études observationnelles prospectives sélectionnées faisant état de preuves solides, 11 ont rapporté des associations significatives entre l'adhérence au MeDi et l'apparition de la démence. Par ailleurs, quatre méta-analyses d'études de cohortes prospectives ont suggéré un effet bénéfique de l'adhérence au régime de type MeDi sur la réduction du risque de maladies neurodégénératives (198) ou de déficience cognitive légère, de démence et de maladie d'Alzheimer (276–278). La dernière a été réalisée par Wu et Sun (278) et inclut 8 études de cohortes (dont 6 sélectionnées dans Scarmeas et coll. (28)) qui se sont intéressées aux transitions de la cognition normale vers le MCI, la MA et la démence toutes causes confondues. Toutes les études ont évalué l'adhérence au régime MeDi à partir d'un score variant de 0 à 9 points, à l'exception de la cohorte Memory and Aging Project qui a utilisé un score variant de 0 à 55 points (279). Le score MeDi a été analysé en continu, selon un cut-off à la médiane ou en comparant les deux catégories extrêmes. Pour la transition de l'état de cognition normale vers le MCI, une diminution du risque de 17% a été observée chez les adhérents MeDi, comparativement aux sujets non-adhérents. Pour la transition vers la MA, non seulement les sujets de la catégorie supérieure présentaient un risque diminué de 40%, mais pour chaque augmentation d'un point du score MeDi, le risque de MA diminuait de 6%.

Lorsque le MeDi est évalué à des âges plus jeunes, les résultats sont moins cohérents. Cependant, à ce jour, seules deux grandes cohortes au long cours se sont intéressées à l'effet de l'adhérence au MeDi depuis la quarantaine : la Nurses' Health Study (NHS) aux États-Unis, qui a débuté en 1976 avec la participation de femmes âgées de 30 à 55 ans, et la Whitehall II en Angleterre, lancée en 1985-1988 auprès de participants âgés de 35 à 55 ans. Dans la NHS, le score moyen d'adhérence à l'Alternate-MeDi, une variante du score MeDi développé par Fung et coll. (280), a été associé à un meilleur score cognitif moyen après l'âge de 70 ans, mais pas au ralentissement du déclin cognitif (281). Dans la Whitehall II, aucune association n'a été retrouvée entre l'adhérence au MeDi, depuis la quarantaine et le risque de démence à des âges avancés (37). Cette étude est aussi, à notre connaissance, la seule à avoir investigué des trajectoires nutritionnelles dans les années précédant le diagnostic de démence. Il ne s'agissait pas du score MeDi mais du score AHEI qui est plus adapté et préconisé pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires (282).

De façon générale, les associations entre nutrition et démence sont prometteuses et posent l'alimentation comme un facteur de prévention potentiel important. A nouveau, l'interprétation des résultats semble très différente en fonction de l'âge auquel est évaluée la nutrition. Cependant, contrairement à ce que l'on avait observé avec les paramètres cardiométaboliques, la nutrition ne semble pas plus solidement associée au vieillissement cérébral lorsqu'elle est mesurée en milieu de vie. Ces résultats ne sont donc pas dans le sens d'une relation causale entre les habitudes alimentaires en milieu de vie et le risque de démence chez la personne âgée, mais soutiennent plutôt l'existence d'une relation de causalité inverse. Toutefois, ces deux résultats doivent absolument être complétés par d'autres.

1.5.7.6. Activité physique

La pratique d'une activité physique régulière chez la personne âgée a été associée à une diminution du risque de déclin cognitif, de démence et de MA dans de nombreuses études longitudinales (283-285). De plus, une méta-analyse récente de Sofi et coll. (211) comprenant 15 études prospectives avec un suivi entre 1 et 12 ans de sujets âgés de plus de 65 ans montre

qu'un niveau d'activité physique élevé diminue de 38% le risque (HR=0,62 IC95%=0,54-0,70) de déclin cognitif, tandis que les sujets pratiquant un niveau faible à modéré d'activité physique sont protégés contre l'apparition de troubles cognitifs (HR=0,65 IC95%=0,57-0,75). Le plus souvent, les études d'observation ont comparé des niveaux d'activité physique élevés à des niveaux d'activité physique faibles, les estimations étant fondées sur les données auto-déclarées par les participants à l'étude. Par contre, on sait peu de choses sur le type, la fréquence, la durée et l'intensité de l'activité physique qui seraient les plus bénéfiques. Dans une étude transversale récente où l'activité physique a été mesurée et quantifiée par un actimètre, l'intensité (mais pas le volume) d'activité physique a été associée aux performances cognitives chez la personne âgée (286).

Ce bénéfice est aussi retrouvé lorsqu'on examine l'activité physique dès la quarantaine (287-289), y compris la marche (290), et lorsque l'activité physique est maintenue ou accrue jusqu'en fin de vie (15,288). Toutefois, comme pour les habitudes alimentaires, le nombre d'études sur cette période de vie est limité, et les associations avec l'activité physique mesurée en milieu de vie sont controversées (36,291,292).

A ce jour, seule une étude menée dans la Whitehall II (constituée à 2/3 d'hommes et 1/3 de femmes) a investigué l'étude de trajectoires d'activité physique en phase préclinique de la démence (36). Les résultats montrent que dans les 10 ans et plus précédant le diagnostic de démence, aucune différence d'activité physique n'est retrouvée entre les cas de démence et les participants non atteints. Par contre, chez les cas, une diminution rapide de l'activité physique a été observée 9 ans avant le diagnostic de démence.

Comme pour le régime MeDi, les associations entre activité physique et démence sont encourageantes mais les résultats obtenus en milieu de vie ne soutiennent pas l'existence d'une relation causale, mais plutôt une relation de causalité inverse. Toutefois, les études réalisées en milieu de vie restent limitées et doivent absolument être complétées par d'autres.

1.6. Spécificités méthodologiques de l'étude de facteurs de risque dépendants du temps dans les études épidémiologiques de la démence

1.6.1. Données répétées dans les cohortes et données manquantes

Une étude de cohorte en population de nature observationnelle a pour objectif de recruter à l'inclusion un groupe de sujets indemnes de la pathologie d'intérêt, puis de le suivre dans le temps (souvent des décennies) afin d'identifier à l'échelle individuelle la survenue de cette pathologie. Tout au long du suivi, des mesures répétées de l'exposition au(x) facteur(s) environnemental(aux) d'intérêt et de facteurs de confusion potentiels vont être collectées.

Ce type de cohorte présente deux caractéristiques particulières qui amènent à des difficultés méthodologiques. Premièrement, les mesures collectées de façon répétée sur les mêmes sujets induisent une corrélation intra-sujet. Deuxièmement, si des mesures sont manquantes au cours du suivi (ex. refus de participer à certaines visites, sortie d'étude définitive [abandon, déménagement, décès]), cela induit une perte d'information, une diminution de la puissance statistique de l'étude et potentiellement l'apparition de biais lorsque le processus de données manquantes est informatif (293). Afin de remédier à ces deux difficultés méthodologiques, il est possible d'appliquer un modèle linéaire à effets mixtes classique (294). Globalement, ces modèles incluent des effets aléatoires spécifiques au sujet qui permettent de capturer la corrélation intra-individuelle tout en gardant les mêmes interprétations que les modèles de régression classiques. De plus, les modèles à effets mixtes donnent des estimations robustes en présence de données manquantes de type intermittentes ou sortie d'étude tant que les données sont manquantes aléatoirement.

1.6.2. Evolution des outils de mesure

Dans les cohortes, les outils de mesure peuvent évoluer au cours du temps suite, par exemple, à l'émergence d'hypothèses ou bien à des restrictions budgétaires. Ces modifications ne permettent pas d'obtenir une échelle de mesure identique à chaque suivi. Pourtant, dans les modèles mixtes standards il est supposé que la variable d'intérêt longitudinale est identique tout au long du suivi. Afin de tenir compte du changement des outils dans le temps, les méthodes à variables latentes peuvent être envisagées (295). En effet, ces méthodes séparent la quantité d'intérêt sous-jacente du ou des outils qui la mesurent. Cependant, elles supposent généralement que ces outils sont disponibles à tous les temps. Récemment Alden L. Gross et coll. (296) ont proposé une adaptation des modèles à variables latentes pour étudier la performance cognitive sous-jacente des individus. La performance était mesurée à l'aide de différents tests administrés à des temps différents mais en supposant que les individus étaient vus aux mêmes temps. Or, dans les cohortes, les temps de mesure sont généralement très variables d'un sujet à l'autre.

1.6.3. Profils de trajectoires et risque de démence

Lorsque l'on désire étudier des associations entre l'évolution d'une variable d'exposition quantitative et la survenue d'un évènement dans les cohortes, on pense très rapidement à l'application de modèles conjoints. Ces modèles, introduits à la fin des années 1990 par Faucett et Thomas (297), répondent à un grand nombre de questions épidémiologiques dès que l'on souhaite quantifier l'effet de la dynamique courante ou d'un résumé spécifique de la trajectoire du marqueur sur un risque d'évènement. Cependant, ils ne permettent pas de visualiser et de contraster facilement les trajectoires du marqueur longitudinal selon la survenue de l'évènement. Pourtant, cela peut être particulièrement intéressant d'un point de vue épidémiologique pour décrire la dynamique du marqueur et la comparer suivant l'évènement (voir Figure i.2 présentée en Introduction). Des trajectoires du marqueur

peuvent être prédites pour un temps donné de survenue de l'événement. Toutefois, non seulement ces calculs sont souvent très complexes mais aussi, pour deux temps différents de survenue d'événement il n'est pas possible de réaliser une comparaison statistique directe des trajectoires. En outre, ces modèles font souvent des hypothèses simplificatrices notamment quant à la nature de l'association entre le marqueur et l'événement, qui pourraient limiter leur intérêt dès lors que l'objectif réside dans le contraste de trajectoires selon la survenue d'un événement.

Parmi les modèles conjoints, une sous-famille peu répandue, le modèle conjoint à classes latentes (MCCL), permet de fournir un petit nombre de profils de trajectoires dans la population associée à des risques de survenue de l'événement (298). Le MCCL structure la population d'étude en sous-groupes latents de sujets homogènes vis-à-vis de l'évolution du marqueur et du risque d'évènement. Toutefois, cette technique ne permet pas de contraster formellement des trajectoires selon un statut de maladie mais seulement selon un risque de survenue de maladie. De plus, si le lien entre l'exposition et l'évènement est faible, alors cette méthodologie ne contraste pas les trajectoires selon l'évènement mais seulement selon l'hétérogénéité propre à l'évolution du marqueur dans la population.

Pour contraster des trajectoires de marqueurs selon un événement, une approche très différente a été proposée par Amieva et coll. (32,35). Elle consiste à sélectionner un échantillon cas-témoins niché dans la cohorte selon un évènement de santé d'intérêt (ex. la démence), puis de décrire et de comparer les trajectoires d'un marqueur quantitatif (ex. score de cognition) dans chaque groupe en amont du diagnostic des cas. Cette méthode présente plusieurs avantages. Tout d'abord, grâce à l'appariement individuel des cas avec plusieurs témoins, les trajectoires sont contrastées entre des groupes pour lesquels les facteurs de confusion majeurs ont pu être contrôlés. De plus, cette approche donne une vision globale des trajectoires sur une période de suivi substantielle qui permet d'identifier comment et sur quelle durée les évolutions diffèrent entre les groupes. Par contre, les conclusions concernant les différences sont uniquement basées sur un examen visuel des trajectoires. En effet, les trajectoires sont obtenues à partir d'un modèle semi-paramétrique à effets mixtes (299).

1.6.4. Quantification de l'association dépendante du temps

L'analyse de trajectoires de facteurs de risque décrites au cours du temps et contrastées en fonction d'un évènement d'intérêt apporte des informations cruciales dans l'identification des fenêtres critiques d'exposition. Toutefois, cette approche ne permet pas de quantifier l'effet temporel de l'histoire d'une exposition antérieure sur la survenue de l'évènement. Pour cela, il est nécessaire de considérer cette histoire d'exposition en tant que variable explicative dans un modèle de régression.

Classiquement, les variables explicatives sont le plus souvent considérées non dépendantes du temps. Pour étudier l'effet de l'histoire d'une exposition dépendante du temps sur un marqueur d'intérêt, il a été proposé d'inclure dans les modèles une variable explicative résumée de l'exposition : un indice cumulé d'exposition possiblement pondéré (38–41). Cette variable résumée a été particulièrement utilisée pour étudier l'effet d'expositions professionnelles de longue durée (ex. tabac, amiante), mais elle présente deux limites majeures : (i) elle ne considère que des données complètes sur les données d'histoire d'exposition et (ii) elle ne tient pas compte de l'erreur de mesure de l'exposition.

De nouveau, l'application de modèles conjoints pourrait être une solution envisageable car ils permettent d'estimer et de quantifier l'effet de la dynamique courante de l'exposition (considérée comme mesurée avec erreur par intermittence) sur l'évènement de santé d'intérêt. Toutefois, ces modèles se limitent à des expositions et à des évènements qui sont concomitants alors qu'il peut être tout aussi intéressant d'étudier des fenêtres séparées pour l'exposition et son effet sur le marqueur de santé.

1.7. Objectif du travail de thèse et plan du mémoire

Face à ces questionnements épidémiologiques qui restent à résoudre et face aux problèmes statistiques qu'ils soulèvent, l'objectif principal de cette thèse a été d'étudier la dynamique de facteurs de risque liés au mode de vie (régime alimentaire, activité physique) et à la santé cardiométabolique (obésité, diabète, hypertension, dyslipidémie) dans la survenue de la démence, en proposant des approches statistiques adaptées et originales.

Plan du mémoire

- Le Chapitre 2, axé sur la méthodologie, décrit les méthodes statistiques et les données de cohortes sur lesquelles s'appuient ces travaux de recherche.
- Le Chapitre 3 se focalise sur les deux travaux épidémiologiques réalisés au cours de cette thèse. A partir d'échantillons cas-témoins nichés dans la cohorte, nous avons décrit les trajectoires de facteurs cardiométaboliques en phase prodromale de la démence (Article 1) et les trajectoires de facteurs de mode de vie depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif au-delà de 70 ans (Article 2).
- Le Chapitre 4 présente une approche statistique permettant l'analyse de trajectoires de facteurs de risque lorsque l'outil de mesure du facteur change au cours du suivi (Article 3).
- Enfin, le Chapitre 5 aborde la modélisation de l'effet de l'histoire d'une exposition sur l'évolution ultérieure d'un marqueur longitudinal grâce à une extension de méthodologies statistiques existantes sur les indices pondérés d'expositions cumulées.

Chapitre 2

Méthodologie

Sommaire

2.1. Méthodologies statistiques	99
2.1.1. Modèles mixtes	99
2.1.2. Approche cas-témoins nichée dans la cohorte	108
2.1.3. Contraste de trajectoires d'exposition : application de modèles mixtes à partir d'un échantillon cas-témoins niché	112
2.1.4. Estimation de l'effet dépendant du temps d'une histoire d'exposition	114
2.2. Données de cohortes	127
2.2.1. L'étude des Trois Cités (3C)	127
2.2.3. La Nurses' Health Study (NHS)	137
2.2.4. Résumé des données utilisées dans 3C et NHS	143

Ce chapitre comprend deux grandes parties. La première présente les méthodologies statistiques sur lesquelles se basent ces travaux de thèse, à savoir (i) l'utilisation de modèles statistiques issus de la théorie des modèles mixtes, (ii) une approche cas-témoins nichée dans la cohorte qui, couplée avec une modélisation mixte, permet le contraste de trajectoires d'exposition et (iii) la modélisation d'effets cumulés pondérés d'exposition. En deuxième partie de ce chapitre, nous décrivons les données longitudinales utilisées pour ces travaux qui sont issues de deux cohortes observationnelles en population générale complémentaires axées sur la démence et le vieillissement cognitif : la cohorte des Trois Cités en France et la Nurses' Health Study aux États-Unis.

2.1. Méthodologies statistiques

2.1.1. Modèles mixtes

2.1.1.1. Le modèle linéaire mixte

Le modèle linéaire mixte, introduit en 1982 par Laird et Ware est communément utilisé dans la modélisation de données longitudinales Gaussiennes (294). Il permet de tenir compte de la corrélation intra-sujet induite par la répétition de mesures sur les mêmes sujets dans l'estimation des paramètres au niveau de la population. Ce modèle est dit « mixte » ou « à effets mixtes » car il est composé : d'effets fixes qui sont identiques pour tous les sujets et représentent la tendance moyenne de la population, et d'effets aléatoires qui représentent la déviation individuelle, soit l'écart d'un individu par rapport à la tendance populationnelle.

Ce modèle permet ainsi d'étudier l'effet de variables explicatives sur la trajectoire moyenne d'une variable d'intérêt continue et gaussienne Y .

Notons Y_{ij} la valeur observée de Y pour le sujet i ($i = 1, \dots, N$) au temps de mesure t_{ij} ($j = 1, \dots, n_i$) où n_i représente le nombre de mesures pour le $i^{\text{ème}}$ sujet à la $j^{\text{ème}}$ répétition. Le modèle linéaire mixte s'écrit de la façon suivante :

$$Y_{ij} = X_{ij}^\top \beta + Z_{ij}^\top u_i + \varepsilon_{ij} \quad (2.1)$$

avec $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$, $\varepsilon_{ij} \perp \varepsilon_{ij'}$, $u_i \sim N(0, B)$ et $u_i \perp \varepsilon_i$

où X_{ij} représente le vecteur des variables explicatives de dimension p du sujet i à sa mesure j , associé au p -vecteur des effets fixes β ; Z_{ij} représente un sous-vecteur de X_{ij} de dimension q ($q \leq p$), associé au q -vecteur des effets aléatoires. X_{ij} inclut généralement des fonctions du temps t_{ij} et des variables explicatives qui peuvent être continues et/ou catégorielles alors que Z_{ij} inclut communément uniquement des fonctions du temps. Les erreurs de mesures aléatoires ε_{ij} sont distribuées selon une loi normale centrée. Le plus souvent, ces erreurs sont supposées indépendantes entre elles et de variance σ_ε^2 , si bien que la matrice de variance pour l'ensemble des erreurs d'un sujet est une matrice diagonale $\Sigma_i = \sigma_\varepsilon^2 I_{n_i}$. Le vecteur d'effets aléatoires u_i suit une loi normale d'espérance 0 et de matrice de variance-covariance B – contrairement aux effets fixes ils ne sont pas directement estimés car ce sont des variables aléatoires et qu'il est nécessaire d'estimer les paramètres de leur loi de probabilité (moyenne et variance-covariance). Généralement, aucune structure particulière n'est imposée à la matrice B , si bien que tous les effets aléatoires peuvent être corrélés entre eux. Parfois, lorsque le nombre d'effets aléatoires est important, on suppose que les effets aléatoires sont indépendants entre eux et la matrice B est diagonale. Les effets aléatoires u_i sont indépendantes des erreurs ε_{ij} .

Le modèle linéaire mixte considère ainsi deux sources de variabilité : une variabilité inter-individuelle, captée par les effets aléatoires u_i sachant que les individus représentent un échantillon aléatoire de la population, et une variabilité intra-individuelle, captée par l'erreur de mesure ε_{ij} qui résulte de l'outil de mesure et qui est indépendante d'une mesure à une autre. Dans certains cas, un processus d'autocorrélation peut être ajouté aux erreurs ε_{ij} pour tenir compte d'une dépendance sérielle. Il a par exemple été proposé d'inclure un processus autorégressif d'ordre 1 comme extension au modèle linéaire mixte standard (300). Ce dernier n'ayant pas été envisagé dans nos travaux il ne sera pas plus détaillé dans la suite.

Le modèle linéaire mixte peut s'écrire de façon matricielle en considérant simultanément toutes les mesures d'un même sujet. Pour un sujet i , notons $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in_i})^\top$ et $\varepsilon_i = (\varepsilon_{i1},$

..., ε_{im_i})^T les vecteurs des mesures observées et des erreurs, et X_i et Z_i deux matrices de vecteurs-lignes X_{ij} ^T et Z_{ij} ^T ($j=1,\dots,n_i$) de variables explicatives. Ainsi, le modèle linéaire mixte s'écrit sous forme matricielle de la façon suivante :

$$Y_i = X_i\beta + Z_i u_i + \varepsilon_i \quad (2.2)$$

avec $\varepsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$ et $u_i \sim N(0, B)$

A partir de cette écriture, on peut aisément écrire la distribution marginale de Y_i :

$$Y_i \sim N(X_i\beta, V_i = Z_i B Z_i^T + \Sigma_i) \quad (2.3)$$

L'estimation des effets fixes β et des paramètres définissant les matrices de variances B et Σ_i se fait classiquement par maximisation de la vraisemblance à partir de la distribution marginale présentée ci-dessus. La maximisation est réalisée par une méthode itérative. Deux algorithmes sont très utilisés : l'algorithme EM (« E » pour espérance et « M » pour maximisation) proposé par Dempster et coll. (301) et l'algorithme de Newton-Raphson (302). L'algorithme de Newton-Raphson est souvent préféré pour sa rapidité de convergence comparée à celle de l'EM (303).

Aujourd'hui, le modèle linéaire mixte est la méthode classiquement utilisée dans l'étude des changements des variables quantitatives au cours du temps. Des procédures d'estimation sont disponibles dans tous les logiciels de statistiques, la plus connue étant la procédure **MIXED** sous **SAS**. Plusieurs travaux ont testé la robustesse de ce modèle à des écarts aux hypothèses. Il a notamment été montré que les estimateurs des effets fixes étaient consistants dans le cas où les effets aléatoires n'étaient pas distribués normalement (304) ou dans le cas d'erreurs non Gaussiennes ou hétéroscédastiques mais ne l'étaient plus dans le cas d'erreurs corrélées entre elles (305).

2.1.1.2. Modèle linéaire mixte à processus latent pour données longitudinales non Gaussiennes

Le modèle linéaire mixte s'applique aux variables dépendantes continues Gaussiennes. Or, au cours de cette thèse, plusieurs variables d'intérêt quantitatives avaient des distributions qui s'éloignent de la distribution normale. Le modèle linéaire généralisé mixte étend la théorie des modèles mixtes aux variables dépendantes non Gaussiennes mais uniquement dans le cas de variables binaires, ordinales ou de comptage (306,307). Pour traiter des données continues non Gaussiennes, une extension du modèle linéaire mixte a été développée par Proust-Lima et coll. (295) : le modèle linéaire mixte à processus latent. Dans le contexte des données longitudinales univariées, ce modèle est aussi appelé modèle mixte curvilinéaire (308).

Le modèle mixte à processus latent sépare les observations du marqueur (continu et possiblement non Gaussien) de la quantité réelle d'intérêt qu'il mesure, quantité appelée processus latent. Ainsi, ce modèle se compose de deux parties. Le modèle structurel décrit le processus latent sous-jacent au marqueur en fonction du temps et de covariables à l'aide d'un modèle linéaire mixte classique, et le modèle de mesure relie par une équation d'observation le processus latent aux observations longitudinales du marqueur d'intérêt (Figure 2.1).

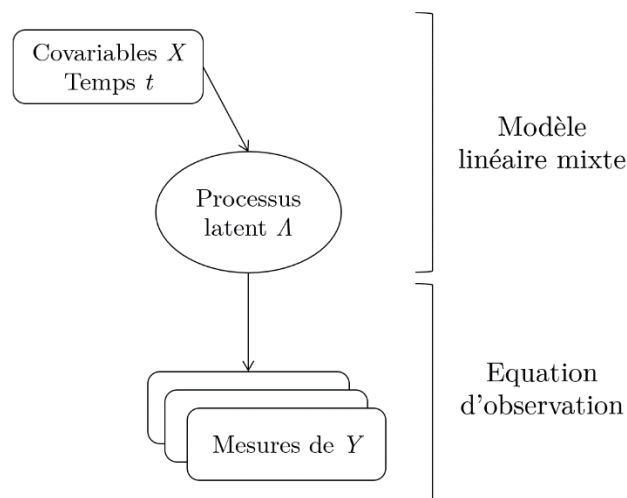


Figure 2.1. Schéma résumé du modèle linéaire mixte à processus latent univarié.

Le processus latent sous-jacent Λ n'étant pas observé, son évolution est définie en temps continu selon un modèle linéaire mixte classique mais sans erreur de mesure indépendante :

$$\Lambda_i(t) = X_i(t)^\top \beta + Z_i(t)^\top u_i \quad \forall t \in \mathbb{R} \quad (2.4)$$

avec $X_i(t)$, β , $Z_i(t)$, et u_i définis de façon similaire aux vecteurs X_{ij} et Z_{ij} présentés en section 2.1.1.1.

Dans le modèle de mesure, chaque observation répétée Y_{ij} du sujet i au temps de mesure t_{ij} est reliée au processus latent au même temps $\Lambda_i(t_{ij})$ par une équation d'observation au temps de mesure correspondant :

$$H(Y_{ij}; \eta) = \tilde{Y}_{ij} = \Lambda_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (2.5)$$

$$\text{avec } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \text{ et } \varepsilon_{ij} \perp \varepsilon_{ij'}$$

avec H une transformation qui permet de ramener Y au cadre Gaussien de Λ . H correspond à une fonction de lien monotone croissante paramétrée par le vecteur de paramètres η de taille p_η et ε_{ij} sont les erreurs de mesure. \tilde{Y}_{ij} est donc une version normalisée bruitée de Λ . Si H est une transformation linéaire, alors le modèle se ramène au modèle linéaire classique présenté en section 2.1.1.1. Dans le cadre de données non Gaussiennes, on peut utiliser des transformations souples telles que la fonction de répartition Beta centrée et réduite ou des combinaisons linéaires de I-splines.

Dans ces travaux de thèse, nous avons principalement utilisé la fonction de lien I-splines. Les I-splines quadratiques sont des fonctions polynômiales par morceaux positives, monotones et croissantes qui fournissent une famille de fonctions de lien d'une grande souplesse et peu coûteuse en nombre de paramètres (309). Une base de I-splines se définit par une séquence de P nœuds (P relativement petit) sur un intervalle borné qui se découpe en $P-1$ sous-intervalles. Les nœuds peuvent être disposés sur l'intervalle aux quantiles, de façon équidistante ou à toute position choisie manuellement. La fonction de lien s'écrit alors :

$$H(\tilde{Y}_{ij}; \eta) = \eta_0 + \sum_{m=1}^{p+1} \eta_m B_m^I(\tilde{Y}_{ij}) \quad (2.6)$$

où $(B_1^I, \dots, B_{p+1}^I)$ représente la base de I-Splines quadratiques et $(\eta_1, \dots, \eta_{p+1})$ les paramètres associés.

Pour qu'un modèle à processus latent soit identifiable, il est toujours nécessaire d'appliquer deux contraintes vis-à-vis de la dimension du processus latent (localisation et dispersion). On peut par exemple éliminer l'intercept des effets fixes dans $X_i(t)^\top$ et fixer à 1 la variance de l'erreur.

De la même manière que le modèle linéaire mixte classique, l'estimation du modèle se fait par maximisation de la vraisemblance, à la différence que le Jacobien de H (dérivée première de H) intervient dans la vraisemblance. Les paramètres du modèle mixte à processus latent peuvent être estimés à l'aide de la fonction `lcmm` du package `lcmm` sous **R** (310).

Une limite de l'approche est que la régression est réalisée dans une échelle latente et donc l'effet des covariables n'est pas directement obtenu dans l'échelle du marqueur. Cependant, il est possible de représenter l'évolution de la variable Y dans son échelle naturelle en fonction des variables explicatives considérées dans le modèle pour décrire des différences selon des profils de sujets.

Le modèle linéaire mixte à processus latent a déjà été appliqué dans le cadre de données psychométriques, telles que la cognition (311) ou la symptomatologie dépressive (312), mais il pourrait être également utilisé pour d'autres facteurs quantitatifs aux distributions potentiellement non Gaussiennes, tels que des marqueurs biologiques ou des consommations alimentaires.

2.1.1.3. Modèle linéaire mixte à processus latent pour données longitudinales multivariées

Le concept de séparation entre le modèle structurel pour la quantité d'intérêt sous-jacente A et le modèle de mesure pour ses observations peut naturellement s'appliquer à plusieurs marqueurs longitudinaux (Figure 2.2).

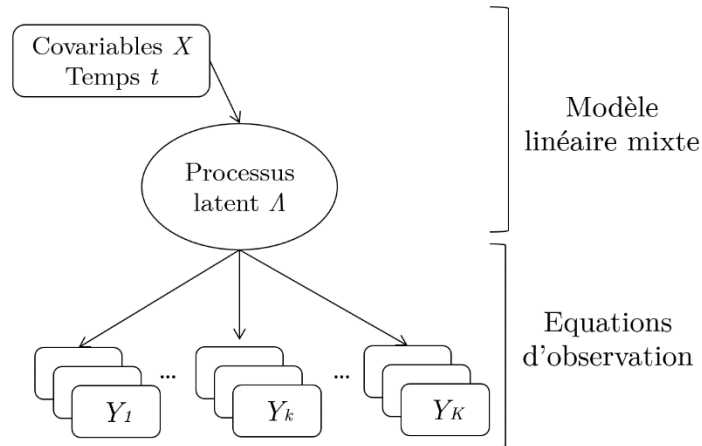


Figure 2.2. Schéma résumé du modèle linéaire mixte à processus latent multivarié.

Dans ce cas, le processus Λ est relié simultanément à un ensemble de K variables dépendantes longitudinales observées au lieu d'une seule. Le processus latent peut alors être considéré comme le facteur commun sous-jacent aux K marqueurs (295). Le modèle structurel pour Λ est ici exactement le même que celui défini à l'équation (2.4). Par contre, le modèle de mesure défini à l'équation (2.5) est quant à lui étendu au cas multivarié avec la considération d'une équation d'observation différente pour chaque marqueur longitudinal.

Soit Y_{ijk} la mesure observée du sujet i ($i = 1, \dots, N$) à la mesure j ($j = 1, \dots, n_{ik}$) du marqueur k ($k = 1, \dots, K$). Le temps de mesure correspondant est désigné par t_{ijk} ; le nombre de mesures répétées n_{ik} et les temps de mesure peuvent différer selon le sujet et le marqueur. L'équation d'observation spécifique au marqueur k est modélisée par la fonction de lien H_k spécifique au marqueur :

$$H_k(Y_{ijk}; \eta_k) = \tilde{Y}_{ijk} = \Lambda_i(t_{ijk}) + \varepsilon_{ijk} \quad (2.7)$$

où chaque H_k peut être défini à l'aide de transformations paramétrées présentées en section 2.1.1.2. Tout comme la version univariée, le modèle mixte à processus latent multivarié doit être contraint pour être identifiable. On peut par exemple éliminer l'intercept des effets fixes et fixer la variance de l'intercept aléatoire à 1. L'estimation du modèle se fait par la maximisation de la vraisemblance classique. Les paramètres estimés du modèle peuvent être obtenus à l'aide de la fonction **multlcm** du package **lcm** sous **R** (310).

Ce modèle a été principalement utilisé pour étudier différentes mesures de cognition (313–315) et aussi pour la dépendance (316). Cela étant, une des limites de cette approche est que les marqueurs doivent être observés sur des périodes de temps similaires pour tous les sujets. Le Chapitre 4 détaillera comment cette méthode peut être adaptée lorsque les marqueurs sont observés de façon séquentielle (c.-à-d. sur des périodes différentes) comme lorsque des outils de mesure changent au cours du temps dans les cohortes.

2.1.1.4. Evaluation de l'adéquation des modèles mixtes

Evaluer l'ajustement du modèle mixte est complexe (317). D'une part, on distingue deux niveaux de résidus. Les résidus marginaux :

$$Y_i - X_i\hat{\beta}$$

et les résidus spécifiques aux sujets (conditionnels) :

$$Y_i - X_i\hat{\beta} - Z_i\hat{u}_i$$

D'autre part, les résidus ne sont pas indépendants. Classiquement, l'évaluation peut être réalisée à partir de plusieurs graphes :

- L'homoscédasticité des erreurs (i.e. variance des erreurs constante) peut être explorée à l'aide du graphe des résidus conditionnels standardisés en fonction des prédictions ou du temps (Figure 2.3, panel haut). Des problèmes d'hétéroscédasticité sont détectés lorsqu'une tendance apparaît, comme c'est le cas dans l'exemple présenté.
- La normalité des résidus peut être vérifiée par le graphe quantiles contre quantiles appliqué aux résidus (marginaux décorrélés ou conditionnels standardisés par la transformation de Cholesky ; Figure 2.3, panel bas).
- Le graphe des prédictions moyennes (marginales ou conditionnelles) versus les valeurs observées est un moyen utile de détecter une mauvaise spécification du modèle ou un problème de données manquantes (Figure 2.4).

Ces graphes peuvent être obtenus dans les différents programmes ou fonctions estimant des modèles mixtes, et notamment grâce à la fonction **plot** implémentée dans le package **lmm** du logiciel **R**.

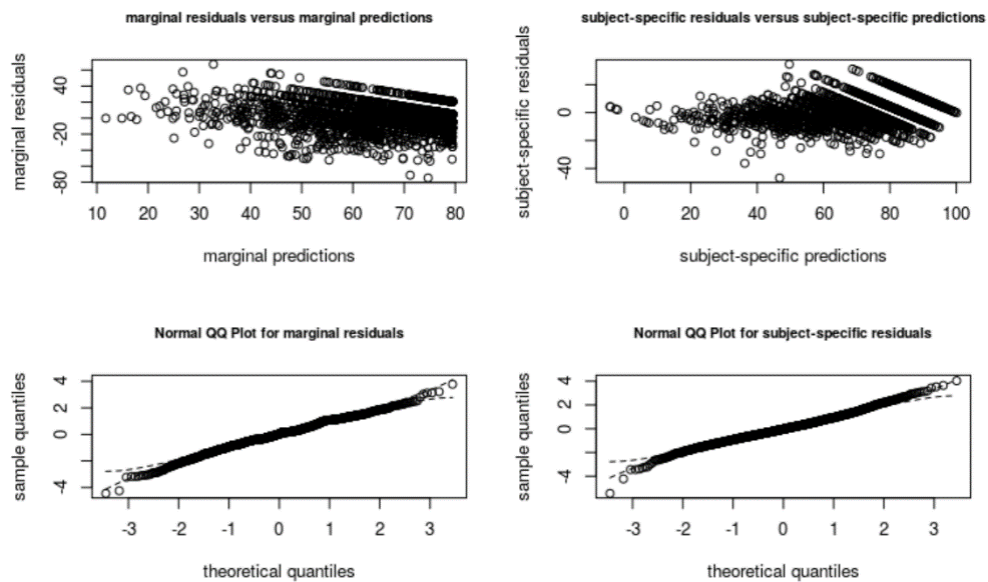


Figure 2.3. Exemple de graphes représentant les résidus spécifiques aux sujets et les résidus marginaux.

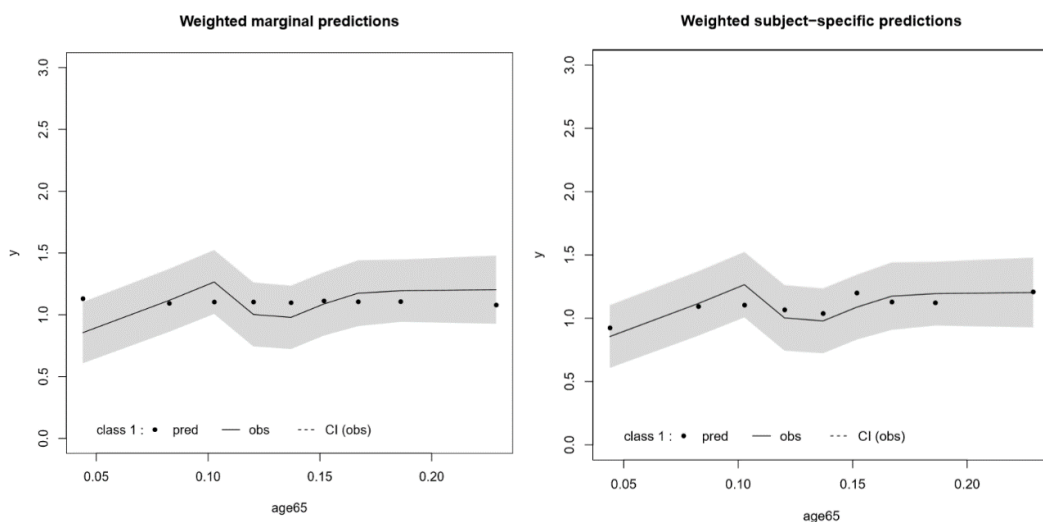


Figure 2.4. Exemple de graphes représentant des observations et prédictions moyennes marginales (panel gauche) ou spécifiques aux sujets (panel droit) d'un modèle linéaire mixte.

2.1.2. Approche cas-témoins nichée dans la cohorte

2.1.2.1. Schéma d'étude

Parmi les études épidémiologiques en population à visée étiologique, l'approche cas-témoins nichée dans la cohorte se situe, comme son nom l'indique, entre l'étude cas-témoins classique et l'étude de cohorte prospective.

L'étude de cohorte prospective consiste à recruter un groupe de sujets indemnes de l'évènement de santé d'intérêt et de le suivre dans le temps, parfois pendant des décennies, afin d'identifier à l'échelle individuelle la survenue de la pathologie et de collecter des mesures répétées d'exposition au(x) facteur(s) environnemental(iaux) d'intérêt, des facteurs de confusion potentiels. Les données recueillies peuvent être de nature déclarative (ex. questionnaire), cliniques ou biologiques (ex. mesures sanguines, paramètres d'imagerie). La mise en œuvre d'une telle étude peut être coûteuse et lente. Toutefois, de par sa nature prospective, il est possible de reconstituer sur une période d'observation pertinente la chronologie entre l'exposition et l'apparition de la pathologie. Ainsi, de nombreux biais sont limités, notamment le biais de mémoire. Au contraire, l'étude cas-témoins classique consiste à recruter dès le départ des sujets présentant l'évènement de santé d'intérêt (les cas) et des sujets indemnes (les témoins) pour les comparer ensuite en fonction de leur historique d'exposition. Ce type d'étude est par définition rétrospectif et peut poser problème lorsque l'exposition est difficile à évaluer rétrospectivement (ex. habitudes alimentaires). En effet, cela mène inéluctablement à des biais de mémorisation. De plus, il est difficile ici de déterminer une chronologie entre l'exposition et la survenue de la maladie.

L'étude cas-témoins nichée dans la cohorte qui consiste à sélectionner un échantillon cas-témoins dans une cohorte mère est alors une exception notable. Ce schéma d'étude permet non seulement de profiter des données collectées de façon prospective, à l'inclusion et au cours du suivi, au sein de la cohorte avant que l'évènement de santé d'intérêt ne survienne (318) mais il constitue également un moyen avantageux d'étudier à moindre coût des maladies multifactorielles (319) telle que la démence. En effet, il est possible dans un

échantillon cas-témoins de réaliser un dosage ou une mesure d'intérêt a posteriori à moindre coût en comparaison avec une étude réalisée dans une cohorte entière. Parmi les méthodes d'échantillonnage possibles des études cas-témoins nichées, l'échantillonnage en densité d'incidence et l'échantillonnage mené selon le résumé d'un marqueur d'intérêt (ex. pente du déclin cognitif) ont été utilisés pour ces travaux de thèse.

2.1.2.2. Echantillonnage cas-témoins en densité d'incidence

L'échantillonnage en densité d'incidence constitue l'une des bases de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte (319). Pour chaque cas incident, m témoins sont sélectionnés par tirage au sort de façon aléatoire et sans remise parmi les sujets non-cas, qui sont à risque d'évènement au moment du diagnostic du cas. Ce moment peut correspondre à la visite de suivi où le diagnostic du cas a été posé ou bien à l'âge estimé de survenue de la démence (ex. milieu de l'intervalle entre la dernière visite où le cas n'était pas dément et la visite du diagnostic). Le caractère aléatoire de la sélection des témoins est un moyen de neutraliser les caractéristiques personnelles observables et non observables des sujets et ainsi garantir la comparabilité entre les deux groupes. On dit d'un sujet qu'il est à risque tant que son suivi n'est pas interrompu. Cette interruption peut être due au diagnostic de la maladie ou à un évènement de censure, tel que le décès, la sortie d'étude ou tout simplement la fin administrative du suivi.

Ce type d'échantillonnage est illustré dans la Figure 2.5, avec la sélection de 2 témoins par cas dans une cohorte fictive où le recrutement et les visites de suivi sont similaires pour tous les participants. Deux cas incidents ont été diagnostiqués en T1 (sujet 5) et en T4 (sujet 1). Pour le sujet 5, tous les autres sujets sont à risque au moment de son diagnostic et les sujets 1 et 3 ont été sélectionnés aléatoirement comme témoins. Pour le sujet 1, seuls les sujets 2, 3 et 6 sont encore à risque au moment de son diagnostic et les sujets 3 et 6 sont tirés au sort pour être ses témoins. On remarquera ici qu'avec un échantillonnage en densité d'incidence, les témoins peuvent être de futurs cas (ex. sujet 1) et qu'un même sujet peut être le témoin de plusieurs cas mais uniquement à des temps distincts (ex. sujet 3) (319). En

effet, ici lorsque l'on parle de sujets témoins, on ne se réfère pas à un individu mais à une observation ponctuelle de celui-ci au cours du suivi, au moment où le cas est diagnostiqué.

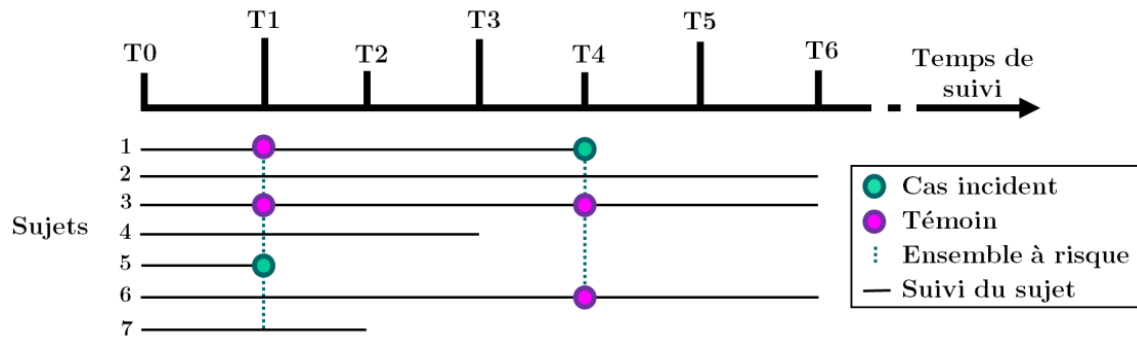


Figure 2.5. Exemple fictif d'échantillonnage en densité d'incidence (2 témoins par cas).

2.1.2.3. Echantillonnage cas-témoins à partir d'un marqueur résumé d'une pathologie

L'évènement de santé d'intérêt peut aussi correspondre à l'évolution d'un marqueur quantitatif. Dans ce cas, l'échantillonnage cas-témoins peut être défini selon un résumé de ce marqueur sur une période donnée, tel que le déclin cognitif que nous traitons dans cette thèse (Article 2, Chapitre 3). Si nous prenons un exemple fictif simple où les pentes individuelles de cognition globale (ex. score du MMSE) sont estimées à partir d'un modèle linéaire mixte qui inclut une évolution linéaire du temps et des effets aléatoires sur l'intercept et la pente, les cas pourraient correspondre aux sujets dont les pentes individuelles estimées de cognition sont parmi les 10% les plus marquées, tandis que les témoins pourraient être sélectionnés au hasard parmi ceux ayant des pentes de déclin parmi les 90% restants (Figure 2.6). A noter que d'autres populations pourraient être contrastées, par exemple $<10\%$ versus $\geq 50\%$. Cette méthode d'échantillonnage a comme particularité de choisir des seuils a posteriori qui ne sont pas issus de la littérature mais dépendent de la population d'étude.

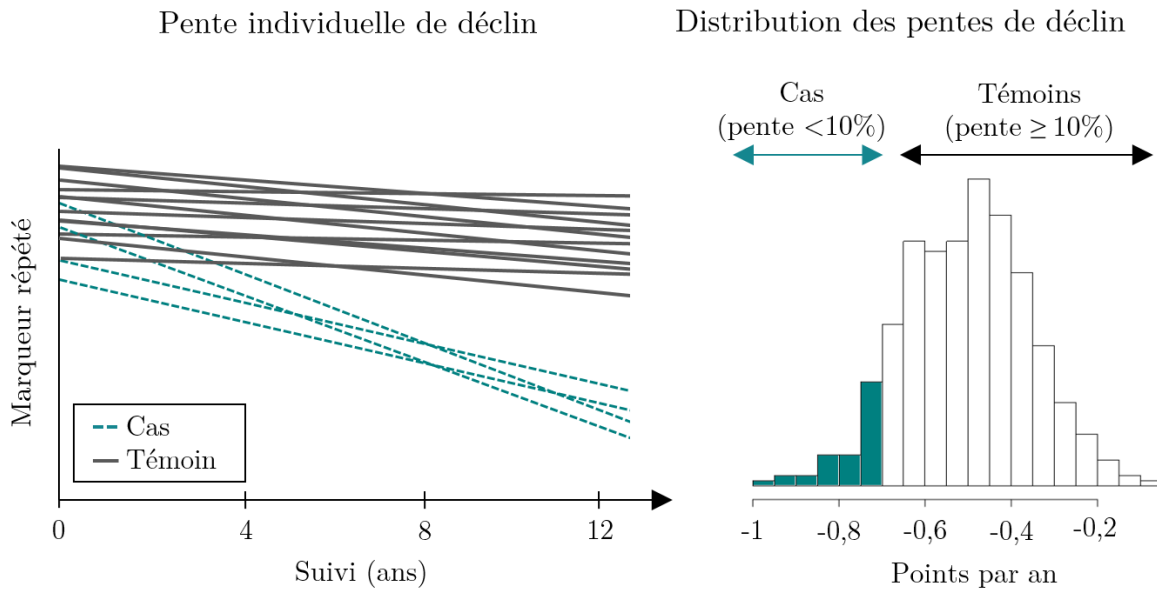


Figure 2.6. Exemple fictif d'échantillonnage selon la distribution des pentes individuelles estimées de déclin cognitif.

2.1.2.4. Appariement individuel : contrôle pour les facteurs de confusion

Le critère de choix des témoins est crucial pour la validité de l'étude cas-témoins nichée. Dans les études épidémiologiques de nature observationnelle, l'exposition n'est pas randomisée mais seulement constatée et peut ainsi dépendre de caractéristiques individuelles (ex. sexe, âge). Par conséquent, il est possible que des facteurs de risque importants de la maladie soient répartis différemment au cours de l'échantillonnage, engendrant ainsi un possible biais de confusion lorsqu'on étudie la relation entre l'exposition et la pathologie. Un facteur de confusion est un facteur influençant à la fois à l'exposition et au risque de survenue de la maladie et qui n'est pas sur le chemin causal de leur relation (c.à.d. le facteur n'est pas une conséquence de l'exposition).

Dans le contexte général des études cas-témoins, il est possible de contrôler ce biais par un appariement individuel des cas sur les facteurs de confusion déjà bien établis ou potentiels au moment de la sélection aléatoire des témoins (320). Cet appariement consiste à choisir pour chaque cas, le(s) témoin(s) qui partagent le(s) même(s) facteur(s) de confusion. Il faut

noter que ces facteurs d'appariement doivent être des facteurs dont on ne souhaite pas mesurer l'effet car les groupes cas et témoins seront strictement comparables, par construction, au regard de ce(s) facteur(s) (320). De plus, il faut éviter d'utiliser un nombre trop important de facteurs d'appariement. Ce phénomène, qui est communément appelé « sur-appariement » affaiblit la capacité de l'étude à mettre en évidence le rôle du facteur de risque étudié, s'il existe (320). De plus, il diminue l'effectif total de l'échantillon si on ne trouve pas de témoins pour chaque cas qui respectent les facteurs d'appariement spécifiés. C'est en cela qu'il est fortement recommandé que l'appariement individuel ne soit réalisé que sur deux ou trois facteurs de confusion maximum. Par ailleurs, le fait de se limiter à un échantillon cas-témoins niché plutôt qu'à la cohorte entière induit nécessairement une perte de puissance. Cependant, celle-ci peut être minimisée en considérant plusieurs témoins par cas. Au-delà de 3 ou 4 témoins, il est admis que le gain de puissance devient négligeable pour chaque témoin supplémentaire (321).

2.1.3. Contraste de trajectoires d'exposition : application de modèles mixtes à partir d'un échantillon cas-témoins niché

Dans ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude des trajectoires de plusieurs facteurs d'exposition quantitatifs en lien avec la survenue de démence ou de déclin cognitif. Comme explicité en introduction, nous avons privilégié une approche cas-témoins pour pouvoir contraster les trajectoires selon le type d'évènement. En combinant l'approche cas-témoins et l'application de modèles linéaires mixtes, il est possible de directement tester la différence de trajectoire entre les cas et les témoins de façon globale et à différents temps.

Prenons l'exemple d'un échantillon cas-témoins niché où les cas représentent des cas incidents de démence et dans lequel nous souhaitons étudier l'évolution d'un marqueur longitudinal non Gaussien en phase prodromique de démence. Dans ce cas, les trajectoires peuvent être obtenues en utilisant un modèle linéaire mixte à processus latent défini en (2.4)

comprenant le statut cas-témoins (variable « Cas ») et d'autres covariables (variables « X »), dont les variables d'appariement, en effet simple et en interaction avec la fonction du temps $F(t)$:

$$\Lambda_i(t) = \beta_0 + \text{Cas}_i\beta_1 + X_i(t)^\top\boldsymbol{\beta}_2 + F(t)^\top\boldsymbol{\beta}_3 + \text{Cas}_iF(t)^\top\boldsymbol{\beta}_4 + F(t)^\top\otimes X_i(t)^\top\boldsymbol{\beta}_5 \quad (2.8)$$

$$+ u_{0i} + F(t)^\top\mathbf{u}_{1i}$$

avec $X_i(t)$, $\boldsymbol{\beta}$, et u_i définis en section 2.1.1.1., $\beta_0 = 0$ et $F(t)$ une base du fonction du temps. Cette fonction peut être linéaire ($F(t) = t$) ou quadratique ($F(t) = (t, t^2)$) et t représente le temps rétrospectif depuis le diagnostic de démence chez les cas ou depuis la visite d'appariement des témoins au moment du diagnostic du cas (c.-à-d. temps 0). Cette méthodologie permet de tester les différences de trajectoires entre les cas et les témoins de deux façons :

- (i) différence dans l'évolution globale de la trajectoire sur l'ensemble de la période (c.-à-d. interaction entre le statut cas-témoins et la fonction du temps : $\boldsymbol{\beta}_4 = 0$). Cela n'induit pas nécessairement que les niveaux de Λ soient différents entre les groupes à des temps précis.
- (ii) différence des niveaux des trajectoires à un temps précis (ex. tous les 2 ans). En reprenant l'équation (2.8), la différence de processus au temps t entre les cas et les témoins ($\text{Cas}_i = 0$) s'écrit de la façon suivante :

$$\text{E}(\Lambda_i(t)_{\{\text{Cas} = 1\}}) - \text{E}(\Lambda_i(t)_{\{\text{Cas} = 0\}}) = \beta_1 + F(t)^\top\boldsymbol{\beta}_4 \quad (2.9)$$

Cette différence peut être testée par des tests de Wald en chaque temps. Cela étant, comme plusieurs tests découlent de la même combinaison de paramètres pris à des moments différents ils sont fortement corrélés. La multiplicité des tests peut être traitée en utilisant la distribution jointe de tous les tests pour définir un nouveau seuil de significativité avec un risque de première espèce total contrôlé (322).

Les trajectoires prédites peuvent être représentées chez les cas et les témoins dans l'échelle naturelle du marqueur Y selon un profil des covariables $X_i(t)$ (Figure 2.7). Le choix du profil

n'influence que les niveaux moyens des trajectoires et non pas les différences entre les groupes qui nous intéressent car aucune interaction $X_i(t)^T \text{Cas}_i$ n'est considérée dans le modèle.

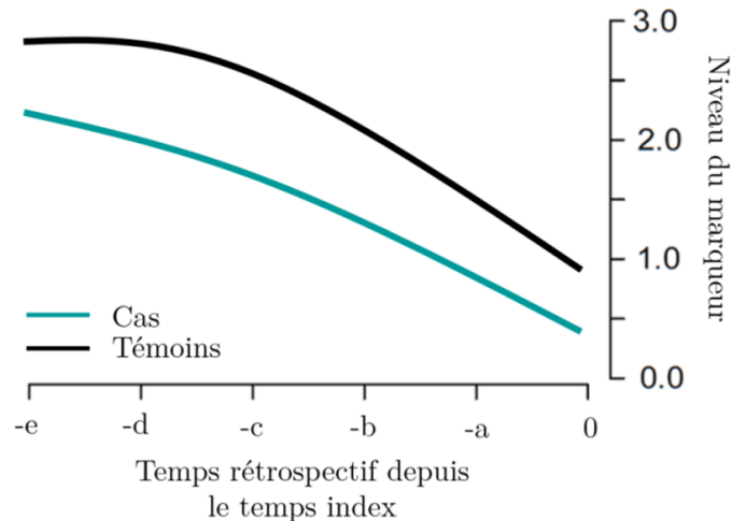


Figure 2.7. Trajectoires moyennes prédites fictives du marqueur d'intérêt chez les cas et chez les témoins, dans le temps rétrospectif depuis le temps index (c.-à-d. visite de diagnostic des cas et d'appariement des témoins).

L'analyse des trajectoires de facteurs de risque décrites selon le temps et contrastées en fonction du statut de démence ou de déclin cognitif apporte des informations cruciales dans l'identification des fenêtres temporelles optimales d'exposition. Toutefois, ces trajectoires ne permettent pas de quantifier l'effet temporel du facteur de risque d'exposition sur un événement de santé d'intérêt, qui, pourtant, pourrait être un moyen complémentaire d'identifier des périodes clés d'intervention. Pour cela, nous avons également exploré dans le cadre de cette thèse une approche qui consiste cette fois-ci à modéliser l'effet dépendant du temps d'une histoire d'exposition sur le niveau initial et l'évolution ultérieure d'un marqueur longitudinal. Nous présentons ci-dessous un bref état de l'art des méthodes statistiques visant à modéliser l'effet dépendant du temps d'une histoire d'exposition.

2.1.4. Estimation de l'effet dépendant du temps d'une histoire d'exposition

En épidémiologie, les expositions de longue durée peuvent avoir un impact crucial sur l'apparition de certaines maladies ou du décès. Par ailleurs, ces expositions peuvent être de nature complexe et variable dans le temps. Or, si cette complexité est ignorée lors de la modélisation de leur effet sur l'évènement de santé d'intérêt, cela peut mener à des conclusions étiologiques incorrectes (38). Pour éviter cela, plusieurs travaux épidémiologiques, dont l'intérêt était porté sur des expositions de longue durée, ont utilisé des variables adaptées d'histoire d'exposition pour étudier leur effet dépendant du temps sur l'incidence de maladies ou du décès (38–41).

2.1.4.1. Indice cumulé d'exposition

Notons une exposition quantitative $X(t)$ mesurée dans une cohorte à des temps discrets $t = \{t_0, t_{0+1}, \dots, t_{0+T}\}$ similaires pour chaque sujet i ($i = 1, \dots, N$) qui n'inclut pas de données manquantes. La présence de données manquantes sur la variable d'exposition sera traitée en toute fin de section.

Dans les modèles de régression, les variables explicatives sont le plus souvent considérées comme non-dépendantes du temps. Pour évaluer simplement l'effet d'une exposition dépendante du temps sur un évènement d'intérêt Y (de nature binaire, continue ou de survie), il est possible d'inclure dans le modèle une variable explicative qui correspond à la valeur de l'exposition mesurée à un temps donné. Par exemple, on pourrait s'intéresser à l'effet de l'IMC mesuré à 50 ans (variable **IMC50** non-dépendante du temps) sur la probabilité d'être dément à A ans (dans une étude cas-témoins) à partir d'un modèle de régression logistique (323) :

$$\text{Logit}[P(Y_i = 1 | \text{IMC50}_i, Z_i)] = \beta_0 + \beta_1 \text{IMC50}_i + Z_i^T \boldsymbol{\beta}_2 \quad (2.10)$$

où Y_i représente le statut démentiel du sujet i à z ans; β_1 le paramètre associé à l'IMC mesuré à 50 ans ; β_2 le vecteur des paramètres associés aux autres covariables Z_i . Les paramètres de ce modèle sont interprétés en termes de rapport de cotes (RC) en calculant l'exponentielle des paramètres. Concernant l'exponentielle de β_1 , il correspond au RC du risque de survenue de l'évènement d'intérêt pour une augmentation d'une unité de la variable **IMC50**.

On pourrait aussi évaluer le risque d'apparition de la maladie après A ans dans une étude de cohorte à partir d'un modèle à risques proportionnels (324). Dans ce cas, le modèle pour le temps de survenue de démence censuré à droite s'écrit comme suit :

$$\lambda(u|IMC50_i, Z_i(u)) = \lambda_0(u) \exp[\beta_1 IMC50_i + Z_i^T \beta_2] \quad (2.11)$$

où λ est le risque instantané de démence au temps u (u dans t_0, \dots, t_{0+T}) et λ_0 la fonction de risque de base. Les paramètres du modèle sont interprétés en termes de risque relatif (RR) après avoir calculé l'exponentielle des paramètres. Ainsi, l'exponentielle de β_1 correspond au RR de survenue de l'évènement d'intérêt pour une augmentation de 1 unité de la variable **IMC50**.

Cette méthodologie engendre cependant une perte d'information importante car elle ne considère pas l'histoire d'exposition dans son ensemble mais seulement un moment particulier au cours de celle-ci. Pour remédier à cela, il a été proposé d'inclure dans les modèles une variable qui résume l'histoire d'exposition de l'individu : un indice cumulé d'exposition, noté ci-après CIE pour *Cumulative index of exposure*. Le Tableau 2.1, adapté de Wang et coll. (325), présente différentes mesures du CIE qui ont fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Le plus souvent, c'est l'histoire d'exposition dans son ensemble qui est considérée (scenario ii, Tableau 2.1) et la mesure CIE correspond tout simplement à la somme des expositions individuelles passées de t_0 à u :

$$CIE_i(t_0, u) = \sum_{t=t_0}^u x_i(t) \text{ avec } u \geq t_0 \quad (2.12)$$

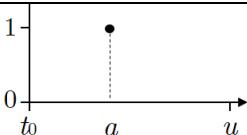
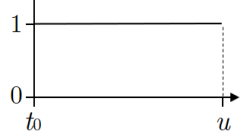
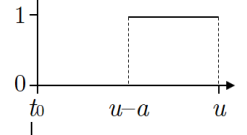
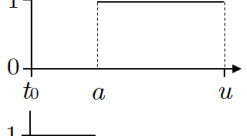
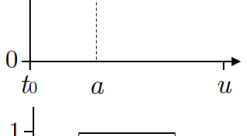
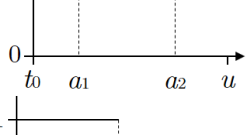
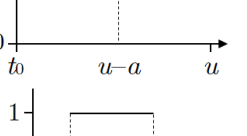
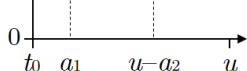
avec $x_i(t)$ l'intensité de l'exposition reçue par le sujet i aux temps de mesure t depuis l'entrée dans l'étude (temps t_0) et jusqu'au temps de l'exposition courante (date index pour

une étude cas témoin ou temps courant pour un modèle de survie). On peut également préférer étudier la trajectoire d'exposition sur une période récente (scenario iii, Tableau 2.1). Dans ce cas, le CIE s'écrit comme suit :

$$CIE_i^*(u-a, u) = \sum_{t=u-a}^u xi(t) \text{ avec } a \geq 0 \quad (2.13)$$

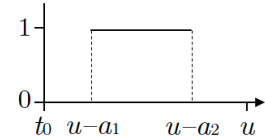
avec a un temps de recul fixé par rapport au temps courant u .

Tableau 2.1. Mesure d'exposition en un temps donné (scenario i) ou indices cumulés d'exposition (scenarii ii à vi). Adapté de Wang et coll. *Stat Med* 2016 (325).

Hypothèses	Exposition cumulée totale	Conditions	Fenêtres d'exposition
i Exposition en un temps donné	$x_i(a)$	$a \geq 0$	
ii. Exposition globale	$\sum_{t=t_0}^u xi(t)$	$u \geq t_0$	
iii. Exposition récente	$\sum_{t=u-a}^u xi(t)$	$a \geq 0$	
iv. En milieu de vie ou chez la personne âgée	$\sum_{t=a}^u xi(t)$	$0 \leq a \leq u$	
v.1 Fenêtre critique d'exposition	$\sum_{t=t_0}^u xi(t)$	$a \geq t_0$	
v.2 Fenêtre critique d'exposition	$\sum_{t=a_1}^{a_2} xi(t)$	$a_2 \geq a_1 \geq 0$	
vi.1 Age critique d'exposition	$\sum_{t=t_0}^{u-a} xi(t)$	$u \geq a + t_0$	
vi.2 Age critique d'exposition	$\sum_{t=a_1}^{u-a_2} xi(t)$	$u \geq a_1 + a_2$	

$$\sum_{t=u-a_1}^{u-a_2} x_i(t)$$

$$a_2 \leq a_1$$



t_0 : temps ou âge d'entrée dans la cohorte ; $x_i(t)$: valeur d'exposition observée au temps t ;
 u : date index de l'évaluation de l'évènement de santé.

Le CIE peut ensuite être considéré comme une variable explicative non-dépendante du temps dans le modèle de régression logistique :

$$\text{Logit}[P(Y_i = 1 | \text{CIE}_i(t_0, u), Z_i)] = \beta_0 + \beta_1 \text{CIE}_i(t_0, u) + Z_i^T \boldsymbol{\beta}_2 \quad (2.14)$$

ou comme une variable dépendante du temps u dans le modèle de Cox :

$$\lambda(u | \text{CIE}_i(t_0, u), Z_i) = \lambda_0(u) \exp[\beta_1 \text{CIE}_i(t_0, u) + Z_i^T \boldsymbol{\beta}_2] \quad (2.15)$$

Dans ces modèles, l'exponentielle du paramètre β_1 s'interprète comme l'effet de l'augmentation d'une unité de l'exposition sur la période de temps considérée soit sur la probabilité de l'évènement (2.14) ou sur le risque de l'évènement (2.15).

De façon générale, les modèles incluant les CIE reposent sur l'hypothèse que l'effet des expositions reçues est stable durant la période d'observation. Par exemple, dans les équations (2.14) et (2.15), l'effet de l'augmentation d'une unité en début de période d'exposition ou en fin d'exposition aura exactement le même effet sur l'évènement d'intérêt. Pourtant, l'effet des expositions de longue durée varie souvent et parfois de façon importante au cours du temps. D'ailleurs, il est admis que la considération de cette variation est indispensable dans l'évaluation exhaustive des effets sur la santé d'une exposition environnementale ou nutritionnelle (41). Nous l'avons énoncé au Chapitre 1 concernant les mécanismes potentiels liant les facteurs d'exposition à la santé cérébrale.

2.1.4.2. Indice cumulé d'exposition pondéré (WCIE)

Breslow et coll. (326) puis Thomas (327) ont proposé le concept d'exposition cumulée pondérée, noté ci-après WCIE pour *Weighted cumulative index of exposure*. Comparé au

CIE classique, défini en (2.12), le WCIE incorpore dans sa mesure une fonction de pondération dépendante du temps qui va permettre l'attribution de poids différents aux intensités d'exposition survenues à différents temps. Le WCIE se définit de la façon suivante:

$$\text{WCIE}_i(t_0, u) = \sum_{t=t_0}^u \omega(t)x_i(t) \quad (2.16)$$

où $x_i(t)$ représente l'intensité de l'exposition reçue au temps t par le sujet i et $\omega(t)$ la fonction de pondération dépendante du temps. Dans le cas où $\omega(t)$ est une fonction uniforme (c.-à-d., poids égaux en tout temps), cela revient à calculer un CIE classique.

L'utilisation du WCIE dans les modèles de régression permet d'étudier l'effet dépendant du temps de l'histoire d'une exposition sur l'évènement d'intérêt, ce qui nous intéresse. Toutefois, en fonction du schéma de l'étude, la formulation du WCIE dans le modèle de régression peut être différente.

2.1.4.3. Interprétation du WCIE

Les WCIEs ont été particulièrement étudiés dans les études cas-témoins (39,42) où les données d'exposition ont été évaluées de façon rétrospective depuis une date index fixe qui correspond au moment où les cas et les témoins ont été sélectionnés. Selon ce schéma d'étude, le modèle de régression logistique permettant d'évaluer l'effet du WCIE sur la probabilité de l'évènement est :

$$\text{Logit}[P(Y_i = 1|x_i, Z_i)] = \beta_0 + \beta_1 \sum_{t=t_0}^u \omega(t)x_i(t) + Z_i^T \beta_2 \quad (2.17)$$

où Y_i représente le statut cas-témoins du sujet i en u , u étant fixé par le schéma de l'étude; β_1 le paramètre associé au WCIE et β_2 le vecteur des paramètres associés aux covariables Z_i .

L'application du WCIE permet d'obtenir une trajectoire ajustée d'effets de l'exposition, grâce à la combinaison de $\hat{\beta}_1$ et de la fonction de poids $\omega(t)$. En effet, l'exponentielle de $\hat{\beta}_1 \omega(t)$ est interprétée comme le RC associé à l'augmentation d'une unité de l'intensité d'exposition reçue au temps t , ajusté sur toutes les intensités d'exposition

reçues aux autres temps. Ainsi, il y a un ajustement implicite sur l'histoire d'exposition et il n'est pas nécessaire d'ajouter dans le modèle d'autres variables d'ajustement telle que la durée totale d'exposition. L'estimation de trajectoires d'effets ajustés est particulièrement intéressante dans l'identification de fenêtres critiques d'exposition : $\beta_1 \boldsymbol{w}(t)$ compare deux individus ayant une histoire d'exposition semblable en tout temps, hormis au temps t où le niveau d'exposition entre les deux sujets diffère d'une unité.

Le WCIE a aussi été exploré de façon prospective dans des études de cohorte pour modéliser un évènement en analyse de survie (41,328). Les données d'exposition et d'évènements y sont collectées simultanément et de façon prospective depuis l'entrée dans l'étude jusqu'au temps d'évènement ou de censure à droite (c.-à-d., lorsque l'individu n'a pas subi l'évènement à sa date de dernière nouvelle ou à la fin de l'étude). Dans un modèle de survie, l'évènement de santé n'est pas déterminé à une date fixe mais il peut survenir au cours du temps. Le risque instantané d'évènement $\lambda(u)$ est modélisé en fonction de l'histoire de l'exposition jusqu'en u . Ainsi, dans le cadre de données de survie, le WCIE est calculé à une date index, notée u , qui dépend du moment où le risque a été évalué et peut se formuler comme suit :

$$\text{WCIE}_i(t_0, u) = \sum_{t=t_0}^u \boldsymbol{w}(u-t) x_i(t) \quad (2.18)$$

où $\boldsymbol{w}(u-t)$ représente la fonction de pondération assignée aux expositions passées, en fonction du temps écoulé depuis que l'exposition s'est produite. Dans le cas où u vaut 0, cela revient à considérer les données d'exposition jusqu'à une date index fixe, comme présenté en (2.16).

Pour évaluer l'association entre le WCIE défini en (2.18) et le risque de survenue de la maladie ou du décès, le WCIE est inclus comme variable dépendante du temps dans le modèle de Cox à risque proportionnels :

$$\lambda(u | \mathbf{X}_i(u), Z_i) = \lambda_0(u) \exp[\beta_1 \sum_{t=t_0}^u \boldsymbol{w}(u-t) x_i(t) + Z_i^T \boldsymbol{\beta}_2] \quad (2.19)$$

où λ est le risque instantané de démence au temps u et λ_0 la fonction de risque de base ; β_1 représente le coefficient de régression associé au WCIE ; $\mathbf{X}_i(u) = \{x_i(t), 0 \leq t \leq u\}$ le vecteur

temps des expositions passées au temps u du sujet i et β_2 le vecteur des coefficients de régression associés aux covariables Z_i . Le paramètre β_1 correspond à l'effet global du WCIE sur le risque d'apparition de l'évènement pour l'augmentation d'une unité de ce dernier.

Comme dans le modèle logistique, il est possible de combiner l'effet de β_1 avec la fonction de poids pour obtenir la trajectoire ajustée d'effets de l'exposition. Ici, l'exponentielle de $\beta_1 w(u-t)$ est interprétée comme le RR associé à l'augmentation d'une unité de l'intensité d'exposition reçue il y a t unités de temps depuis une date index u , ajusté sur toutes les intensités d'exposition reçues aux autres temps.

2.1.4.4. Détermination de la fonction de pondération

Les fonctions de pondération $w(t)$ définie en (2.16) ou $w(u-t)$ définie en (2.18) peuvent être fixées a priori en appliquant des fonctions paramétriques connues dont la forme est basée sur des hypothèses cliniques pertinentes (38,40,329). Par exemple, Abrahamowicz et coll. (40), en s'appuyant sur une connaissance des propriétés pharmacocinétiques du benzodiazépine, ont envisagé deux fonctions de pondération dans la modélisation de l'effet dépendant du temps de l'exposition cumulée au médicament sur le risque de survenue de blessures liées aux chutes chez des patients âgés dans une étude cas-témoins. La Figure 2.8 représente ces deux fonctions de poids. Dans chaque cas, ils ont considéré que la dose instantanée au benzodiazépine recevait la pondération la plus élevée, c'est-à-dire un poids valant 1. Puis, il y a une atténuation de l'effet de l'exposition avec le temps, soit extrêmement rapide avec un poids de 0.5 à 5 jours et un poids nul après 12 jours, soit plus diffuse avec un poids de 0.5 à 30 jours et un poids nul à 80 jours.

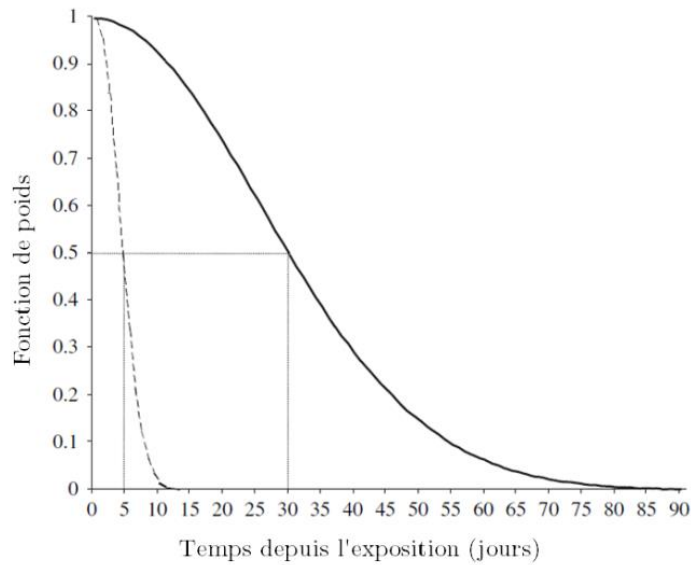


Figure 2.8. Représentation graphique des deux fonctions de pondération utilisées dans Abrahamowicz et coll. *J Clin Epidemiol.* 2006 (40) pour pondérer l'exposition passée aux benzodiazépines sur le risque de blessures liées aux chutes au temps 0. L'axe du temps est inversé, l'origine correspond au temps courant.

Le plus souvent la forme de la fonction de pondération et les valeurs de poids à attribuer ne sont pas connues. En absence de connaissances solides au préalable, la forme de la fonction de pondération peut être estimée directement à partir des données à l'aide de fonctions paramétriques. Pour obtenir une approximation souple, des fonctions splines, par exemple cubiques, ont été utilisées dans des études cas-témoins (39,42) et dans des cohortes pour modéliser le temps écoulé avant qu'un événement ne survienne (41). En effet, imposer une forme paramétrique non adaptée aux données peut conduire à des résultats étiologiquement incorrects (38). Ainsi, lorsque la fonction de pondération du WCIE est approchée par des splines, on peut écrire :

$$\text{WCIE}_i(t_0, u) = \sum_{t=t_0}^u \sum_{k=1}^K \theta_k B_k(u-t) x_i(t) \quad (2.20)$$

où $B_k(j=1, \dots, k)$ représentent les k fonctions de bases splines et θ_k les coefficients estimables de la combinaison linéaire de la base de splines. La nature des splines et le nombre de nœuds choisis déterminent le nombre de paramètres θ à estimer (330). Parmi les familles de splines, les splines cubiques naturelles sont souvent privilégiées car elles permettent notamment d'éviter des instabilités aux extrémités de l'axe du temps considéré (39). L'estimation simultanée de $w(t)$ (ou $w(t-u)$) et de β_l n'est possible qu'avec l'ajout d'une contrainte

d'identifiabilité. Ainsi, suivant les contributions, soit des contraintes sont posées sur les θ_k , soit β_I est fixé à 1 et les poids traduisent directement l'effet dépendant du temps de l'exposition (39,41).

2.1.4.5. Avantages et limites de la méthode du WCIE

Le WCIE considérant une fonction de poids approchée par des splines présente deux avantages précieux : (i) son application n'est pas conditionnée par une connaissance de la forme possible de la fonction de pondération et (ii) il permet d'étudier l'effet dépendant du temps de l'histoire d'exposition sur l'apparition d'un évènement de santé (contrairement au CIE où l'effet est supposé constant).

Cependant cette méthodologie souffre de plusieurs limites. Tout d'abord, seuls les individus avec des données d'exposition complètes peuvent être considérés. Cette sensibilité aux données manquantes mène inévitablement à l'exclusion de sujets ayant des données longitudinales incomplètes et à l'apparition potentielle de biais de sélection. Toutefois, cela n'a pas été nécessairement un problème majeur dans les contextes les plus souvent étudiés comme l'exposition à l'amiante en milieu professionnel en lien avec le cancer de la plèvre (42), l'exposition au tabac en lien avec le cancer du poumon (39) ou encore la consommation médicamenteuse (ex. flurazépam pour l'insomnie) en lien avec les blessures liées à des chutes (41,328).

Une autre limite majeure est que les mesures d'exposition considérées dans le calcul du WCIE sont supposées être mesurées sans erreurs. Pourtant, dans les études épidémiologiques, les expositions sont souvent évaluées à partir de mesures directes (ex. mesures individuelles) ou indirectes qui sont toutes mesurées avec une certaine erreur. Lorsqu'elle n'est pas prise en compte sur la variable d'exposition, cela peut conduire à une estimation biaisée de la relation exposition-risque (331).

Enfin, les variables d'exposition sont fréquemment endogènes ou internes (ex. glycémie), c'est-à-dire que leurs distributions peuvent être modifiées par la survenue de l'évènement

(ex. diabète). Or, le modèle de Cox ne gère que les variables dépendantes du temps exogènes ou externes et dont la survenue de l'évènement (ex. cancer du poumon) n'impacte pas la distribution (ex. la pollution).

Pour pallier à ces limites, il peut être nécessaire de modéliser l'évolution de l'exposition comme tout autre marqueur longitudinal. C'est ce qui a été envisagé récemment par Mauff et coll. (332) avec un modèle conjoint pour étudier l'effet du biomarqueur HbA1c (hémoglobine glyquée) dans le développement d'une rétinopathie.

Classiquement, le modèle conjoint consiste à modéliser simultanément un marqueur longitudinal à l'aide d'un modèle linéaire mixte et l'évènement d'intérêt censuré à droite par un modèle de Cox, où les deux sous-modèles peuvent être définis de la façon suivante :

Sous-modèle linéaire mixte

$$Y_{ij} = \tilde{Y}_{ij} + \varepsilon_{ij} = X_{Y_{ij}}^T \beta + Z_{ij}^T b_i + \varepsilon_{ij} \quad (2.21)$$

$$\text{avec } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \text{ et } b_i \sim N(0, B)$$

où Y_{ij} représente la valeur observée du marqueur d'exposition Y pour l'individu i au temps de mesure t_{ij} et \tilde{Y}_{ij} la vraie valeur non-bruitée de ce marqueur ; $X_{Y_{ij}}$ le vecteur des variables explicatives associé aux effets fixes β ; Z_{ij} un sous-vecteur de $X_{Y_{ij}}$ associé aux effets aléatoires b_i et ε_{ij} les erreurs de mesures aléatoires distribuées selon une loi normale centrée.

Sous-modèle de survie qui inclut le WCIE

$$\lambda_i(u) = \lambda_0(u) \exp[X_{T_i}^T \gamma + \int_{t=t_0}^u \omega(u-t) \eta_i(b_i, u) \alpha] \quad (2.22)$$

où λ est le risque instantané au temps u et λ_0 la fonction de risque de base ; $\omega(u-t)$ la fonction de pondération assignée aux expositions passées intégrées de t_0 jusqu'au temps u ; X_{T_i} le vecteur des variables explicatives associé aux effets fixes γ ; $\eta_i(b_i, u)$ la fonction qui définit la structure de dépendance entre le temps d'évènement et l'évolution du marqueur et α qui quantifie le lien entre les deux processus.

Dans cette approche proposée par Mauff et coll. (332), l'exposition Y peut être mesurée à n'importe quel temps (c.-à-d., temps de mesure variable d'un sujet à l'autre) comme dans la théorie des modèles mixtes. De plus, c'est la vraie valeur de l'exposition (c.-à-d., non bruitée) qui est considérée dans le modèle de survie, ce qui permet d'éviter les biais liés à la mesure avec erreur de l'exposition.

Il serait intéressant dans notre contexte, avec une exposition endogène comme l'IMC, mesurée de façon intermittente avec erreur, d'appliquer un tel modèle conjoint. Cependant, dans ce modèle, le temps d'événement et l'histoire de l'exposition sont définis en partie ou dans leur ensemble sur la même fenêtre de temps, c'est-à-dire de façon concomitante (Figure 2.9, panel A). Or, et comme dans notre cas, il pourrait être intéressant d'étudier des trajectoires d'effets lorsque l'exposition et l'évènement ne sont pas concomitants (Figure 2.9, panel B).

De plus, l'ensemble des travaux sur les WCIE que nous avons identifiés dans la littérature sont dédiés à des événements binaires ou de survie alors que dans certains cas, il pourrait être intéressant de considérer plutôt un marqueur longitudinal, comme le déclin cognitif.

Dans le Chapitre 5, consacré au dernier travail de thèse, nous présenterons donc une approche statistique qui permet d'obtenir les effets dépendants du temps d'une histoire d'exposition sur le niveau initial et l'évolution d'un marqueur longitudinal lorsque l'exposition et l'évènement ne sont pas concomitants (Figure 2.9., panel B) et que l'exposition est mesurée de façon intermittente et avec erreur.

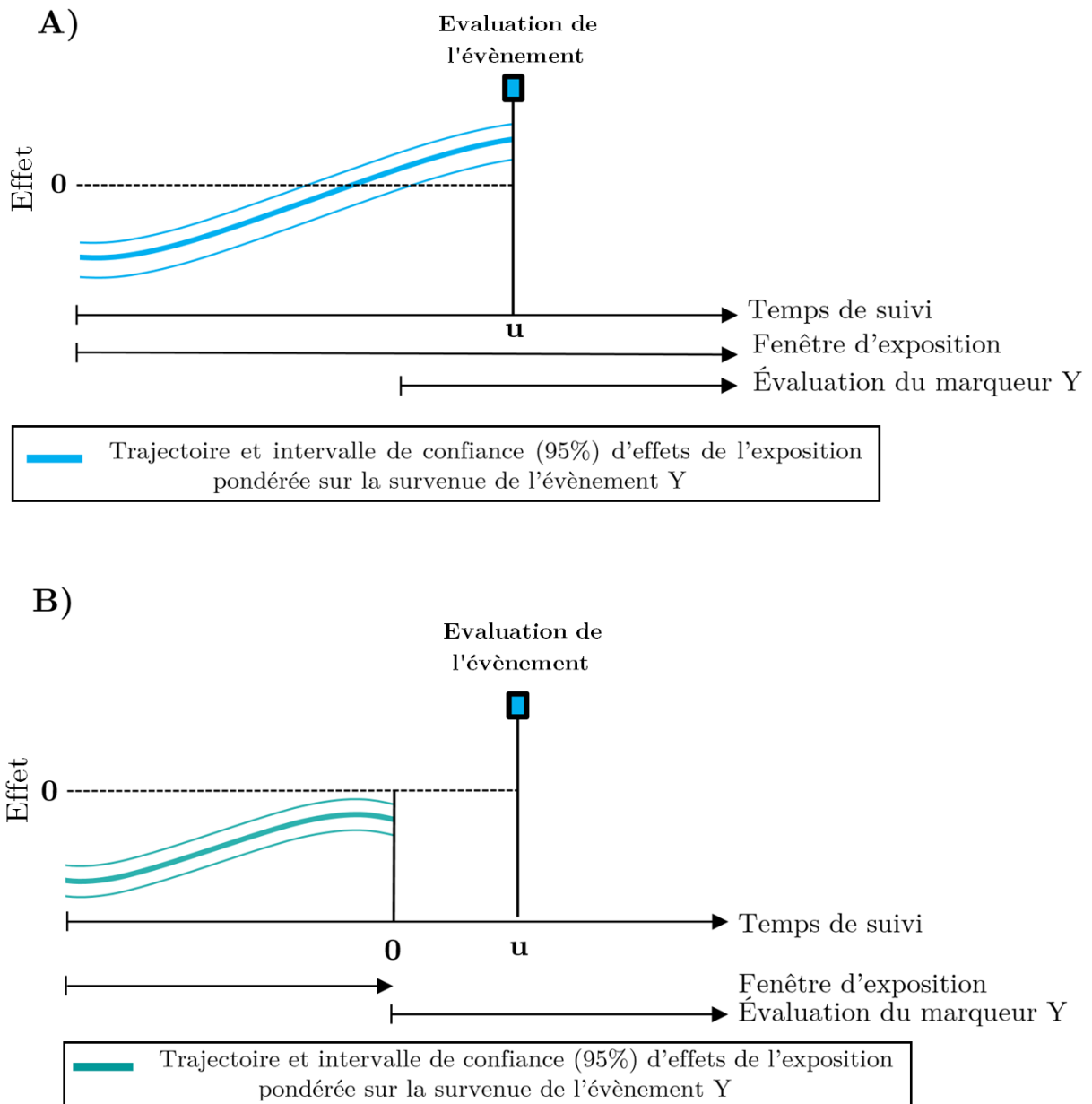


Figure 2.9. Représentations fictives de trajectoires d'effets lorsque l'exposition et l'évènement sont concomitants (panel A) ou non concomitants (panel B). Dans notre cas, nous nous intéressons à la situation présentée au panel B.

2.2. Données de cohortes

Dans le cadre de cette thèse, nous avons exploité les données de deux cohortes observationnelles en population générale complémentaires axées sur le vieillissement cognitif et la MA : l'étude des Trois Cités (3C) en France et la Nurses' Health Study (NHS) aux États-Unis. Dans 3C, nous avons étudié les facteurs liés à la santé cardiométabolique (IMC, tension artérielle, dyslipidémie, glycémie) et à la nutrition en lien avec la survenue de la démence chez la personne âgée. Dans la NHS, trois facteurs de mode de vie (IMC, score de qualité alimentaire et activité physique) ont été étudiés depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif ultérieur.

Dans la cohorte 3C, les données répétées de nutrition et de facteurs cardiométaboliques ont été très peu exploitées. En effet, principalement, ce sont les données à l'inclusion qui ont été utilisées et c'est une des originalités de cette thèse. Dans la NHS, les données répétées de mode de vie ont été exploitées précédemment mais le plus souvent en faisant des moyennes d'exposition sur une période donnée. Dans cette thèse, pour répondre à notre question de recherche, nous avons proposé une modélisation des trajectoires de ces facteurs.

2.2.1. L'étude des Trois Cités (3C)

L'objectif principal de l'étude 3C était de mieux comprendre les causes, notamment vasculaires de la démence et du vieillissement cognitif (333)(<http://www.three-city-study.com/>). Cette étude a été lancée en 1999 sous la direction de l'investigatrice principale Annick Alperovitch, grâce au soutien financier de la Fondation pour la Recherche Médicale. Depuis, d'autres sources de financements ont permis à cette cohorte de subsister (laboratoire Sanofi-Synthélabo [devenu depuis Sanofi-Aventis], la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, la Direction générale de la santé, la Mutuelle générale de l'éducation nationale, le Ministère chargé de la recherche, l'Agence nationale de la recherche, la Fondation de France et la Fondation Plan Alzheimer).

En 1999-2000, 34922 personnes âgées de 65 ans ou plus et non-institutionnalisées ont été sélectionnées aléatoirement sur les listes électorales des villes de Bordeaux, Dijon et

Montpellier ou leurs proches banlieues. Le conjoint des personnes sélectionnées était invité à participer à l'étude s'il satisfaisait les critères d'inclusion. Parmi les personnes sélectionnées, 76% ont pu être contactées par courrier et 37% ont accepté de participer à l'étude. Cependant, 7 personnes âgées de moins de 65 ans et 392 participants qui refusèrent finalement de participer à l'entretien médical initial ont été exclus. Au total, la cohorte comprend 9294 participants dont 2104 à Bordeaux, 4931 à Dijon et 2259 à Montpellier. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale (CCPPRB) de l'hôpital universitaire de Kremlin-Bicêtre et tous les participants signèrent un consentement éclairé. Les participants pouvaient refuser une partie des examens (telle que le prélèvement sanguin ou l'IRM) mais ces refus partiels ne constituaient pas un critère d'exclusion. Le suivi des participants est toujours en cours à Bordeaux mais a été stoppé à Dijon en 2012 et à Montpellier en 2016. Les visites de suivi ont été réalisées à un intervalle de temps variant entre 2 et 3 ans. Pour faciliter la lecture ci-après, nous mentionnons chaque visite de suivi utilisée dans ces travaux de thèse selon leur année d'apparition depuis l'inclusion de la façon suivante : T2, T4, T7, T10, T12, et T14, pour les suivis à 2, 4, 7, 10, 12 et 14 ans.

2.2.1.1. Données générales, médicales, psychologiques et cognitives

Dans les trois centres, à l'inclusion et au cours du suivi, un psychologue ou une infirmière qualifiée était en charge de mener l'entretien en face à face, comprenant un questionnaire général sur les caractéristiques sociodémographiques (ex. âge, sexe, niveau d'études, revenu), les antécédents de maladies et facteurs de risque vasculaires ou d'autres grandes pathologies (diabète, hypertension, dyslipidémie, AVC, angine de poitrine, infarctus du myocarde, artérite, chirurgie cardiaque et vasculaire) et le mode de vie (consommation de tabac, d'alcool, de médicaments). Les médicaments consommés au cours du dernier mois ont été répertoriés et codés selon la classification française de la World health organization Anatomical therapeutic chemical classification system (WHO ATC) (<http://www.theriaque.org>). De plus, l'entretien comprenait un bilan psychologique et

cognitif. La symptomatologie dépressive a été évaluée par l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies – Depression (334)) et les performances cognitives globales par une batterie de tests couvrant plusieurs domaines : les fonctions cognitives globales (Mini mental status examination, MMSE (70)) ; la mémoire de travail visuelle immédiate (Benton visual retention test, BVRT (335)) ; la fluence verbale (Isaacs' Set Test, IST (336)) ; et les fonctions exécutives (Trail Making Test part A-B, TMT-A et TMT-B (337)). A Bordeaux uniquement, un test spécifique de la fonction hippocampique a été ajouté à T2 (test de Grober et Buschke (338)).

2.2.1.2. Evènement d'intérêt : incidence de la démence

A l'inclusion, tous les sujets ont été évalués par un neurologue. Au cours du suivi, seuls les sujets cliniquement suspects de démence étaient évalués par le neurologue. En cas de suspicion de démence, le neurologue s'est appuyé sur des données disponibles d'imagerie cérébrale, des activités de la vie quotidienne et de sévérité des troubles cognitifs (Clinical Dementia Rating Scale ; CDR (339)) pour affirmer ou infirmer le diagnostic selon les critères du DSM-IV (340). Ce diagnostic devait ensuite être validé selon un protocole clinique standardisé commun aux trois centres par un comité d'experts indépendants aux investigateurs de 3C, composé de neurologues et de gériatres. Ce comité est en charge du diagnostic étiologique de la démence, qui inclut les catégories : MA probable, MA possible, démence mixte, démence vasculaire, démence Parkinson, démence à corps de Lewy, autre démence et la catégorie inclassable.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, des échantillons cas-témoins nichés dans la cohorte 3C ont été construits à partir de sujets déments incidents toutes causes confondues en procédant à un appariement individuel des cas. Ces échantillonnages en densité d'incidence sont détaillés au Chapitre 3 (Article 1) et Chapitre 4 (Article 3).

2.2.1.3. Mesures longitudinales d'expositions

2.2.1.3.1. Données anthropométriques et biologiques

Dans les trois centres, à l'inclusion et à chaque suivi, le poids et la taille ont été mesurés ou rapportés et la tension artérielle a été mesurée avant et après l'entretien, au bras droit dans une position assise. De plus, à l'inclusion, une banque de prélèvements sanguins a été constituée chez environ 90% des participants de la cohorte, afin d'obtenir des dosages de glycémie, de créatinine, de triglycérides, et de cholestérol (total, HDL et LDL) ; avec le niveau de cholestérol LDL calculé selon l'équation de Friedwald (341). De l'ADN a aussi été extrait afin notamment d'établir le génotypage ApoE. Une GWAS (Genome-wide association study) a par la suite été réalisée sur environ 6000 participants. Les participants bordelais de la biobanque ont pu réaliser deux prélèvements biologiques supplémentaires, au deuxième (T2) et quatrième suivi (T10). Pour Dijon et Montpellier, seul un prélèvement répété a été collecté à T2 et T10, respectivement.

La description des trajectoires de l'ensemble de ces facteurs cardiométaboliques (c.-à-d. IMC, tension artérielle, cholestérol, triglycérides et glycémie) en lien avec la survenue de la démence font l'objet de la première partie du Chapitre 3 (Article 1). Ici, seules les variables biologiques ont été étudiées, les traitements ont été éventuellement abordés dans les analyses supplémentaires. Les données longitudinales de 3C utilisées dans nos analyses sont présentées à la fin de ce chapitre en Figure 2.12.

2.2.1.3.2. Données de fréquences des habitudes alimentaires

Sur les trois sites de l'étude, seul le site de Bordeaux a fait l'objet d'une enquête approfondie sur les habitudes alimentaires à partir de T2. Parmi les 1811 (86%) sujets bordelais qui ont participé à cette enquête, un FFQ a finalement été enregistré chez 1796 d'entre eux. Ces données ont été utilisées dans l'Article 3. Les consommations alimentaires habituelles ont été collectées à l'aide de fréquentiels alimentaires standardisés jusqu'à 17 ans de suivi. Les données à T14 et T17 ans de suivi n'étaient pas encore disponibles au moment des analyses. En conséquence, seules les données nutritionnelles entre T2 et T12 ont été ici exploitées. Le fréquentiel à T2, le plus complet, a été administré par des diététiciens formés au recueil de données alimentaires chez le sujet âgé (Annexe 5). A partir de T4, le recueil des données a été effectué par la personne chargée de faire passer les tests psychométriques

et le fréquentiel a commencé à évoluer de façon séquentielle. En effet, le nombre total de questions a progressivement diminué au cours du suivi, passant de 304, 62, 47, 26 à 11 items alimentaires entre T2 et T12 (Annexes 5 à 9). Les intitulés ont radicalement changé entre T7 et T10 (Annexes 7 et 8). Hormis les fréquentiels à T10 et T12, tous les fréquentiels étaient légèrement différents dans leur structure. Toutefois, d'un suivi à l'autre, certaines sous-parties du fréquentiel (« sous-frequentiel ») restaient communes.

Les premiers fréquentiels à T2, T4, T7 ont été inspirés du fréquentiel d'inclusion de l'étude épidémiologique SUPplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants (SU.VI.MAX)(342). Lors de ces trois premiers suivis, les participants pouvaient renseigner la fréquence habituelle de consommations alimentaires au cours de l'année précédente à 3 repas principaux : petit-déjeuner, repas du midi, repas du soir ; et de 3 collations par jour : entre le petit-déjeuner et le repas du midi, entre le repas du midi et le soir, après le repas du soir ou la nuit ; en choisissant une des 11 classes de fréquences possibles : moins d'une fois par mois, 1 fois par mois, 2 fois par mois, 3 fois par mois et 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 fois par semaine (Annexes 5 à 7). Aux deux derniers suivis (T10 et T12), le repas durant lequel l'aliment était consommé n'était plus à préciser et les fréquences de consommation se traduisaient à l'aide de 6 items : jamais ou presque, moins d'une fois par semaine, environ 1 fois par semaine, 2 à 3 fois par semaine, 4 à 6 fois par semaine, 1 fois par jour ou plus (Annexes 8 et 9). Si le dernier item « 1 fois par jour ou plus » était choisi, il était alors possible de renseigner manuellement le nombre de portions consommées par jour.

Ces changements des fréquentiels alimentaires au cours du suivi ne permettent pas une analyse longitudinale directe des consommations alimentaires. Le traitement du changement séquentiel de ces outils de mesure pour l'analyse longitudinale fait l'objet du travail décrit en Chapitre 4 (Article 3).

2.2.1.3.2.1. Familles d'aliments considérées

Parmi l'ensemble des familles d'aliments disponibles, nous en avons retenu cinq en fonction de leur intérêt pour la démence, leur disponibilité dans les FFQs répétés et leur capacité à refléter dans leur ensemble l'alimentation globale :

- Produits de la mer
- Viande rouge et volaille
- Fruits crus ou cuits
- Légumes crus ou cuits (hors pommes de terre)
- Aliments riches en glucides complexes (céréales, féculents ou légumes secs)

Le Tableau 2.2 résume les items alimentaires disponibles par famille d'aliments à chaque suivi. Par exemple, au suivi T2 la famille *Produits de la mer* rassemble deux items alimentaires (c.-à-d. « poisson » et « crustacés ») renseignés pour le repas du midi et le repas du soir (c.-à-d. chiffres 2 et 3). Ce tableau illustre bien le caractère séquentiel du changement dans l'outil de mesure. Par exemple, à T2 les glucides complexes sont évalués à travers 7 items sur 6 repas différents, alors qu'à T12 ils ne sont plus représentés que par 3 items sans spécification particulière du repas mais selon une fréquence habituelle de consommation.

Tableau 2.2. Items alimentaires disponibles pour chaque famille d'aliments d'intérêt à chaque visite de suivi à partir des cinq fréquentiels alimentaires répétés dans l'étude des Trois Cités, Bordeaux, France, 2001-2012.

Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> • Poisson (2, 3) • Crustacés (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poisson (2, 3) • Crustacés (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poisson (2, 3) • Crustacés (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Poisson et crustacés 	<ul style="list-style-type: none"> • Poisson et crustacés
Viande	<ul style="list-style-type: none"> • Viande rouge (2, 3) • Volaille (2, 3) • Jambon (1, 4, 5, 6) • Charcuterie (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Viande rouge (2, 3) • Volaille (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Viande rouge (2, 3) • Volaille (2, 3) • Abats (2^a, 3^a) 	<ul style="list-style-type: none"> • Viande rouge ou volaille 	<ul style="list-style-type: none"> • Viande rouge ou volaille
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits frais (1 à 6) • Jus (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits frais (1 à 6) • Jus (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits frais (1 à 6) • Jus (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits (frais, cuits, en jus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruits (frais, cuits, en jus)
Légumes	<ul style="list-style-type: none"> • Soupe (2, 3, 4^a, 5^a, 6^a) • Salade (2, 3) • Crus (2, 3) • Cuits (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Soupe (2, 3) • Salade (2, 3) • Crus (2, 3) • Cuits (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Soupe (2, 3) • Salade (2, 3) • Crus (2, 3) • Verts et cuits (2, 3) • Autres cuits (2,3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Crus ou cuits 	<ul style="list-style-type: none"> • Crus ou cuits
Glucides complexes	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre (2, 3) • Pâtes (2, 3) • Riz (2, 3) • Pain (1 à 6) • Biscottes (1, 4, 5, 6) • Céréales (1, 4, 5, 6) • Légumes secs (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre (2, 3) • Autres féculents (2, 3) • Pain blanc • Autres pains • Légumes secs (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre (2, 3) • Autres féculents (2, 3) • Pain blanc • Autre pain • Légumes secs (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre, pâtes, riz • Pain, biscottes, céréales • Légumes secs 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre, pâtes, riz • Pain, biscottes, céréales • Légumes secs

^a Les aliments évalués une seule fois au cours du suivi n'ont pas été pris en compte dans les analyses, par souci de simplicité.

(1) : aliments consommés au petit déjeuner ; (2) : au déjeuner ; (3) : au dîner ; (4) : entre le déjeuner et le déjeuner ; (5) : entre le déjeuner et le dîner ; (6) : après le dîner ou la nuit ; autrement correspond à la consommation habituelle de nourriture.

2.2.1.3.2.2. Recodage et mesures globales de consommation

Afin d'obtenir les mesures globales de consommation par famille d'aliments à chaque suivi, deux étapes ont été nécessaires. Tout d'abord, comme nous cherchons à obtenir des mesures quantitatives de la consommation alimentaire dans la modélisation des trajectoires, les données, qualitatives au départ, ont été recodées en variables quantitatives en tant que portions hebdomadaires. En fonction de la forme des questions posées, deux types de recodage ont dû être appliqués. Le Tableau 2.3 présente le recodage nécessaire pour les trois FFQ aux trois premiers suivis (T2, T4 et T7) et le Tableau 2.4 celui des deux derniers suivis (T10 et T12).

Tableau 2.3. Recodage des données qualitatives initiales des fréquentiels alimentaires de l'étude des Trois Cités à Bordeaux en données quantitatives à 2, 4 et 7 ans de suivi.

	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois			Nombre de fois par semaine						
Aliment consommé	○	1 ○	2 ○	3 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	5 ○	6 ○	7 ○
Recodage en portions par semaine	0	0,25	0,5	0,75	1	2	3	4	5	6	7

Tableau 2.4. Recodage des données qualitatives initiales des fréquentiels alimentaires de l'étude Trois Cités à Bordeaux en données quantitatives à 10 et 12 ans de suivi.

	Jamais ou presque	<1 fois/sem.	Environ 1 fois/sem.	2 à 3 fois/sem.	4 à 6 fois/sem.	1 fois/jour ou plus	Nb de portion par jour
Aliment consommé	0	1	2	3	4	5	__
Recodage en portions par semaine	0	0,5	1	2,5	5	7	7 x __

La deuxième étape consistait à calculer, par famille et par suivi, l'apport total en portions par semaine. Si une famille se définissait à travers une seule question, l'apport total était directement obtenu. Mais si plusieurs questions permettaient de définir une même famille (voir Tableau 2.2), alors il était nécessaire de faire la somme de l'apport de chaque item constitutif de la famille considérée. Par exemple, la consommation globale de produits de la

mer a été obtenue en sommant les valeurs obtenues aux 4 questions : consommation (midi + soir) de poisson + consommation (midi + soir) de crustacés.

Les fréquentiels alimentaires comportaient des données manquantes. A T2, parmi les 1796 bordelais ayant complété le FFQ, les 66 sujets (3.7%) qui présentaient trop de données manquantes ont été exclus de la base de données nutrition. Les 202 sujets (11.3%) avec 1 item manquant ont été conservés, et leurs données manquantes imputées par une méthode d'imputation MICE (Multiple Imputation by Chained Equations) tenant compte du sexe, de l'âge et d'autres consommations dans un travail antérieur (343). Aux suivis ultérieurs, les données n'avaient encore jamais été exploitées et les données manquantes ont été considérées comme des consommations nulles imputées à 0, par un souci de simplicité.

2.2.1.3.2.3. Identification du type de mesure par famille d'aliments

Nous avons vu précédemment qu'aucune famille d'aliments n'avait un apport total estimé de la même façon à tous les suivis, ce qui ne nous permet pas de travailler dans une échelle commune tout au long du suivi. Tenir compte des changements de questionnaire au cours du suivi nécessite d'identifier les visites de suivi pour lesquelles les mesures sont réalisées avec le même sous-fréquentiel. La Figure 2.10 schématise pour chaque famille d'aliments les différentes mesures globales de consommation recueillies au cours du suivi et regroupées par type de fréquentiel grâce à l'indice k . Ainsi, entre T2 et T12, les consommations de produits de la mer et de fruits ont été mesurées à l'aide de deux mesures différentes ($k \in 1, 2$) et les consommations de viande, de légumes et d'aliments riches en glucides complexes par trois mesures différentes ($k \in 1, 2, 3$). L'analyse des trajectoires de ces cinq familles d'aliments en phase prodromale de démence, qui est l'objet du Chapitre 4 (Article 3), a pu être réalisée en considérant la multiplicité des outils de mesure dans un modèle linéaire mixte à processus latent multivarié. La Figure 2.11 représente graphiquement les structures de ces modèles pour les cinq familles d'aliments considérées suivant le nombre de sous-fréquentiels identifiés.

	T2 (2001-2002)	T4 (2003-2004)	T7 (2006-2007)	T10 (2009-2010)	T12 (2011-2012)	
Poisson	P₁ (4 items)	P₁ (4 items)	P₁ (4 items)	P₂ (1 item)	P₂ (1 item)	$K = 2 (k = 1,2)$
Viande	V₁ (10 items)	V₂ (4 items)	V₂ (4 items)	V₃ (1 item)	V₃ (1 item)	$K = 3 (k = 1,2,3)$
Fruits	F₁ (18 items)	F₁ (18 items)	F₁ (18 items)	F₂ (1 item)	F₂ (1 item)	$K = 2 (k = 1,2)$
Légumes	L₁ (8 items)	L₁ (8 items)	L₂ (10 items)	L₃ (1 item)	L₃ (1 item)	$K = 3 (k = 1,2,3)$
Glucides complexes	G₁ (22 items)	G₂ (8 items)	G₂ (8 items)	G₃ (3 items)	G₃ (3 items)	$K = 3 (k = 1,2,3)$

Figure 2.10. Représentation des différents types de mesures globales de consommation identifiées au cours du suivi pour les cinq familles d'aliments considérées dans l'étude des Trois Cités, Bordeaux, France, 2001-2012.

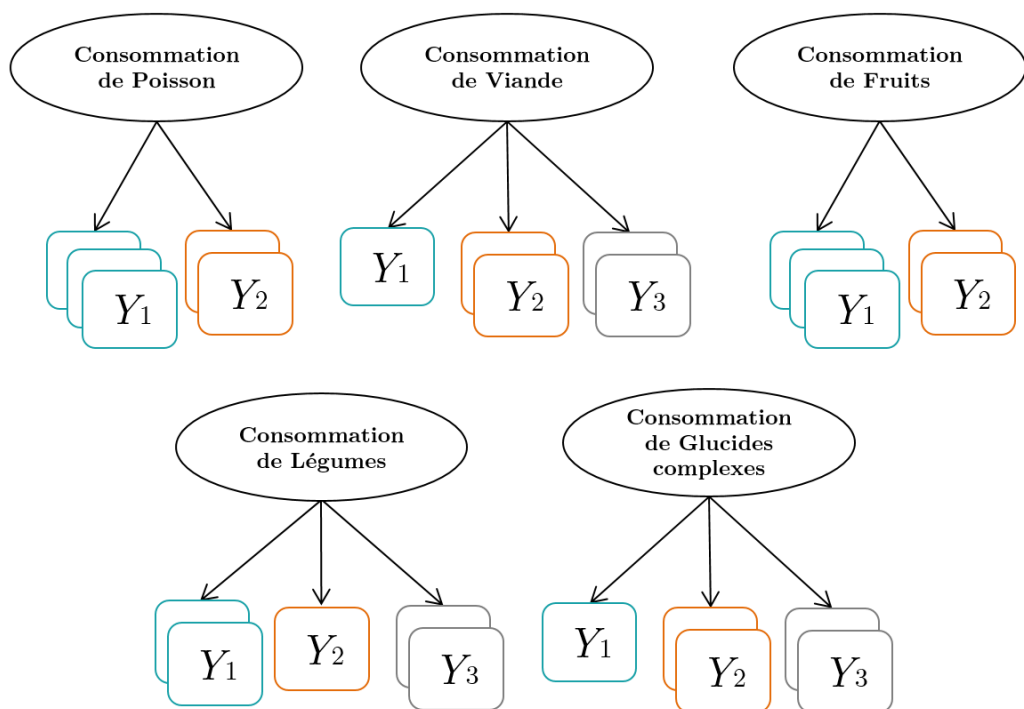


Figure 2.11. Graphes associés aux modèles linéaires mixtes à processus latent pour données longitudinales multivariées pour chaque famille d'aliments considérée.

Dans l'étude 3C, les données longitudinales d'évènement et d'exposition ont été collectées chez la personne âgée. Or, comme explicité dans l'état de l'art épidémiologique, les fenêtres d'exposition à des âges plus jeunes (ex. depuis la quarantaine) peuvent avoir un impact important sur le vieillissement cérébral des décennies plus tard. Pour cela, dans le cadre de cette thèse, nous avons établi une collaboration avec la Channing Division Network of Medicine (Harvard Medical School, Harvard T.H. Chan School of Public Health, and Brigham and Women's Hospital, Boston, USA) afin d'accéder aux données de la cohorte Nurses' Health Study présentée ci-après. Cette collaboration a été menée dans le cadre d'une mobilité doctorale de 6 mois au sein du laboratoire d'accueil sous la direction de la Professeure Francine Grodstein.

2.2.2. La Nurses' Health Study (NHS)

A l'échelle mondiale, la NHS constitue l'une des plus importantes cohortes prospectives sur l'étude des facteurs de risque associés aux maladies chroniques chez la femme (<https://www.nurseshealthstudy.org/>)(344,345). L'objectif initial de cette étude consistait à étudier les conséquences potentielles du tabagisme et de la prise de contraceptifs oraux à long terme sur le risque de cancer et de maladies cardiaques. Depuis lors, cette étude s'est étendue à de nombreux autres facteurs liés au mode de vie, aux comportements, aux caractéristiques personnelles et à plus de trente maladies, dont les troubles cognitifs. La NHS est exclusivement constituée d'infirmières mariées, âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion et résidant dans 11 Etats américains (Californie, Connecticut, Floride, Maryland, Massachusetts, Michigan, New Jersey, New York, l'Ohio, Pennsylvanie, Texas) où les services infirmiers avaient accepté de fournir le nom et l'adresse de leurs membres. Le choix de cette population repose sur le fait que ces femmes sont habituellement motivées pour participer à des études sur la santé au long cours et sont davantage capables que la population générale de fournir des renseignements complets et exacts sur leur état de santé. Leur statut marital importait également en raison de la sensibilité des questions sur l'utilisation des contraceptifs à l'époque. La NHS a été lancée en 1976, sous la direction de

l'investigateur principal Frank Erwin Speizer et grâce au financement des National institutes of health (NIH).

Le lancement a été réalisé au moyen d'une série de trois envois postaux du questionnaire de référence comprenant des questions sur des caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie et la santé. Le premier envoi a eu lieu en juin 1976 auprès des 238026 infirmières. En décembre 1976, le troisième questionnaire a été envoyé aux dernières non-répondantes. Après avoir exclu 65613 infirmières dont les questionnaires n'avaient pas pu être renvoyés, sur les 172413 femmes restantes, 121700 (70.6%) ont finalement répondu au questionnaire initial. Depuis ce jour, les participantes reçoivent tous les deux ans un questionnaire par voie postale (ou par e-mails aujourd'hui) et le taux de réponse varie entre 80 et 90% (345). Le poids et la taille ont été recueillis au questionnaire de référence en 1976, et le poids a ensuite été enregistré tous les deux ans. Le poids autodéclaré était fortement corrélé au poids mesuré lors d'une étude de validation menée auprès de 184 participants (346).

Pour ce travail de thèse, trois facteurs de mode de vie ont été étudiés en lien avec la cognition : l'IMC, obtenu en calculant le rapport du poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré, ainsi qu'un score d'adhérence à une alimentation saine, le score alternatif d'adhérence au régime méditerranéen et l'activité physique décrits plus bas. Les données longitudinales de la NHS exploitées dans nos analyses sont présentées à la fin de ce chapitre en Figure 2.12.

2.2.2.1. Evènement d'intérêt : déclin cognitif

Entre 1995 et 2001 (une vingtaine d'années après l'inclusion en 1976), les participantes âgées de 70 ans ou plus et sans antécédents d'accident vasculaire cérébral ont été invitées à participer à une sous-étude sur la cognition. Parmi les femmes éligibles, 19415 (92%) ont réalisé le premier interview téléphonique sur l'état cognitif (Telephone Interview Cognitive Status ; TICS (347)(Annexe 10)). Les interviews étaient menées par des infirmières qualifiées qui s'assuraient toujours de l'absence de distractions extérieures (ex. TV, radio) et de sources d'aide aux réponses à la vue des participantes (ex. calendriers, journaux). Trois autres évaluations cognitives ont été réalisées à intervalle d'environ deux ans, avec un taux de

participation supérieur à 90% tout au long du suivi. Cinq autres tests cognitifs ont été ajoutés progressivement. Dans le cadre de ce projet de thèse, seules les données longitudinales de cognition globale évaluée par le TICS, disponibles entre 1999 et 2008, ont été utilisées. En effet, l'objectif était de contraster deux groupes cas et témoin selon leur déclin cognitif global – le TICS étant parfaitement adapté pour cela.

Le TICS est une adaptation téléphonique du MMSE (70). Il présente une forte corrélation avec le MMSE et une excellente sensibilité (94%) et spécificité (100%) pour identifier des patients Alzheimer (347) mais aussi un avantage majeur : contrairement au MMSE, cet outil de dépistage peut être administré aux personnes ayant de graves déficiences visuelles et/ou motrices (348). Cependant, il a été suggéré que la corrélation entre le TICS et le MMSE pouvait être plus faible chez les personnes malentendantes que chez les personnes âgées sans déficience auditive (349). Dans la NHS, nous ne disposons pas de données objectives sur l'acuité auditive. De plus, la fiabilité des interviewers et des entrevues téléphoniques comparée à celle réalisée en face à face a déjà été démontrée (350). Le TICS comporte douze questions, qui évaluent l'orientation, la concentration, la mémoire à court terme, le langage, la praxie et les habiletés mathématiques (Annexe 10). Le score peut aller de 0 à 41 points, avec un score inférieur à 31 points indiquant la présence d'une déficience cognitive (347).

Dans cette thèse, un échantillon cas-témoins niché dans la cohorte NHS a été construit à partir de la distribution des pentes individuelles de TICS sur 6 ans de suivi environ. Pour cet échantillon, il n'a pas été nécessaire de procéder à un appariement individuel des cas car la population source était homogène, notamment en termes de sexe, d'âge et de niveau d'éducation. Cet échantillonnage est détaillé en deuxième partie du Chapitre 3 (Article 2).

2.2.2.2. Mesures longitudinales d'expositions

2.2.2.2.1. Fréquences des habitudes alimentaires

Les apports alimentaires consommés habituellement au cours de l'année précédente ont été collectés pour la première fois en 1980 au moyen d'un fréquentiel alimentaire semi-quantitatif validé et composé de 61 items alimentaires (351). Ce type de questionnaire représentait le meilleur choix d'outil de recueil pour réaliser une collecte à grande échelle

peu onéreuse, facile à administrer par voie postale et nécessitant un temps de réponse raisonnable (352). A la deuxième collecte en 1984, le fréquentiel semi-quantitatif a été étendu à 131 items alimentaires. Des fréquentiels semblables ont été ensuite envoyés à partir de 1986 tous les 4 ans, avec des modifications mineures au cours du suivi pour tenir compte des changements alimentaires sociétaux et de nouvelles hypothèses scientifiques. De plus, des études de validation menées dans cette cohorte ont révélé de bonnes corrélations entre les nutriments évalués par la FFQ et plusieurs semaines d'enregistrement des aliments effectuées au cours de l'année précédente (353). Dans le cadre de cette thèse, seules les données alimentaires collectées à partir de 1984 ont été considérées afin de travailler avec des FFQs aux structures quasi-semblables d'environ 131 items au cours du temps.

Pour chaque aliment, 9 catégories de fréquence ont été proposées : jamais ou moins d'une fois par mois, 1 à 3 fois par mois, 1 fois par semaine, 2 à 4 fois par semaine, 5 à 6 fois par semaine, 1 fois par jour, 2 à 3 fois par jour, 4 à 5 fois par jour, au moins 6 fois par jour; une taille de portion moyenne était spécifiée pour chaque aliment (ex. « verre de lait » au lieu de « lait ») pour estimer la quantité consommée quotidiennement (Annexes 11 à 15). Les estimations de l'apport alimentaire ont été converties en apports nutritionnels en multipliant la consommation de chaque aliment par sa teneur en nutriments selon la base de données de l'U.S. Department of Agriculture (<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>)(354).

2.2.2.2. Score alternatif du régime Méditerranéen

Un score alternatif du régime Méditerranéen (A-MeDi), adapté à l'étude de l'association entre l'alimentation et la maladie avec une progression lente comme la coronaropathie et l'AVC, a été précédemment développé dans la NHS (355). L'A-MeDi diffère du score originel de Trichopoulou (200) en trois points : (i) suppression de la composante produits laitiers, (ii) ajout d'une composante céréales complètes (qui remplace l'item « toutes céréales » du score originel) et (iii) ajout de la composante « noix ».

L'A-MeDi se définit donc selon 9 composantes : les légumes (à l'exclusion des pommes de terre), les fruits, les noix, les céréales complètes, les légumineuses, le poisson, les viandes rouges et viandes transformées, le ratio des acides gras monoinsaturés sur acides gras saturés et l'alcool. Pour l'alcool, dont la consommation modérée est supposée protectrice, 1 point

est attribué pour une consommation entre 5 et 15 grammes par jour, sinon 0. Il n'y a pas de distinction de seuils selon le sexe ici puisque la NHS est une cohorte de femmes exclusivement. Pour la viande, supposée comme une composante délétère pour la santé, 1 point est attribué pour une consommation inférieure à la médiane de la population, sinon 0. Pour les sept autres composantes supposées bénéfiques, la consommation supérieure à la médiane de la population a reçu la valeur 1, 0 sinon. Ainsi, le score A-MeDi se situe entre 0 et 9 (adhérence parfaite).

Dans cette thèse, comme les mesures répétées du score A-MeDi ont été analysées, les seuils médians calculés en 1984 (c.-à-d. à la première évaluation alimentaire) ont été appliqués aux suivis ultérieurs afin d'assurer une structure constante de la métrique dans le temps. De plus, nous avons fait le choix que les items alimentaires sans réponse soient imputés en utilisant la médiane des données disponibles dans la population totale et au suivi correspondant (356), bien que dans la version initiale ces non-réponses aient été imputées à zéro (355). Dans des analyses de sensibilité, nous avons également évalué l'imputation de ces données manquantes par la méthode d'imputation multiple par équations en chaîne avec 5 imputations (357). De 1984 à 1998, 40,8 % à 52,3 % des femmes ont répondu entièrement aux fréquentiels alimentaires et seulement 3,1% à 9,3% présentaient plus de quatre items manquants à un moment donné au cours de l'évaluation.

2.2.2.2.3. Activité physique de loisir

L'activité physique de loisir a été évaluée à partir de 1986, puis tous les deux ou quatre ans, à l'aide d'un questionnaire validé (358). Les infirmières devaient estimer le temps moyen passé par semaine, au cours de l'année précédente, pour 8 activités : marche ou randonnée en plein air, course à pied (≥ 6 miles [9.7 kilomètres] par heure), jogging (<6 miles [9.7 kilomètres] par heure), bicyclette, natation, tennis, squash et autres sports de raquette, et enfin gymnastique aérobic ou utilisation de machines d'exercice physique ; à l'aide de 10 catégories possibles de réponse : 0 minute par semaine, 1 à 4 min/sem., 5 à 19 min/sem., 20 à 59 min/sem., 1h/sem., 1 à 1.5h/sem., 2 à 3h/sem., 4 à 6h/sem., 7 à 10h/sem., au moins 11h/sem. De plus, les infirmières pouvaient indiquer leur rythme de marche habituel en extérieur : lent (<2 miles/h [<3.2 km/h]), modéré (2-2,9 miles/h [3.2-4.7km/h]), rapide (3-

3,9 miles/h [4.8-6.3km/h]) ou très rapide (≥ 4 miles/h [≥ 6.4 km/h]) ; et le nombre de marches d'escaliers gravies quotidiennement (Annexe 16). Il est à noter que le questionnaire sur l'activité physique a légèrement évolué au cours du suivi. A partir de 1992, deux items ont été ajoutés au questionnaire (c.-à-d. autres activités vigoureuses [ex. tondre la pelouse] et exercices de faible intensité [ex. yoga, étirement ou tonification]). De plus, en 1994, les items "rythme habituel de marche" et "marches d'escaliers gravies quotidiennement" n'ont pas été collectés. Dans le cadre de cette thèse, afin d'assurer des niveaux comparables d'activité physique au cours de la période, nous n'avons pas tenu compte des deux éléments ajoutés à partir de 1992 dans le calcul de l'activité physique totale et les items manquants en 1994 ont été imputés selon les valeurs recueillies en 1992 (sinon celles de 1996).

Une valeur d'équivalent métabolique (Metabolic Equivalent of Task ; MET) a été attribuée à chaque activité selon des normes standards (359). Le MET correspond au rapport de l'activité physique sur la demande d'énergie du métabolisme de base dont l'échelle varie de 0.9 MET (sommeil) à 17.5 MET (course à 17.5 km/h). Les valeurs METs par heure étaient de 12 pour la course à pied; 8 pour la montée d'escaliers ; 7 pour le jogging, le cyclisme, les sports de raquette et la natation ; 6 pour la gymnastique aérobic ou l'utilisation d'appareils, et pour la marche, les valeurs variaient selon le rythme déclaré (de 2,5 METs [facile] à 4,5 METs [très rapide]). La dépense énergétique en MET-heures par semaine correspondait aux valeurs MET multipliées par le temps passé à l'exercer.

Dans cette thèse, nous avons considéré l'activité physique totale et l'activité physique de faible intensité (marche + nombre de marches d'escalier), exprimée METs-heures par semaine. En effet, l'activité physique de faible intensité a été spécifiquement associée à un moindre déclin cognitif dans la NHS (290) – il s'agit d'une exposition intéressante pour les recommandations de santé publique. Comme pour le régime alimentaire, les non-réponses aux questions ont été imputées en utilisant la médiane (356) des données à ce point dans le temps et la méthode d'imputation multiple par équations en chaîne avec 5 imputations a été appliquée en analyse de sensibilité (357). De 1986 à 2000, 56,7% à 75,5% des femmes ont répondu à tous les items du questionnaire, tandis que 0,1% à 15,2% n'ont répondu qu'à un seul item à un moment donné au cours de l'évaluation.

2.2.3. Résumé des données utilisées dans 3C et NHS

La Figure 2.12 présente les mesures d'évènement et d'exposition longitudinales utilisées pour la réalisation des travaux de thèse dans les chapitres suivants et issues des cohortes 3C et NHS décrites précédemment.

Le Chapitre 3 présente deux travaux épidémiologiques, l'un s'intéressant aux expositions à des âges avancés (dans 3C), l'autre à des expositions à des âges plus jeunes (dans la NHS), dès la quarantaine. Plus spécifiquement, la première partie du Chapitre 3 (Article 1) concerne les trajectoires de facteurs cardiométaboliques (c.-à-d. IMC, tension artérielle, cholestérolémie, triglycéridémie et glycémie) obtenues chez la personne âgée dans la cohorte 3C en phase prodromale de démence et la deuxième partie (Article 2) présente les trajectoires de mode de vie (c.-à-d. IMC, score A-MeDi et activité physique) depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif ultérieur dans la NHS.

La deuxième grande partie de résultats, qui concerne les Chapitres 4 et 5, présente deux travaux méthodologiques. Il existe des situations où les trajectoires ne peuvent pas être modélisées directement, en raison du changement des outils de mesure de l'exposition au cours du temps. Dans la première partie du Chapitre 4 (Article 3), nous présentons une nouvelle approche statistique tenant compte du changement séquentiel des outils de mesure dans les cohortes pour la prédiction des trajectoires avec une application pour les habitudes alimentaires collectées par fréquentiels alimentaires dans la cohorte 3C. De plus, dans le thème général de l'épidémiologie vie-entière, une question d'importance est la mise en évidence de fenêtres critiques d'exposition pour le risque de maladies chroniques. Cette question peut être abordée par l'estimation des expositions cumulées et a été très peu abordée dans l'épidémiologie du vieillissement cognitif et de la démence. De plus, à nouveau la mesure des expositions cumulées ne peut être aisément réalisée dans le cadre d'expositions avec des données manquantes et avec un évènement mesuré de façon postérieure à l'exposition. Ainsi, au Chapitre 5, nous présentons une méthode statistique permettant d'évaluer l'effet dépendant du temps d'expositions dépendantes du temps sur le niveau de cognition initial et son évolution au cours du temps avec une application dans la NHS pour l'IMC et le TICS.

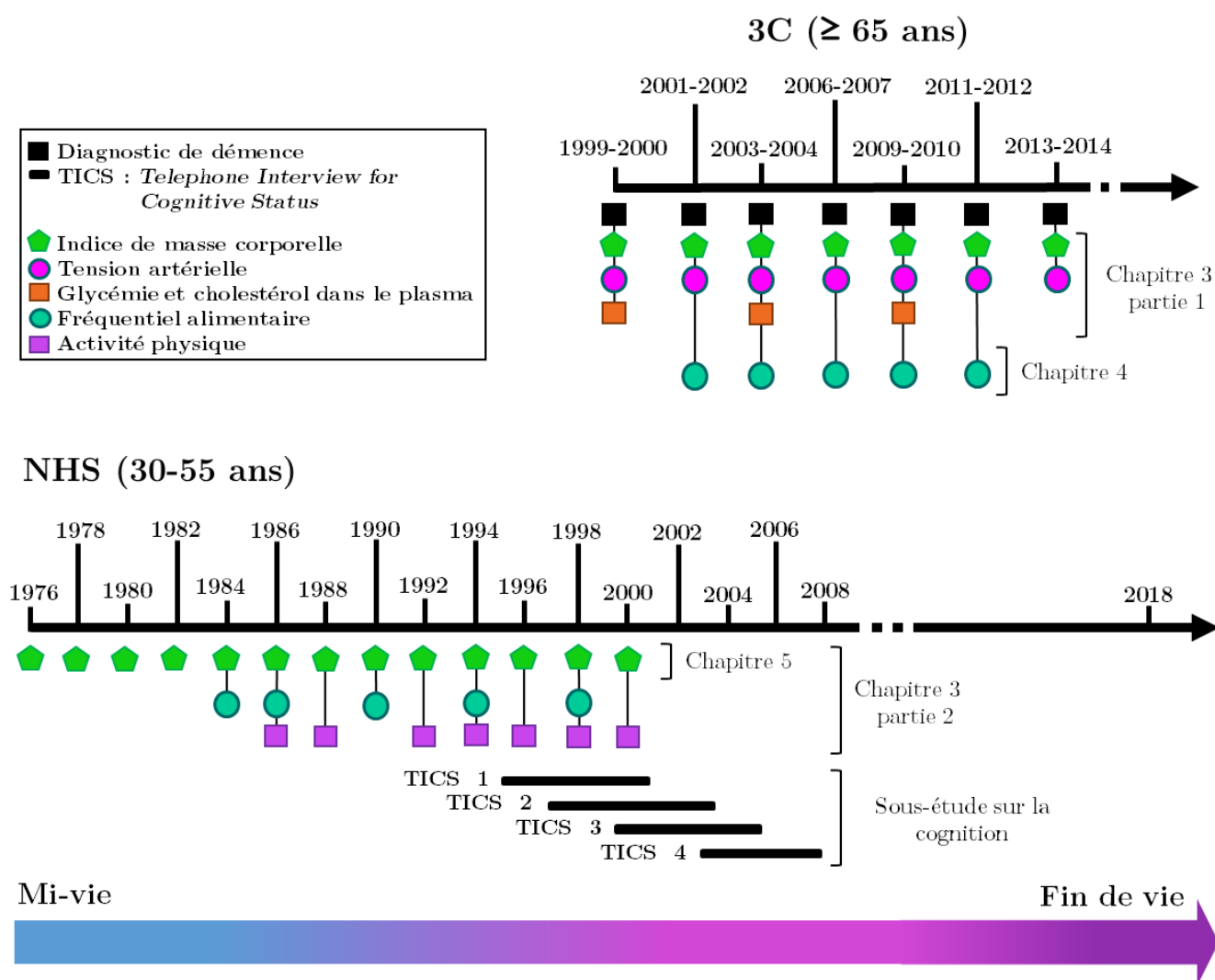


Figure 2.12. Données longitudinales de la cohorte des Trois Cités (3C) (France, 1999-2014) et de la Nurses' Health Study (NHS) (États-Unis, 1976-2008) utilisées dans le cadre du projet de thèse. A noter : les fréquentiels alimentaires diffèrent entre les deux cohortes.

Chapitre 3

Trajectoires de mode de vie et de facteurs cardiométaboliques dans les deux décennies précédant le déclin cognitif et la démence

Sommaire

3.1. Article 1 : « Évaluation des trajectoires des facteurs de risque cardiométaboliques au cours des 14 années précédant le diagnostic de démence »	149
3.1.1. Résumé	149
3.1.2. Article	150
3.1.3. Compléments d'informations de l'article	161
3.1.4. Résultats complémentaires	178
3.2. Article 2 : « Trajectoires des facteurs liés au mode de vie depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif ultérieur chez la femme »	179
3.2.1. Résumé	179
3.2.2. Article	180
3.2.3. Compléments d'informations de l'article	209
3.3. Discussion	226
3.3.1. Comparaison des trajectoires d'IMC obtenues à partir de la quarantaine dans NHS (Article 2) et après 65 ans dans 3C (Article 1)	226
3.3.2. Comparaison des trajectoires d'activité physique et de scores de qualité alimentaire obtenues à partir de la quarantaine dans la NHS et la Whitehall II	228
3.4. Conclusion	232

Ce chapitre rassemble les deux principaux travaux épidémiologiques effectués au cours de cette thèse. Le premier a été réalisé dans la cohorte 3C et décrit les trajectoires de facteurs cardiométaboliques (corpulence, tension artérielle, cholestérol, glycémie) observées dans les 14 années précédant le diagnostic de démence. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *JAMA Psychiatry* en 2018.

Le second travail explore des fenêtres d'exposition plus précoces, depuis la quarantaine, dans la NHS. Il décrit les trajectoires de facteurs de mode de vie (nutrition, activité physique, corpulence) depuis la quarantaine en lien avec le déclin cognitif au-delà de 70 ans. Ces résultats viennent d'être acceptés pour publication dans *l'American Journal of Epidemiology*.

3.1. Article 1 :

« Évaluation des trajectoires des facteurs de risque cardiométaboliques au cours des 14 années précédant le diagnostic de démence »

Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C*, Samieri C*. Evaluation of Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years before Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(10):1033-1042.

*co-derniers auteurs

3.1.1. Résumé

Un contrôle approprié des facteurs de risque cardiométaboliques pourrait être une stratégie de choix pour réduire l'incidence de la démence. Toutefois, les fenêtres temporelles optimales de prise en charge de ces facteurs en prévention demeurent inconnues. Peu de recherches ont étudié les trajectoires de facteurs de risque dans les années qui précèdent le diagnostic de démence.

Cette étude visait à décrire les trajectoires des principaux facteurs de risque cardiométaboliques (indice de masse corporelle [IMC], pression artérielle systolique [TAS] et diastolique [TAD], taux de cholestérol HDL [HDL-C] et LDL [LDL-C], triglycéridémie et glycémie) jusqu'à 14 années en amont du diagnostic de démence dans la cohorte 3C. Ces trajectoires ont été modélisées et comparées à partir d'un échantillon cas-témoins niché dans la cohorte comportant 785 cas incidents de démence et 3140 sujets témoins appariés selon le sexe, l'âge, le niveau d'étude et le centre.

Les résultats révèlent que les cas présentaient une baisse plus rapide de l'IMC, une augmentation plus lente de la TAS et une baisse constante de la TAD à l'approche du diagnostic. En revanche, la glycémie était constamment plus élevée chez les cas comparés aux témoins durant les 14 années d'observation. Aucune différence n'a été observée concernant les taux de lipides sanguins.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que chez la personne âgée, la baisse de l'IMC en phase prodromique de la démence pourrait refléter des changements précliniques précoces (causalité inverse), tandis que la diminution de la TA à l'approche du diagnostic pourrait refléter non seulement une conséquence de l'évolution de la maladie (tout comme la perte de poids) mais aussi un facteur contributif à son évolution. De plus, une glycémie plus élevée pourrait constituer un facteur de risque de démence dans la tranche d'âge supérieure. Chez la personne âgée, la prise en charge des niveaux de glycémie élevés, de la perte de poids et des niveaux faibles de tension artérielle peuvent être à prioriser pour la prévention primaire et secondaire de la démence.

3.1.2. Article

Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia

Maude Wagner, MPH; Catherine Helmer, MD, PhD; Christophe Tzourio, MD, PhD; Claudine Berr, MD, PhD; Cécile Proust-Lima, PhD; Cécilia Samieri, PhD

[+ Supplemental content](#)

IMPORTANCE Cardiometabolic risk factors have been associated with an increased risk of dementia; yet, the optimal targets and time window for the management of cardiometabolic health to prevent dementia remain unknown.

OBJECTIVES To model concurrently and compare the trajectories of cardiometabolic risk factors up to 14 years preceding diagnosis in individuals with dementia and matched controls free of dementia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A case-control study nested within the Three-City study, a French population-based cohort of older persons (≥ 65 years), included 6 home visits with neuropsychological testing between 1999 and 2014. Data analysis was performed in September 2017. A total of 785 incident dementia cases and 3140 controls matched by sex, age, educational level, and cohort center at the time of diagnosis were evaluated.

EXPOSURES Repeated measures of body mass index (BMI) and systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, high-density lipoprotein (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, and glycemia levels between 1999 and 2014.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Incidence of dementia based on systematic detection and validated diagnosis.

RESULTS A total of 785 cases and 3140 controls (2530 [65%] women; mean [SD] age, 76 [5] years) were included in the study. Cases presented a faster decline in BMI, slower increase of SBP and constantly lower DBP. Mean values (95% CI) 14 years before diagnosis (-14 years) and at diagnosis (year 0) for the most common profile were BMI, 26.1 (25.6-26.5) and 24.8 (24.5-25.1) for a case, and 25.7 (25.4-26.1) and 25.3 (25.0-25.5) for a control; for SBP, 135.2 (131.8-138.7) and 142.1 (140.3-143.9) mm Hg for a case, and 135.8 (132.9-138.6) and 144.9 (143.7-146.1) mm Hg for a control; for DBP, 76.5 (74.7-78.5) and 74.0 (73.1-74.9) mm Hg for a case, and 76.7 (75.1-78.3) and 75.0 (74.2-75.7) mm Hg for a control. In contrast, glycemia was higher among cases (mean fasting glucose values [95% CI] at -14 years and year 0: 89.4 [86.9-92.1] and 96.4 [93.7-99.3] mg/dL for a case, and 87.1 [85.1-89.2] and 95.3 [93.5-97.1] mg/dL for a control), with a significant case-control difference from -1.6 to -14 years prior to diagnosis. There were no significant case-control differences in trajectories of blood lipid levels (mean values [95% CI] at -14 years and year 0: for HDL-C, 70.6 [67.6-73.9] and 61.3 [58.9-63.8] mg/dL for a case, and 70.4 [67.5-73.3] and 62.3 [60.2-64.3] mg/dL for a control; for LDL-C: 147.2 [140.5-154.5] and 141.6 [136.6-146.7] mg/dL for a case, and 144.3 [138.7-150.4] and 141.2 [137.5-145.2] mg/dL for a control; for triglycerides: 115.5 [103.6-149.1] and 112.6 [104.8-120.9] mg/dL for a case, and 112.5 [103.8-144.4] and 109.7 [105.0-114.8] mg/dL for a control).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this large cohort of older persons, BMI declined in prodromal dementia, possibly reflecting early preclinical changes. Lower BP prior to dementia may reflect both a consequence and a contributing factor for the disease, whereas higher blood glucose levels may constitute a risk factor for dementia in the older age range. Overall, these findings suggest that elevated glycemia, low BP, and weight loss may be primary targets for the management of cardiometabolic health for primary and secondary prevention of dementia in the older age range.

JAMA Psychiatry. 2018;75(10):1033-1042. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2004
Published online July 24, 2018.

Author Affiliations: University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR U1219, F-33000 Bordeaux, France (Wagner, Helmer, Proust-Lima, Samieri); University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR U1219, CHU, F-33000 Bordeaux, France (Tzourio); University of Montpellier, Inserm, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, UMR U1061, F-34000 Montpellier, France (Berr).

Corresponding Author: Maude Wagner, MPH, Inserm U1219, Université de Bordeaux, 146 rue Léon Saignat, 33076 Bordeaux, France (maud.wagner@u-bordeaux.fr).

Appropriate control of cardiometabolic risk factors could be a primary strategy to reduce the incidence of dementia and its most common form, Alzheimer disease (AD).¹⁻⁴ Epidemiologic studies found associations between overweight/obesity, hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in midlife and increased risk of dementia,^{3,5-12} although some inconsistent findings were also reported.^{13,14} When measured in late life, cardiometabolic risk factors have been inconsistently associated with dementia, with both increased and decreased risks reported in epidemiologic research¹⁵⁻²⁰; notable exceptions are high glucose levels and diabetes, which have been consistently associated with a greater cognitive decline and a higher risk of dementia.^{14,21-23}

Limited research has examined trajectories of risk factors in the long period preceding dementia diagnosis. A few longitudinal studies have reported a decline in blood pressure (BP) and total cholesterol levels several years prior to dementia.^{9,18,19} Likewise, a decline in both body mass index (BMI) and physical activity a few years before dementia diagnosis was reported in the Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia⁵ and Whitehall II^{24,25} studies. To our knowledge, no large cohort study has concurrently examined the trajectories of all main cardiovascular risk factors in the years preceding dementia diagnosis, and the optimal targets and time windows in older ages for the management of cardiometabolic health for dementia prevention have remained unclear.

The present study aimed to concurrently describe trajectories of major cardiometabolic risk factors up to 14 years preceding dementia diagnosis in a large, population-based cohort: the Three-City (3C) study. We used a case-control approach to contrast trajectories between individuals who developed dementia and dementia-free controls and identify time lags when their trajectories significantly differed. Based on previous studies on trajectories of cognition²⁶ and depressive symptoms²⁷ that showed acceleration of impairments in prodromal dementia, we established a priori that a stronger change of risk factors among dementia cases at the approach of diagnosis might reflect reverse causation. By contrast, different, yet parallel, evolutions between cases and controls may reflect causal association. For BP, the biological rationale was that both high values (mediated by cerebral vascular disease) and low values (mediated by hypoperfusion) may cause brain injury²⁸; thus, we set that a lower trajectory among cases may indicate either reverse causation or causal association.

Methods

Population

The 3C study is an ongoing, prospective cohort that started in 1999 including 9294 noninstitutionalized participants aged 65 years or older from 3 French cities (Bordeaux, 2104; Dijon, 4931; and Montpellier, 2259).²⁹ At baseline (hereafter labeled T₀) and at follow-up visits attended every 2 to 3 years until 2014, trained psychologists conducted an in-person interview including assessment of sociodemographic, lifestyle, and medical information (including recording of current medication use³⁰), neuropsychological testing, and anthropometric and BP mea-

Key Points

Question What are the trajectories of the established cardiometabolic risk factors in the 14 years before incidence of dementia?

Findings In this nested case-control study of 3925 participants, both body mass index and blood pressure trajectories of future dementia cases deviated from those of dementia-free controls, leading to lower levels at the approach of diagnosis, whereas trajectories of blood lipid levels remained roughly similar between incident dementia cases and matched controls. Elevated glycemia was the only cardiometabolic risk factor with constantly higher values among dementia cases up to 14 years before diagnosis.

Meaning Appropriate control of elevated glycemia levels and screening of both low blood pressure and weight loss may be key components of cardiovascular health management for the primary and secondary prevention of dementia in older persons.

surements. In Bordeaux and Montpellier, 6 follow-up visits were carried out 2, 4, 7, 10, 12, and 14 years after inclusion (hereafter labeled T₂, T₄, T₇, T₁₀, T₁₂, and T₁₄ respectively). In Dijon, 5 follow-up visits were conducted at T₂, T₄, T₇, T₁₀, and T₁₂. Moreover, a blood sample was collected on 3 occasions in Bordeaux (T₀, T₄, T₁₀) and 2 occasions in Montpellier (T₀, T₁₀) and Dijon (T₀, T₄). All participants provided written consent, and the study protocol was approved by the ethics committee of the Kremlin-Bicêtre University-Hospital, Paris, France. Participants do not receive financial compensation.

Diagnosis of Dementia

At each visit, diagnosis of dementia was based on a 2-step procedure.²⁹ Neurologists examined participants with suspected dementia based on their neuropsychological performances. Diagnosis and cause of dementia were then reviewed and validated by an independent expert committee of neurologists and geriatricians with expertise in dementia following the criteria of the *DSM-IV*. Alzheimer disease cases were classified as possible or probable using the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association criteria.³¹

Nested Case-Control Sample

Among the initial 9294 potential participants evaluated at baseline, we excluded 651 individuals for whom no blood sample was available (n = 576) or who were not fasting (n = 75), 173 prevalent cases of dementia, and 551 persons with at least 1 missing value among the cardiometabolic measures of interest. Moreover, we excluded 576 individuals without at least 1 follow-up visit after inclusion and 3 with a missing educational level. To avoid a large incertitude on the date of dementia onset, we also excluded 36 incident cases for whom no negative diagnosis was established in the last 2 visits preceding the positive diagnosis. Among the 7304 remaining individuals, 841 developed dementia during the follow-up period.

Each dementia case was matched to 4 controls at the diagnosis visit. To ensure independence of control samples across every risk set,³² we used random sampling with replacement between visits (and without replacement within a same

follow-up visit). To be included in the control sample, individuals had to be (1) both examined and free of dementia at the matching visit, (2) from the same cohort center as the case, and (3) of similar sex, age (± 3 years), and educational level (coded in 3 classes: less than high school, high school, and more than high school). Among the 841 incident cases identified in the initial study sample, 785 (93.3%) were successfully matched to 4 controls, leading to a nested case-control study sample of 3925 individuals.

Ascertainment of Cardiometabolic Risk Factors

We investigated the trajectories of cardiometabolic variables through repeated measures of BMI, systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, and blood glucose levels. The BMI was computed as weight in kilograms divided by height in meters squared, using height measured (or self-reported for 25.4% of cases and 26.3% of controls) at baseline and weight measured (or self-reported for 43.7% of cases and 44.2% of controls) at T_0 and T_2 and self-reported thereafter. Blood pressure was measured twice on the right arm with the participant in a sitting position.²⁹ We used the mean of the 2 measures or the single measure for 2.0% over all repeated measures when 1 measure was missing. Fasting total cholesterol, HDL-C, triglycerides, and blood glucose levels were measured using standard enzymatic methods. The LDL-C level was computed according to the Friedwald equation.³³

Statistical Analysis

Mean trajectories of each cardiometabolic risk factor were estimated using latent-process mixed models (ie, mixed models that handle non-Gaussian longitudinal markers as reported in the eMethods in the Supplement).³⁴ We used retrospective time since the matching visit as the timescale (in years); thus, for each quintet (1 case, 4 matched controls), year 0 was the diagnosis visit of the case.

Models included a quadratic function of retrospective time and were adjusted for case-control status, matching variables (age, sex, educational level, and cohort center), and their interactions with both time and time squared. The within-participant correlation was captured by correlated random intercept and slopes on time and time squared. For BP, models included 2 additional indicators to control for potential white-coat effect (eMethods and eFigure 1 in the Supplement).

We tested the differences in trajectories between cases and controls using Wald tests. Two comparisons were made. First, we compared risk factor trajectories during the entire time through a global evaluation of group-by-time interactions. Second, we compared mean predicted risk factor values at different time points. For the latter measures, we primarily used the nominal 5% significance level and secondarily used a corrected threshold to account for the multiple testing (eMethods in the Supplement). Significance was determined using 2-tailed, unpaired testing. The primary significance level considered overall was 5%; the thresholds then corrected for test multiplicity were 1.9% for BMI, 1.3% for BP, and 1.2% for blood lipid and glucose levels.

We used SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc) and macro %match³⁵ for the selection of controls, and R, version 3.3.1 (R Foundation) and lamm function of lamm package, version 1.7.8³⁶ for latent process mixed models. eAppendix in the Supplement provides the R code to reproduce the analyses. Data analysis was performed in September 2017.

Supplementary Analyses

Several additional analyses were performed. We investigated trajectories of each cardiometabolic risk factor among 2 dementia subtypes: possible or probable AD and mixed dementia or vascular dementia (VD). For biological factors, we also explored whether differences in trajectories between cases and controls were modified by the total number of medications at baseline and by factor-specific medication use during follow-up (eMethods and eTable 1 in the Supplement). Finally, we conducted sensitivity analyses to evaluate (1) the association between diabetes status and glycemia trajectories (excluding participants with diabetes during the study period) and (2) the robustness of our findings to statistical assumptions (eMethods in the Supplement).

Results

The nested case-control sample was composed of 785 incident cases of dementia (including 537 [68.4%] AD and 162 [20.6%] VD) and 3140 controls (2530 [65%] women; mean [SD] age, 76 [5] years). The mean (SD) duration of follow-up until the matching visit was 7.8 (3.8) years. At baseline, incident cases were more often carriers of the $\epsilon 4$ allele of the *APOE* gene, had slightly lower Mini-Mental State Examination scores, and had similar smoking status compared with controls (Table). Moreover, cardiometabolic risk factors and medication use at baseline were similar between the groups except that cases included more participants with diabetes (glucose levels ≥ 125 mg/dL [to convert to millimoles per liter, multiply by 0.0555] or treatment for diabetes).

Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors Preceding Dementia

For each cardiometabolic risk factor, trajectories were represented retrospectively from the matching visit among cases and controls for the most common profile of covariates (Figure 1, Figure 2, Figure 3, and Figure 4; see eFigure 2 in the Supplement for trajectories from a nonadjusted model and eFigure 3 in the Supplement for observed mean cardiometabolic values).

Mean BMI declined significantly over time for both cases and controls (Figure 1; $P < .001$ for time and time² parameters; mean predicted values for the reference profile represented in the figure were 14 years before diagnosis [–14 years] and at diagnosis [year 0]: 26.1 [95% CI, 25.6–26.5] and 24.8 [95% CI, 24.5–25.1] for a case and 25.7 [95% CI, 25.4–26.1] and 25.3 [95% CI, 25.0–25.5] for a control). Nonetheless, BMI decline was more pronounced among cases ($P < .001$ for group-by-time interaction). Starting slightly above the predicted level of controls 14 years preceding the

Table. Baseline Characteristics of Incident Dementia Cases and Matched Controls

Characteristic	Cases (n = 785)	Controls (n = 3140)
Age, mean (SD), y ^a	75.9 (4.9)	75.8 (4.8)
Women, No. (%) ^a	506 (64.5)	2024 (64.5)
Highest educational level, No. (%) ^a		
<High school	328 (41.8)	1312 (41.8)
High school	189 (24.1)	756 (24.1)
>High school	268 (34.1)	1072 (34.1)
Study center, No. (%) ^a		
Bordeaux	255 (32.5)	1020 (32.5)
Dijon	362 (46.1)	1448 (46.1)
Montpellier	168 (21.4)	672 (21.4)
APOE ε4 carrier, ≥1 allele, No. (%) ^b	216 (27.7)	525 (16.8)
MMSE score, mean (SD) ^b	26.6 (2.1)	27.5 (1.8)
Smoking, No. (%)		
Never	511 (65.1)	2054 (65.4)
Former	244 (31.1)	949 (30.2)
Current	30 (3.8)	137 (4.4)
BMI, mean (SD)	25.6 (4.0)	25.6 (3.9)
Arterial BP, mean (SD), mm Hg ^c		
Systolic	145.8 (20.7)	146.8 (21.0)
Diastolic	80.8 (11.0)	81.8 (10.8)
Fasting plasma lipid levels, mg/dL		
HDL-C, mean (SD)	61.8 (11.6)	61.8 (15.4)
LDL-C, mean (SD)	142.9 (34.8)	139.0 (34.8)
Triglycerides, mean (SD)	115.0 (53.1)	106.2 (53.1)
Triglycerides, median (IQR)	97.4 (79.7-141.6)	97.4 (79.7-132.7)
Fasting plasma glucose, mg/dL		
Mean (SD)	95.5 (21.6)	91.9 (18.0)
Median (IQR)	90.1 (82.9-99.1)	88.3 (82.9-95.5)
Total No. of medications ≥4, No. (%)	519 (66.1)	1825 (58.1)
Antihypertensive medication, No. (%)	426 (54.3)	1650 (52.6)
Hypertension, No. (%) ^d	622 (79.2)	2513 (80.0)
Lipid-lowering medication, No. (%)	238 (30.3)	932 (29.7)
Antidiabetic medication, No. (%)	82 (10.4)	161 (5.1)
Diabetes, No. (%) ^e	100 (12.7)	211 (6.7)

Abbreviations: APOE ε4, ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); BP, blood pressure; DBP, diastolic BP; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MMSE, Mini-Mental State Examination; SBP, systolic BP.

SI conversion factors: To convert HDL-C and LDL-C to millimoles per liter, multiply by 0.0259; triglycerides to millimoles per liter, 0.0113; and glucose to millimoles per liter, 0.0555.

^a Matching variables (with age ±3 years).

^b Summary measures computed among nonmissing values (data were missing for 0.5% of cases and 0.2% of controls for MMSE and for 0.5% of both groups for APOE).

^c Mean of the 2 measures of BP (4.6% of cases and 2.6% of controls had a single BP value at inclusion and were not included in this table).

^d SBP of 140 mm Hg or greater, DBP of 90 mm Hg or greater, or use of antihypertensive medication.

^e Glucose level of 125 mg/dL or greater or use of antidiabetic medication.

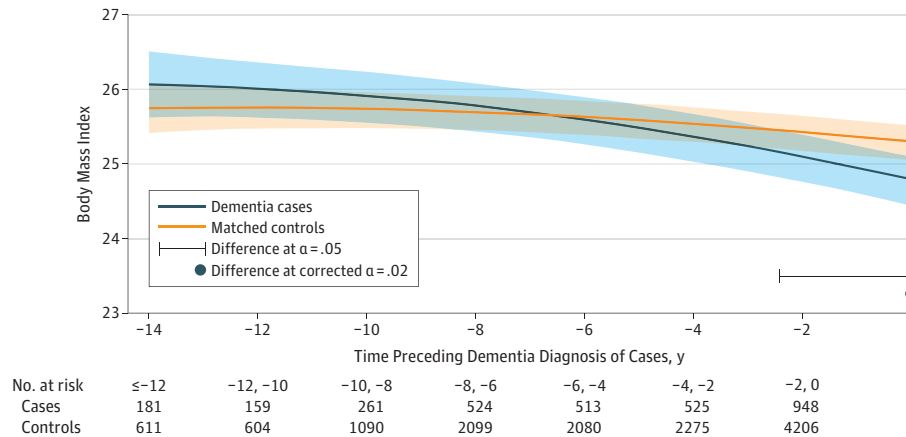
matching visit, the BMI of cases dropped below that of the controls about 7 years before diagnosis, with significantly different values 2.4 years before the matching visit (BMI, 25.1 for cases vs 25.5 for controls; $P = .05$).

The SBP increased significantly over time in both groups (Figure 2A; $P < .001$ for time and time² parameters; mean values at -14 years and year 0: 135.2 mm Hg [95% CI, 131.8 mm Hg-138.7 mm Hg] and 142.1 mm Hg [95% CI, 140.3 mm Hg-143.9 mm Hg] for a case and 135.8 mm Hg [95% CI, 132.9 mm Hg-138.6 mm Hg] and 144.9 mm Hg [95% CI, 143.7 mm Hg-146.1 mm Hg] for a control). There was also a significant group-by-time interaction ($P = .049$ for group-by-time interaction): cases had a slower increase than controls, with a significant divergence 3.4 years prior to diagnosis. In contrast to SBP, trajectories of DBP decreased for both groups (Figure 2B; $P = .02$ for time and time² parameters; mean values [95% CI] at -14 years and year 0: 76.5 mm Hg [74.7 mm Hg-78.5 mm Hg] and 74.0 mm Hg [73.1 mm Hg-74.9 mm Hg] for a case and 76.7 mm Hg [75.1 mm Hg-78.3 mm Hg] and 75.0 mm Hg [74.2 mm Hg-75.7 mm Hg] for a control). Although the shape of DBP decline did not differ significantly overall between groups ($P = .58$ for group-by-time interaction), a significant difference between cases and controls was found up to 8.7 years before diagnosis.

We observed a decreasing trend of HDL-C levels for both cases and controls (Figure 3A; $P < .001$ for time and time² parameters; mean predicted values at -14 years and year 0: 70.6 mg/dL [95% CI, 67.6 mg/dL-73.9 mg/dL] and 61.3 mg/dL [95% CI, 58.9 mg/dL-63.8 mg/dL] for a case; 70.4 mg/dL [95% CI, 67.5 mg/dL-73.3 mg/dL] and 62.3 mg/dL [95% CI, 60.2 mg/dL-64.3 mg/dL] for a control), while LDL-C and triglycerides levels remained stable in both groups (Figure 3B and C; $P \geq 0.15$ for time and time² parameters; mean predicted values at -14 years and year 0: for LDL-C, 147.2 mg/dL [95% CI, 140.5 mg/dL-154.5 mg/dL] and 141.6 mg/dL [95% CI, 136.6 mg/dL-146.7 mg/dL] for a case and 144.3 mg/dL [95% CI, 138.7 mg/dL-150.4 mg/dL] and 141.2 mg/dL [95% CI, 137.5 mg/dL-145.2 mg/dL] for a control; for triglycerides, 115.5 mg/dL [95% CI, 103.6 mg/dL-149.1 mg/dL] and 112.6 mg/dL [95% CI, 104.8 mg/dL-120.9 mg/dL] for a case and 112.5 mg/dL [95% CI, 103.8 mg/dL-144.4 mg/dL] and 109.7 mg/dL [95% CI, 105.0 mg/dL-114.8 mg/dL] for a control). We found no significant difference in mean levels and in trajectories between cases and controls for any plasma lipid of interest (all $P \geq .57$ for group-by-time interaction).

Finally, glucose levels increased significantly in both groups in the reference profile (Figure 4; $P < .001$ for time and time² parameters; mean predicted values at -14 years and year 0: 89.4 mg/dL [95% CI, 86.9 mg/dL-92.1 mg/dL] and 96.4 mg/dL [95% CI, 93.7 mg/dL-99.3 mg/dL] for a case and 87.1 mg/dL [95% CI, 85.1 mg/dL-89.2 mg/dL] and 95.3 mg/dL [95% CI, 93.5 mg/dL-97.1 mg/dL] for a control), with no significant difference in the overall change between the 2 groups ($P = .29$ for group-by-time interaction). However, compared with controls, predicted glucose levels were constantly higher among cases during the study period, with significant differences in a large window spanning from 1.6 years to 14.0 years before the matching visit. The global

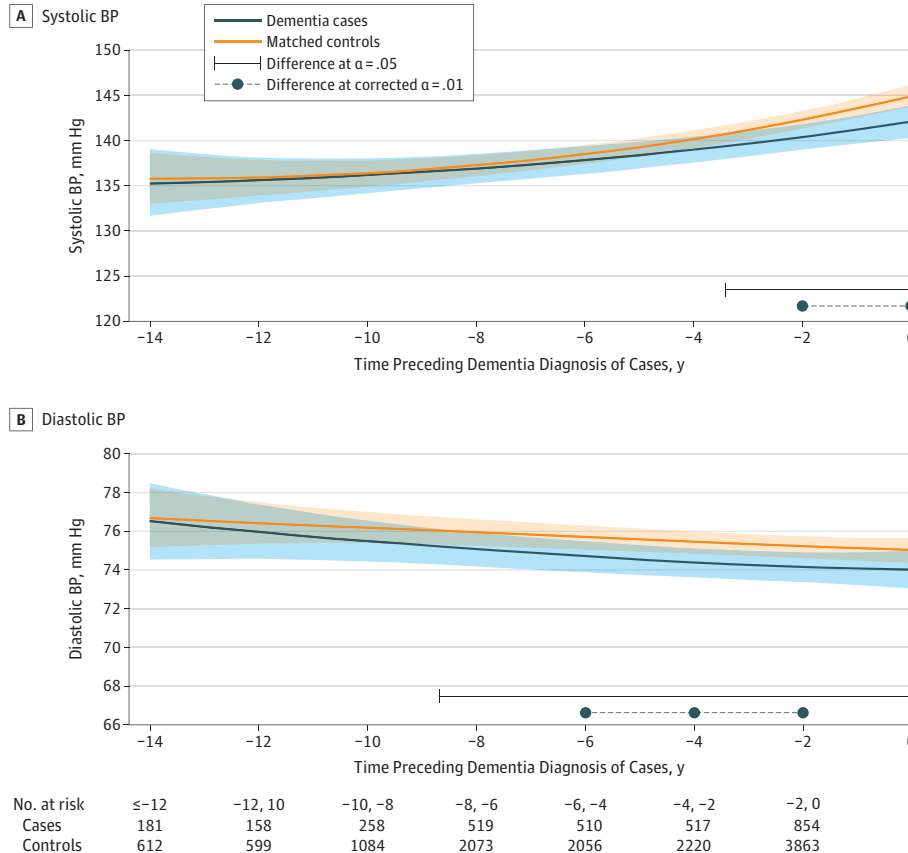
Figure 1. Predicted Mean Trajectories of Body Mass Index up to 14 Years Before Dementia Diagnosis Among Dementia Cases (n = 785) and Matched Controls (n = 3140)



Mean trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The model included a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching variables (ie, sex, age, educational level, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; and correlated random effects on the intercept, time and time². Body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared)

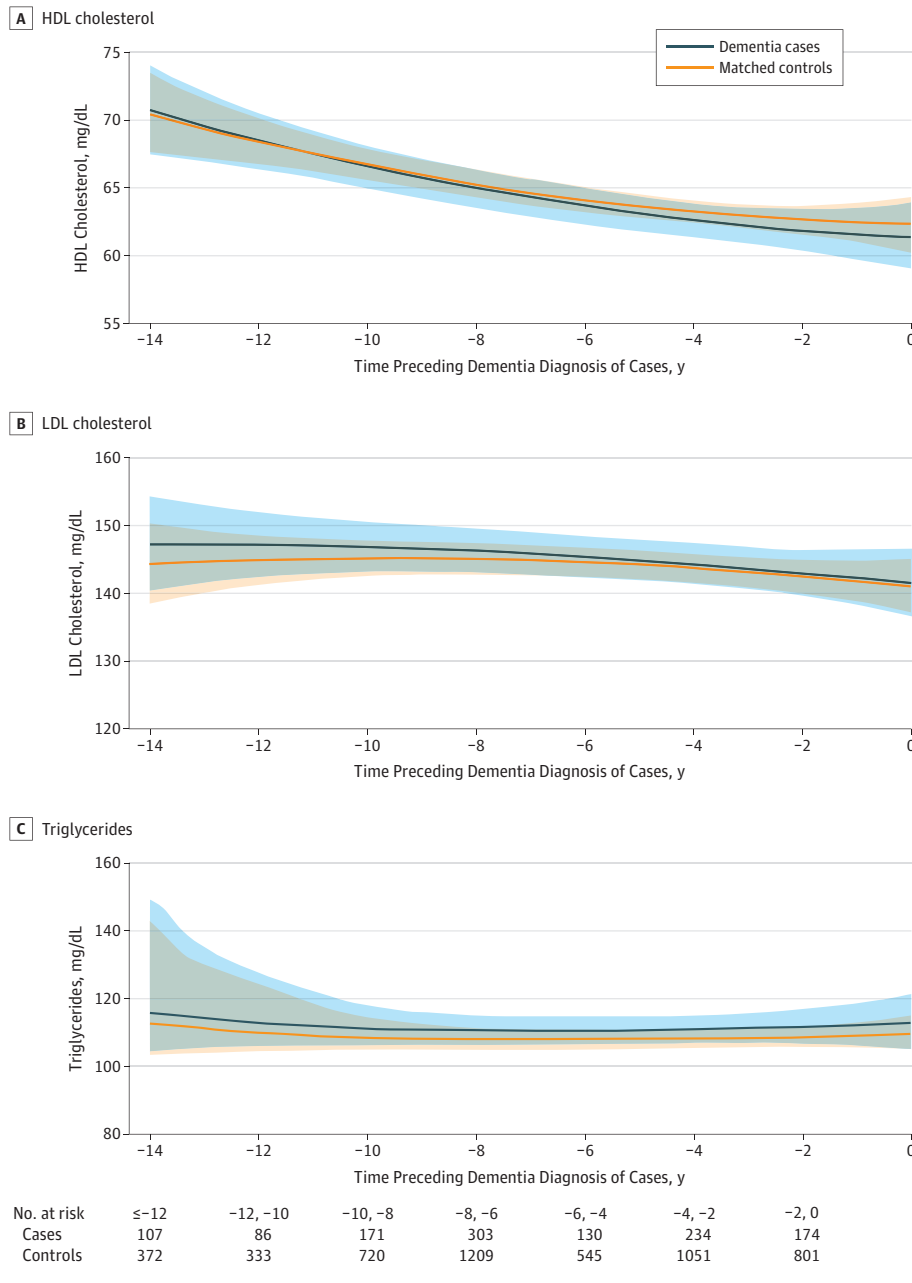
observations were normalized by I-splines with 2 internal knots. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion and with educational level lower than high school. Note that the choice of the profile affects only the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or test significance.

Figure 2. Predicted Mean Trajectories of Systolic and Diastolic Blood Pressure (BP) up to 14 Years Before Dementia Diagnosis Among Cases (n = 785) and Matched Controls (n = 3140)



Mean trajectories (solid lines) of systolic BP (A) and diastolic BP (B) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching parameters (ie, sex, age, educational level, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; 2 binary indicators for white-coat effect (value measured at baseline vs later, and value based on mean of 2 measures vs 1 measure); and correlated random effects on the intercept, time, and time². Blood pressure observations were normalized by I-splines with 2 internal knots. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion, and with educational level lower than high school. Note that the choice of the profile affects only the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or test significance.

Figure 3. Predicted Mean Trajectories of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol, Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol, and Triglyceride Levels up to 14 Years Before Dementia Diagnosis Among Cases (n = 785) and Matched Controls (n = 3140)



Mean trajectories (solid lines) trajectories of HDL cholesterol (A), LDL cholesterol (B), and triglyceride (C) levels with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching variables (ie, sex, age, educational level, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; and correlated random effects on the intercept, time and time². Plasma lipid level observations were normalized by I-splines with 3 internal knots. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion, and with educational level lower than high school. Note that the choice of the profile affects only the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or test significance. To convert HDL and LDL cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.0259; triglycerides to millimoles per liter, 0.0113.

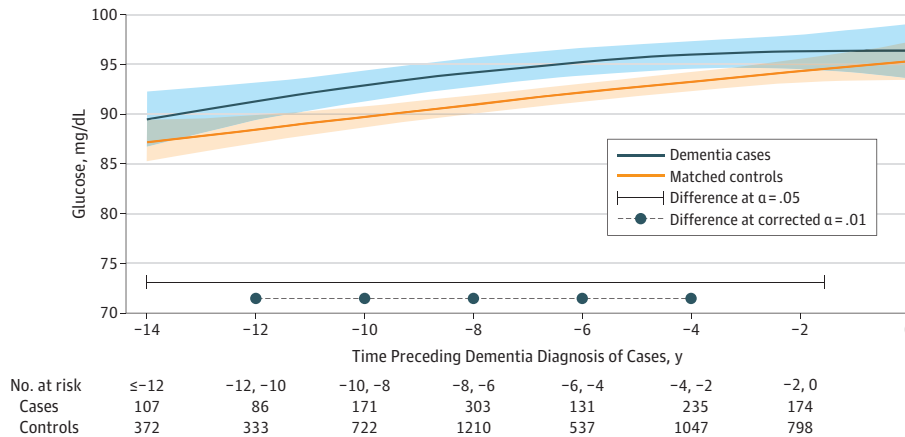
evaluation of group-by-time interactions and time-specific tests of difference in trajectories between groups are presented in eTable 2 in the [Supplement](#).

Supplementary Analyses

In the sub-case-control samples of AD and VD, cardiometabolic trajectories were generally similar to those found in the all-cause dementia sample (eFigure 4 in the [Supplement](#)), although most differences did not reach statistical significance (except for blood glucose levels). When considering medication use, neither polymedication at baseline

nor factor-specific medication during follow-up were differently associated with trajectories of biological factors (all *P* values for global interaction tests $\geq .07$), suggesting that medication had little association with the differential trajectories between cases and controls. When excluding participants with diabetes, the shapes of the trajectory in both groups were roughly the same as those found in the main analysis (eFigure 5 in the [Supplement](#)), suggesting that glucose levels were higher among dementia cases than controls, even in the nondiabetic population. Results also remained virtually unchanged when we log-transformed triglyceride

Figure 4. Predicted Mean Trajectories of Glucose Levels up to 14 Years Before Dementia Diagnosis Among Cases (n = 785) and Matched Controls (n = 3140)



Mean trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The model included a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching variables (ie, sex, age, educational level, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; and correlated random effects on the intercept, time, and time². Glucose level observations were

normalized by I-splines with 3 internal knots. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion, and with educational level lower than high school. Note that the choice of the profile affects only the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or test significance. To convert glucose to millimoles per liter, multiply by 0.0555.

and glucose levels (eFigure 6 in the [Supplement](#)) or re-estimated the models by allowing more flexible trajectories over time with natural cubic splines (eFigure 7 in the [Supplement](#)).

Discussion

In this large prospective cohort spanning 14.0 years in older-aged participants, we found (1) a general decline of BMI, DBP, and HDL-C levels with aging, (2) an increase of SBP and blood glucose levels, and (3) a stable evolution of non-HDL-C lipid levels. Moreover, evolution of several risk factors diverged in prodromal dementia. Compared with controls, dementia cases had a steeper decline of BMI up to 7 years before diagnosis. Cases also had a significantly slower SBP increase, consistently lower DBP values, and higher glucose levels. Finally, blood lipid trajectories did not significantly differ. Thus, overall in prodromal dementia compared with natural aging, BMI and BP decreased and glucose was the only risk factor with constantly higher levels. These trajectories were based on observational findings, and any conclusion regarding causal associations should be made with caution. However, there is a biological rationale supporting the interpretation of BMI and BP trajectories in prodromal dementia toward reverse causation because of incipient evolution of neuropathologic changes and subtle cognitive impairment (trajectories of cognition and depressive symptoms show progressive prediagnosis acceleration in eFigure 8 in the [Supplement](#)). Yet, because low BP may cause hypoperfusion and lead to brain damage, the lower BP in prodromal dementia may also reflect a causal association. Finally, these findings suggest that elevated glucose levels may be a risk factor for dementia in the older age range.

The decline of BMI and HDL-C found with general aging in this cohort and in previous studies³⁷⁻⁴³ may reflect weight loss and malnutrition associated with the loss of muscle mass, appetite, and olfactory function in older persons. Likewise, the increase of SBP and decrease of DBP may be a consequence of age-related development of large-artery stiffness and atherosclerosis.⁴⁴ Aging also affects glucose homeostasis,⁴⁵ leading to glucose intolerance, insulin resistance, and consequent elevation of blood glucose levels as observed in our study and others.^{39,43}

Beyond general age-related biological changes, our longitudinal approach revealed specific risk factor evolutions in prodromal dementia. A decrease in both BMI and BP in the years preceding dementia has been found in previous cohorts,^{24,46-53} although some inconsistent results were also reported.⁵¹⁻⁵⁵ Alterations of food behavior and appetite causing malnutrition and weight loss may occur years before dementia diagnosis as a result of a more acute loss of olfactory function and taste than in general aging,^{56,57} depression,²⁶ and early cognitive impairment.⁵⁸ Malnutrition may also lower plasma lipid levels, and studies reported a decline of cholesterol levels in persons who developed dementia,^{54,55} although this result was not consistently found in all studies,⁵⁹ including ours. As with BMI, the drop in BP in prodromal dementia, specifically DBP in our study, may be explained by systemic effects of underlying disease. In AD, early neurodegeneration may disturb brain processes involved in BP regulation and eventually decrease arterial pressure.^{60,61} Concurrently, atherosclerosis, fluctuations of BP, and hypotension with aging may induce cerebral hypoperfusion, ischemia, and hypoxia, thereby promoting neurodegeneration and eventually cognitive decline and dementia.⁴⁴ Thus, overall lower BP in prodromal dementia may reflect both underlying disease and true causal association.

In our cohort, blood glucose level was the only cardiometabolic factor with consistently higher mean levels among dementia cases compared with controls up to 14.0 years prior to diagnosis, even among participants who remained free of diabetes during the study. An increased risk of dementia associated with higher blood glucose levels, even in the normoglycemic range, over the preceding 5 years was previously demonstrated.²¹ Elevated glucose levels could damage the brain through multiple mechanisms, including insulin resistance, cerebral small vessel disease, and brain accumulation of amyloid.⁶²

Strengths and Limitations

This study has several strengths. Trajectories were based on a large, community-based prospective study over a long follow-up, with longitudinal assessment of cardiometabolic health based mostly on objective measures, standardized clinical assessment of dementia, and a consensus-based clinical diagnosis. We applied a rigorous methodologic approach using incidence density case-control sampling that ensured formal statistical testing of differences between groups, coupled with a flexible statistical model capable of capturing nonlinear trajectories and handling non-Gaussian markers. Finally, by concurrently exploring trajectories of main cardiometabolic factors, our study helps to disentangle the risk factors for dementia (ie, elevated glucose levels, low BP) from risk factors potentially reflecting early preclinical disease (eg, decreased BMI).

Our study also has limitations. The 3C study includes French participants—mostly urban—and our findings may not apply to populations from different sociogeographic origins. Furthermore, although based on a long follow-up period, we did not cover early windows of exposures (eg, since midlife); thus, our results may not generalize to prevention in early adulthood. Moreover, cardiometabolic health factors were ascertained through a limited and somehow imperfect list of longitudinal risk factors. For instance, the waist to hip ratio may be a more sensitive indicator of cardiovascular disease risk than

BMI.⁶³ However, both BMI and waist to hip ratio demonstrated similar associations with risk of cardiovascular diseases in a previous study, suggesting that BMI appropriately captures risk for adverse health.⁶⁴ Finally, the number of repeated measures for biological variables was small. Although using retrospective time since diagnosis as a timescale enabled biological data to be continuously observed over the study period, differences remote from diagnosis should be interpreted with caution because they are based on limited data.

Conclusions

Management of cardiometabolic health may be a key component of dementia prevention. Yet, with metabolic changes owing to both aging and potential underlying chronic diseases, including dementia, studies in older persons have been discordant, and there is no clear consensus on the strategy to use for their management in late adulthood for the purpose of delaying or preventing dementia onset. Most previous studies have examined risk factors individually and did not formally model trajectories over a long time prior to dementia. By modeling concurrently the trajectories of main cardiometabolic risk factors in prodromal dementia in a large prospective cohort, we provide evidence that BMI declines several years before dementia diagnosis and might indicate preclinical disease, whereas BP, specifically DBP, is consistently lower among future dementia cases, which may reflect both underlying disease and a causal association between low BP and dementia. Finally, elevated glucose levels over the course of older adulthood were higher among those who eventually developed dementia and may thus represent a risk factor for dementia.

Whether confirmed and extended to other populations, these findings emphasizing blood glucose control, low BP, and weight loss as key components of cardiovascular health management for primary and secondary prevention of dementia in older persons may have important implications for preventive care practice in geriatric populations.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: June 10, 2018.

Published Online: July 24, 2018.

doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2004

Author Contributions: Ms Wagner had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Proust-Lima and Samieri contributed equally to this work.

Concept and design: Wagner, Proust-Lima, Samieri.

Acquisition, analysis, or interpretation of data:

All authors.

Drafting of the manuscript: Wagner, Proust-Lima, Samieri.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Wagner, Proust-Lima.

Obtained funding: Helmer, Tzourio, Berr.

Supervision: Tzourio, Proust-Lima, Samieri.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: The Three-City Study is conducted under a partnership agreement

between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; the Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement of the University of Bordeaux; and Sanofi. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-INSERM Programme Cohortes et collections de données biologiques, French National Research Agency Cognition, Anti-Oxydants, Acides Gras: Approche Interdisciplinaire de le Nutrition dans le Vieillessement Cérébral grant ANR-06-PNRA-005, the Fondation Plan Alzheimer grant FCS 2009-2012, and the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie.

Role of the Funder/Sponsor: The funding organizations had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or

approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Meeting Presentation: This study was presented at the Alzheimer's Association International Conference; July 24, 2018; Chicago, Illinois.

REFERENCES

1. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):153-160. doi:10.1016/S0197-4580(99)00110-4
2. Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med*. 2006;260(3):211-223. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01687.x
3. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
4. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other

- dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
5. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):201-209. doi:10.3233/JAD-130698
 6. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005;330(7504):1360. doi:10.1136/bmj.38446.466238.E0
 7. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-1451. doi:10.1136/bmj.322.7300.1447
 8. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):215-228. doi:10.3233/JAD-160826
 9. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):75-80. doi:10.1159/000231980
 10. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):228-235. doi:10.1016/S2213-8587(13)70192-X
 11. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55. doi:10.1016/S0197-4580(00)00096-8
 12. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-281. doi:10.1212/01.WNL.0000149519.47454.3F2
 13. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(6):431-436. doi:10.1016/S2213-8587(15)00033-9
 14. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246-1254. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658
 15. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2009;66(3):336-342. doi:10.1001/archneurol.2008.582
 16. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e426-e437. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x
 17. Gottesman RF, Schneider ALC, Zhou Y, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA*. 2017;317(14):1443-1450. doi:10.1001/jama.2017.3090
 18. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003;60(2):223-228. doi:10.1001/archneur.60.2.223
 19. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-1145. doi:10.1016/S0140-6736(96)90608-X
 20. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1524-1528. doi:10.1001/archinte.163.13.1524
 21. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369(6):540-548. doi:10.1056/NEJMoai215740
 22. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*. 2009;58(1):71-77. doi:10.2337/db08-0586
 23. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-491. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x
 24. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):178-186. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2637
 25. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2709. doi:10.1136/bmj.j2709
 26. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008;64(5):492-498. doi:10.1002/ana.21509
 27. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):712-718. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660
 28. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):646-659. doi:10.1097/EDE.0b013e31822708b5
 29. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325. doi:10.1159/000072920
 30. World Health Organization. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment*. Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2002.
 31. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944. doi:10.1212/WNL.34.7.939
 32. Robins JM, Gail MH, Lubin JH. More on "biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies." *Biometrics*. 1986;42(2):293-299. doi:10.2307/2531050
 33. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
 34. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66(3):470-487.
 35. Bergstralh E, Kosanke J. Computerized matching of controls. In: *Technical Report Series, Number 56*. Rochester, MN: Mayo Clinic Department of Health Sciences Research; 1995.
 36. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lamm. *J Stat Softw*. 2017;78(2):1-56. doi:10.18637/jss.v078.i02
 37. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women: the Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation*. 1997;96(1):37-43. doi:10.1161/01.CIR.96.1.37
 38. Wilson PW, Anderson KM, Harris T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J Gerontol*. 1994;49(6):M252-M257. doi:10.1093/geronj/49.6.M252
 39. Loh TP, Ma S, Heng D, Khoo CM. Age-related changes in the cardiometabolic profiles in Singapore resident adult population: findings from the National Health Survey 2010. *PLoS One*. 2016;11(8):e0162102. doi:10.1371/journal.pone.0162102
 40. Franklin SS, Gustin W IV, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-315. doi:10.1161/01.CIR.96.1.308
 41. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-460. doi:10.1161/01.STR.32.2.454
 42. Bots ML, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT, Grobbee DE. Low diastolic blood pressure and atherosclerosis in elderly subjects: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 1996;156(8):843-848. doi:10.1001/archinte.1996.00440080029004
 43. Menke A, Rust KF, Savage PJ, Cowie CC. Hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose distributions in US population subgroups: NHANES 2005-2010. *Ann Epidemiol*. 2014;24(2):83-89. doi:10.1016/j.annepidem.2013.10.008
 44. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487-499. doi:10.1016/S1474-4422(05)70141-1
 45. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, et al. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2008;31(3):539-543. doi:10.2337/dc07-1443
 46. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1312-1317. doi:10.1001/archneur.63.9.1312
 47. Stewart R, Masaki K, Xue Q-L, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2005;62(1):55-60. doi:10.1001/archneur.62.1.55

48. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology*. 2007;69(8):739-746. doi:10.1212/01.wnl.0000267661.65586.33
49. Ogunniyi A, Gao S, Unverzagt FW, et al. Weight loss and incident dementia in elderly Yoruba Nigerians: a 10-year follow-up study. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):387-394. doi:10.1017/S1041610210001390
50. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(10):1147-1152. doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb01362.x
51. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017;89(24):2447-2454. doi:10.1212/WNL.0000000000004741
52. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012;59(4):796-801. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182204
53. Stewart R, Xue Q-L, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233-240. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744
54. Stewart R, White LR, Xue Q-L, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2007;64(1):103-107. doi:10.1001/archneur.64.1.103
55. Mielke MM, Zandi PP, Shao H, et al. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology*. 2010;75(21):1888-1895. doi:10.1212/WNL.Ob013e3181feb2bf
56. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):30-35. doi:10.1136/jnnp.2006.099721
57. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:730-735. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x
58. Pérès K, Helmer C, Amieva H, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):37-44. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01499.x
59. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1053-1057. doi:10.1001/archinte.163.9.1053
60. Burke WJ, Coronado PG, Schmitt CA, Gillespie KM, Chung HD. Blood pressure regulation in Alzheimer's disease. *J Auton Nerv Syst*. 1994;48(1):65-71. doi:10.1016/0165-1838(94)90160-0
61. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*. 2014;63(5):894-903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147
62. Strachan MWJ. R D Lawrence Lecture 2010: the brain as a target organ in type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med*. 2011;28(2):141-147. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03199.x
63. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol*. 2006;5(8):713-720. doi:10.1016/S1474-4422(06)70526-9
64. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):605-615. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.066

3.1.3. Compléments d'informations de l'article

3.1.3.1. Détails sur la méthode (eMethods)

Statistical model

Latent process mixed models were used to model the mean trajectory of each cardiometabolic factor according to time (assuming a quadratic trajectory with time and time squared), case-control grouping and confounding factors. The latent process mixed model is a mixed model that handles possibly non-Gaussian longitudinal markers; the marker is transformed to correct the departure from the normal distribution using parameterized link functions.⁽³⁶⁰⁾ For each cardiometabolic risk factor, the optimal link function was selected according to the Akaike Information Criterion among link functions based on quadratic I-splines with three to five knots and the linear link function.

For SBP and DBP specifically, models included two additional binary indicators (measure taken at T_0 *versus* later; measure based on the average of two measures *versus* one measure) to control for potential “white coat effect” (i.e., the transient increase in blood pressure induced by the stress associated with a primary clinical examination). Such white coat effect on blood pressure measures in our cohort is illustrated in **eFigure 1**.

As generally recommended when there is no intuitive reference group for a covariate, the 3-category study center variable was coded using a contrast in which the reference was set to the average of covariate modalities. Thus, the reference group belonged to an “average” study center in the analyses.

Wald tests of the differences in trajectories between cases and controls

We tested the differences in trajectories between cases and controls using Wald tests. Two types of comparisons were made. First, we compared risk factor trajectories over the entire time period, through a global evaluation of group-by-time interactions (i.e., simultaneous evaluation of interactions parameters between case-control status and both time and time squared). Second, we compared mean predicted risk factor values at different time points. For the latter, we primarily used the nominal 5% significance level. In secondary analyses, we also used a corrected threshold (based on the joint distribution of the statistics over pre-specified time points [two-year backward intervals from dementia diagnosis]) to account for the multiple testing.⁽³²²⁾

Supplementary analyses: consideration of medication use

For blood pressure, plasma lipids and glycemia, we explored whether differences in trajectories between cases and controls were modified by medication use. We considered two supplementary analyses:

1. one for polymedication at baseline. We defined a binary variable for the use of ≥ 4 medications at baseline *versus* less;
2. one for factor-specific medication use during follow-up. We created at each visit three binary indicators for use of each factor-specific medication (i.e., antihypertensive medication for analyses of blood pressure, lipid-lowering medication for analyses of plasma lipids, antidiabetic medication for analyses of glycemia), and we summarized the repeated indicators into three binary variables reflecting medication use (yes/no) at least once between cohort baseline and the matching visit for each factor-specific medication (distribution of the variables in both groups is given in **eTable 1**).

eTable 1. Consumption of at least one cardiometabolic treatment medication between baseline and the matching visit of incident dementia cases and matched controls.

Characteristic	Cases (n = 785)	Controls (n = 3140)
Antihypertensive	574 (73.1)	2240 (71.3)
Lipid lowering	380 (48.4)	1429 (45.5)
Antidiabetic	116 (14.8)	277 (8.8)

In the two analyses, we added the binary variable as a supplementary covariate in the models. We also included the second-order interaction of medication use with case-control status, and the two third-order interactions of medication use with both case-control status and each of the two time variables (time and time squared). Finally, we specifically evaluated whether medication use variable modified the differences in trajectories between cases and controls by testing the global significance of the three interaction terms simultaneously.

Supplementary analyses: robustness to model hypotheses

For triglycerides and glycemia, which had extreme asymmetric distributions, we investigated the ability of the quadratic I-splines link functions to correctly normalize the data by comparing our results with trajectories obtained when log-transforming the data before applying the normalization. We also compared the quadratic trajectories with more flexible functions of time (regression splines with two internal knots).

eReferences

1. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol.* 2013;66(3):470-87.
2. Liquet B, Commenges D. Correction of the P-value after multiple coding of an explanatory variable in logistic regression. *Stat Med.* 2001;20(19):2815-26.

3.1.3.2. Code R pour répliquer les analyses (eAppendix)

eAppendix. R code for the analyses of body mass index.

```
## This code applies to a dataset named 3C_bmi, which contains the longitudinal data (one row
per individual follow-up visit) and the following variables:

# bmi: continuous body mass index
# time: retrospective time since diagnosis visit of dementia of cases and matching visit of
controls
# status: 0=control, 1=case
# gender: 0=women, 1=men
# age0: age at inclusion given in decades and centered around 76 (mean age at study baseline)
# education: 0=below high school, 1=high school diploma, 2=higher than high school diploma
# center1/center2: two continuous variables (center1: 0=Bordeaux, 1=Dijon, -1=Montpellier;
center2: 1=Bordeaux, 0=Dijon, -1=Montpellier) parameterized to consider mean cohort in
reference
# ID: unique subject ID

R> library("lcm", "mvtnorm")
## a. ESTIMATION OF MODELS USING DIFFERENT LINK FUNCTIONS
# linear
R> m0 <- lcm(bmi ~ time + I(time^2) + status + status*time + status*I(time^2) + center1 +
center1*time + center1*I(time^2) + center2 + center2*time + center2*I(time^2) + gender +
gender*time + gender*I(time^2) + age0 + age0*time + age0*I(time^2) + education + education*time
+ education*I(time^2), random=~ time + I(time ^2), subject="ID", data = 3C_bmi)
# quadratic I-splines with 3 knots placed at the quantiles of the distribution
R> m1 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("3-quant-splines"), random=~ time
+ I(time ^2), subject="ID", data = 3C_bmi)
# with 4 knots placed at the quantiles
R> m2 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("4-quant-splines"), random=~ time
+ I(time ^2), subject="ID", data = 3C_bmi)
# with 5 knots placed at the quantiles
R> m3 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("5-quant-splines"), random=~ time
+ I(time ^2), subject="ID", data = 3C_bmi)
R> summary(m0)
R> summary(m1)
R> summary(m2)
R> summary(m3)
# selection of the model with the best Akaike Information Criterion: m2

## b. ASSESSMENT OF THE MODEL GOODNESS-OF-FIT
R> plot(m2)
# All subjects
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", ylab="BMI, kg/m^2")
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", ylab=" BMI, kg/m^2", marg=F)
# Among groups
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", subset=which(status==1), ylab="BMI, kg/m^2",
main="Cases")
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", subset=which(status==0), ylab="BMI, kg/m^2",
main="Controls", marg=F)

## c. WALD-TESTS
# pos: vector containing the position in m2$best of the parameters to test
```



```

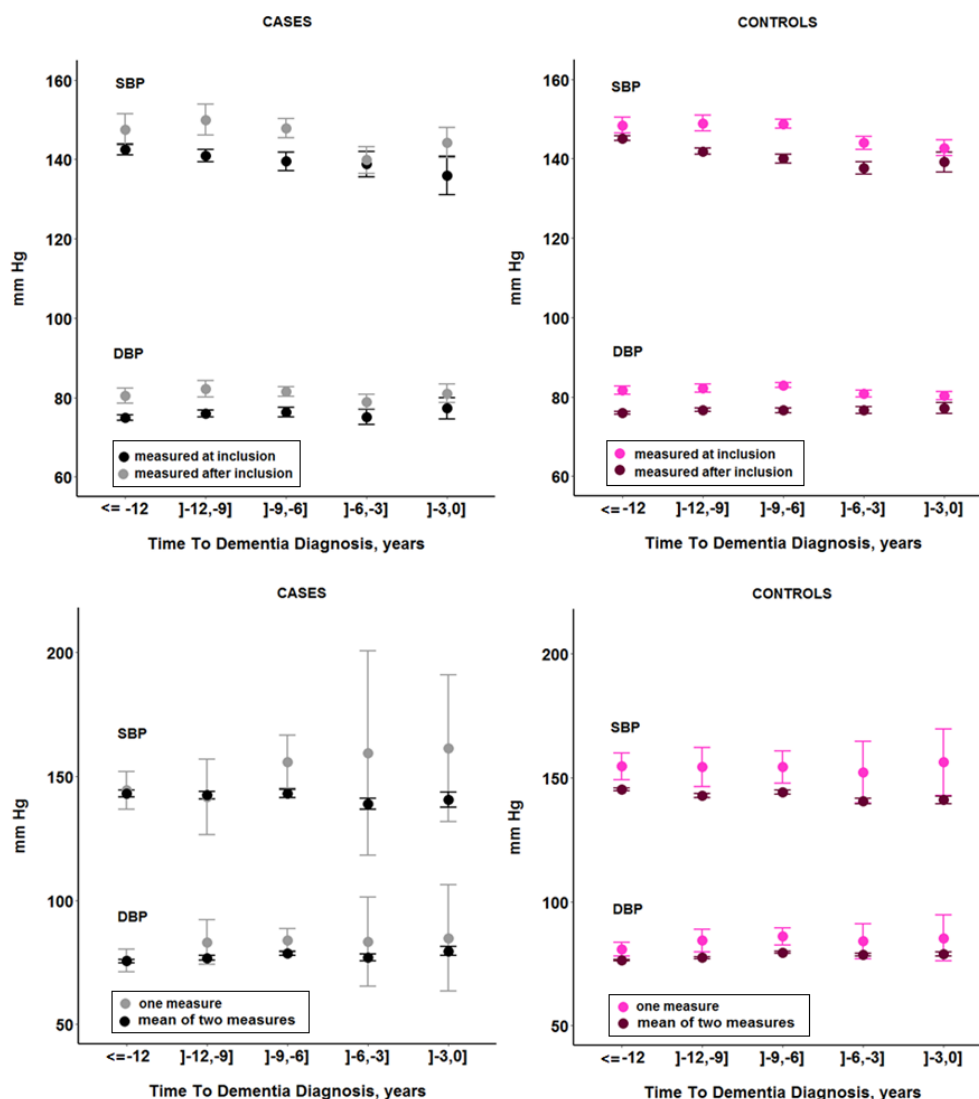
# contrasts: numeric vector of same length that pos (vector of 1 by default); the quantity to
test is the dot product of pos and contrasts.
# c.1. Global tests
# overall difference in the evolution among groups (i.e., status*time = status*I(time^2) = 0)
R> WaldMult(m2, pos=c(22,23)) # P value <.0001
# c.2. Tests for differences among groups at specific times
# In the following, function corrected_P gives the corrected significance level for multiple
testing in the comparison of trajectories among groups at different periods of time computed
from the joint distribution of all the statistics. model corresponds to the estimated model,
pos corresponds to the position of the parameters to test in model$best and tim corresponds to
the predefined sequence of times.
R> corrected_P <- function(model, pos, tim)
  {V <- VarCov(model)
  matv <- V[pos, pos]
  mat <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(pos))
  for (i in 1:length(tim))
    {mat[i,] <- c(1,tim[i],tim[i]*tim[i])
    }
  rho <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(tim))
  for (j in 1:length(tim))
    {for (k in 1:length(tim))
      {rho[j,k] <- (t(mat[j,]) %*% matv %*% mat[k,])/(sqrt(t(mat[j,]) %*% matv
      %*% mat[j,])*sqrt(t(mat[k,]) %*% matv %*% mat[k,]))
      }
    }
  threshold <- pnorm(-qmvnorm(p=0.95, tail='both.tails', corr=rho)$quantile)*2
  return(threshold)}
R> corrected_P(m2, pos=c(9,22,23), tim=c(0,-2,-4,-6,-8,-10,-12,-14))
# The corrected significance threshold for bmi was 0.019
# Time-specific Wald tests were:
# at the matching visit (time=0) (i.e., status= 1)
R> WaldMult(m2, pos=c(9)) # P value = 0.001
# 2 years before the matching visit (i.e., status= 1; status*time= -2; status*I(time^2)= 4)
R> WaldMult(m2, pos=c(9,22,23), contrasts=c(1,-2,4)) # P value = 0.026
# 4 years before the matching visit (i.e., status= 1; status*time= -4; status*I(time^2)= 16)
R> WaldMult(m2, pos=c(9,22,23), contrasts=c(1,-4,16)) # P value = 0.237

# d. PLOT OF PREDICTED TRAJECTORIES
# The mean trajectories (with 95% pointwise confidence intervals obtained by a Monte Carlo
method with 2000 draws) were displayed for the most common profile of the study sample (woman,
76 years-old at baseline, educational level lower than high school, and mean cohort).
# d.1. Creation of the profile for which trajectories are to be displayed
R> datnew <- data.frame(time = seq(-14, 0, length=100))
R> datnew$age0 <- 0
R> datnew$gender <- 0
R> datnew$center1 <- 0
R> datnew$center2 <- 0
R> datnew$education <- 0
# d.2. Prediction of the trajectories for controls and cases
R> datnew$status <- 0
R> controls <- predictY(m2, newdata=datnew, var.time="time", draws=T)
R> datnew$status <- 1
R> cases <- predictY(m2, newdata=datnew, var.time="time", draws=T)
# d.3. Plot of the trajectories
R> plot(controls, ylim=c(22,27), lwd=c(4,1), bty="l", las=1, col=2, xlab="Time To Dementia
Diagnosis, years", ylab="Body Mass Index, kg/m^2", legend=NULL)
R> plot(cases, col=1, lwd=c(4, 1), add=T)

```

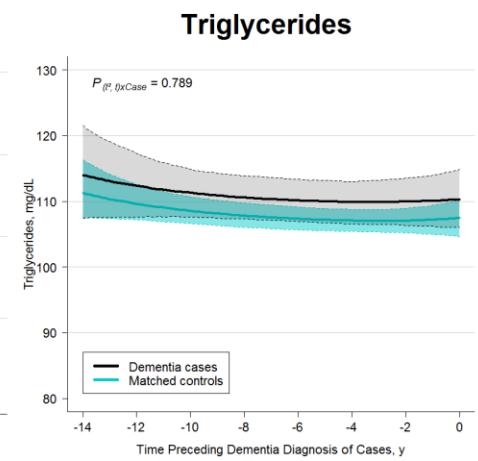
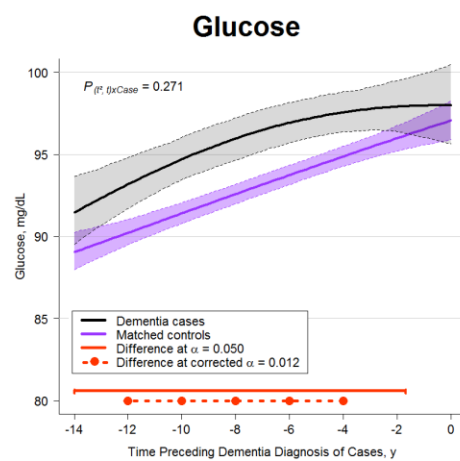
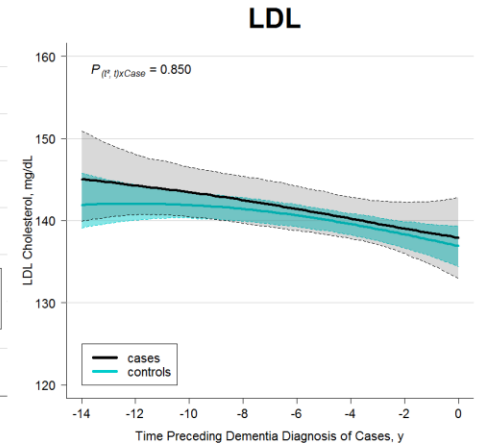
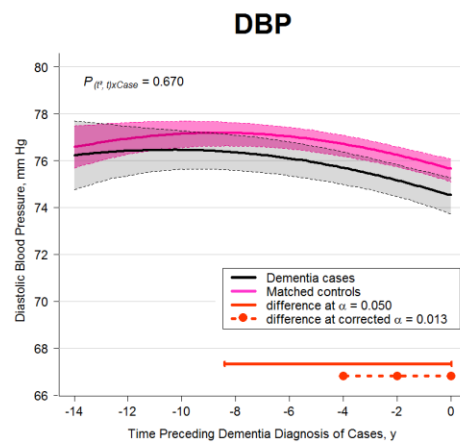
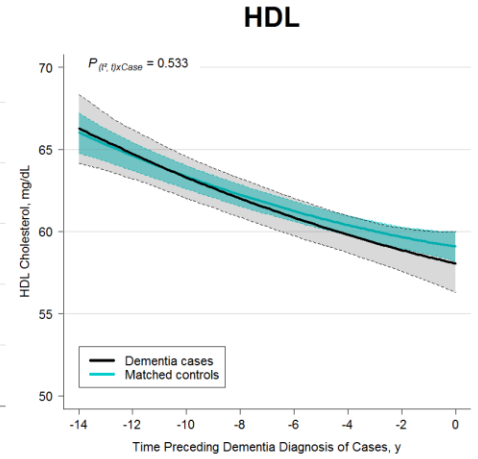
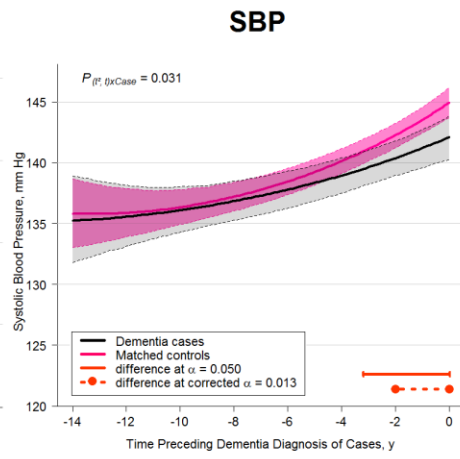
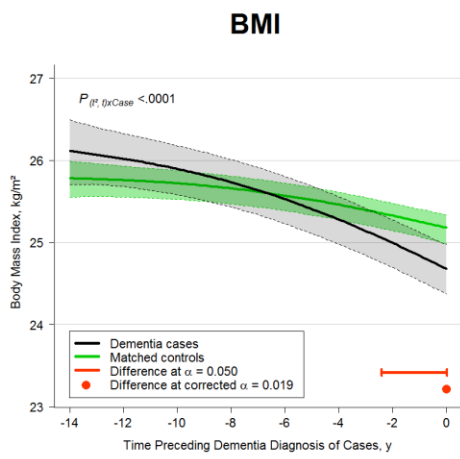
3.1.3.3. Figures et tableaux supplémentaires (eFigure/eTable)

eFigure 1. Means and 95% confidence intervals of the observed measures of SBP and DBP in the retrospective time since the diagnosis of dementia visit by periods of 3 years for incident cases ($n=785$, left panels) and matched controls ($n=3140$, right panels), according to the measurement occasion (initial visit or subsequent visits, top panels) and to the number of measures at any visit (one measure or mean of two measures, bottom panel), the Three-City Study, France, 1999-2014.

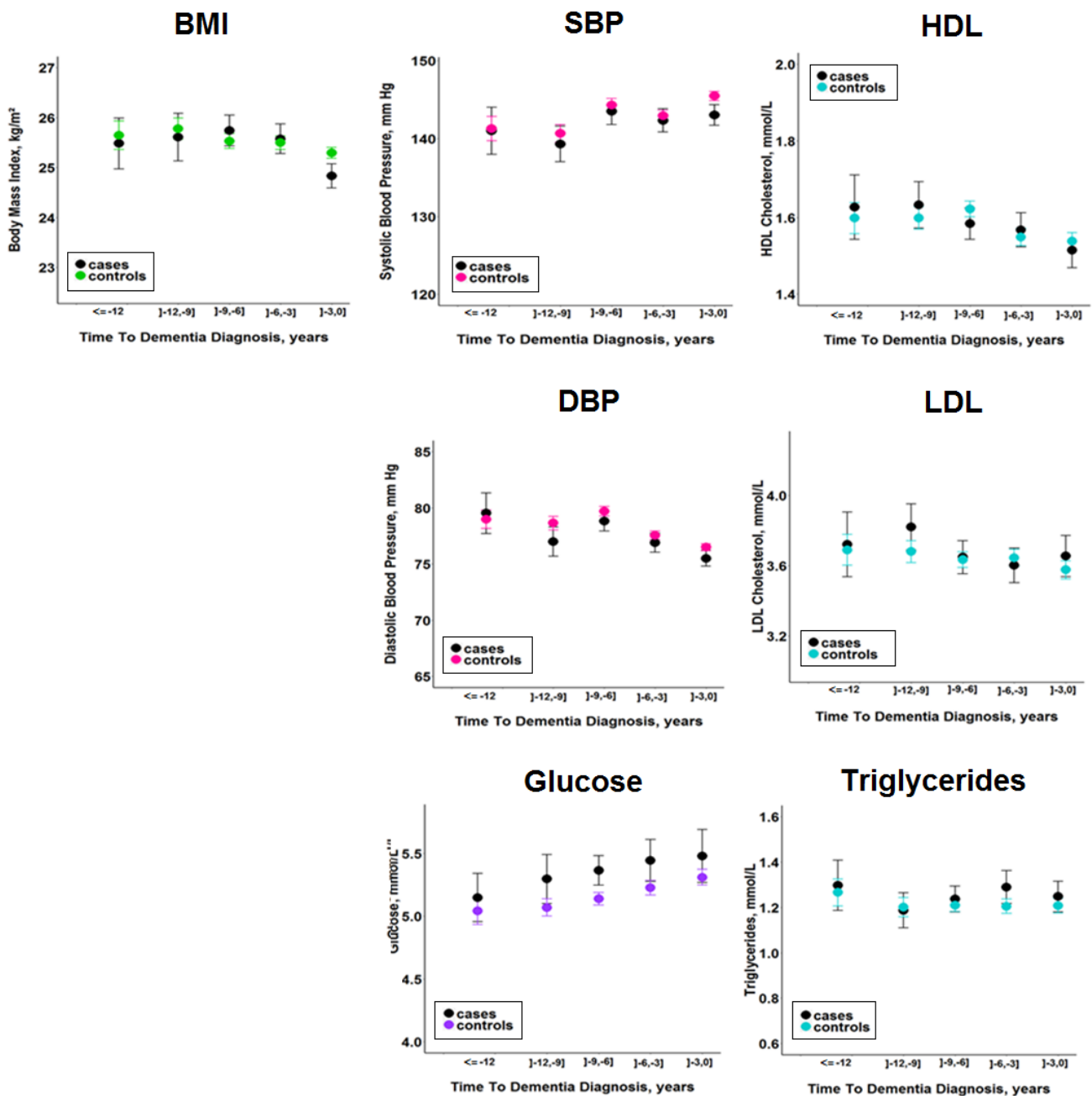


eFigure 2. Trajectories of BMI, SBP, DBP, glucose, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides among incident cases of dementia ($n=785$) and matched controls ($n=3140$) in the 14 years preceding the matching visit (visit of dementia diagnosis) from a non-adjusted model for confounding factors, the Three-City Study, France, 1999-2014.

Mean trajectories with 95% pointwise confidence intervals were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included: a quadratic function of time (t, t^2); case-control status and its interaction with the quadratic function of time; correlated random effects on the intercept, time and time squared (models for SBP and DBP also included two binary indicators for white coat effect [value measured at T_0 yes/no, and value based on average of two measures versus one measure]). Observations were normalized by I-spline. Trajectories were plotted for the general profile of the study sample. $P_{(t^2,t) \times \text{Case}}$ corresponds to the p -value of the Wald test evaluating the overall difference in change over time across groups (simultaneous evaluation of time and time squared parameters).



eFigure 3. Means and 95% confidence intervals of the observed repeated measures of BMI, SBP, DBP, HDL and LDL cholesterol, triglycerides and glucose in the retrospective time since the diagnosis of dementia visit by periods of 3 years among incident cases of dementia (n=785) and matched controls (n=3140) in the 14 years preceding the matching visit (visit of dementia diagnosis), the Three-City Study, France, 1999-2014.



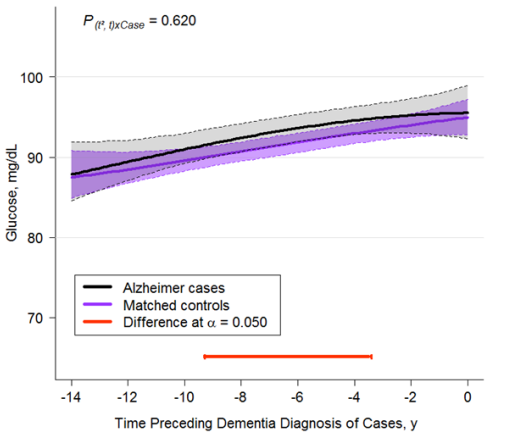
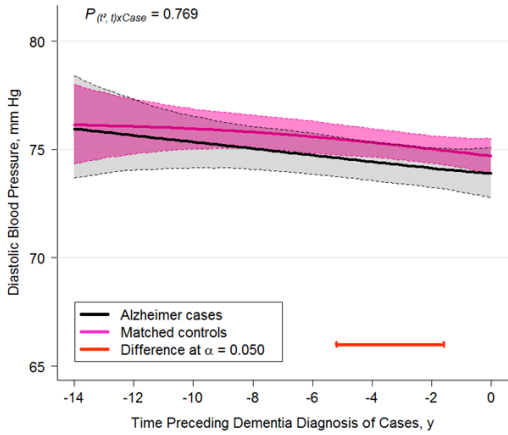
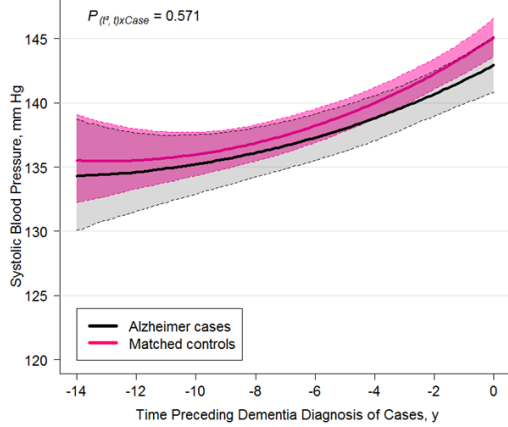
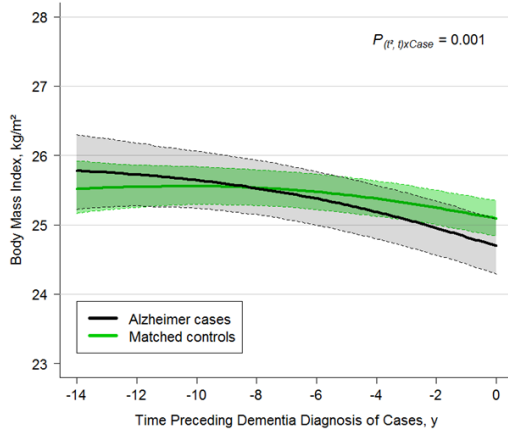
eTable 2. Table summarizing the statistical tests of difference between cases and controls trajectories over the entire time period (simultaneous evaluation of interactions parameters between both time and time squared and case-control status; $P_{(t,t^2)*Case}$) and at specific times for body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure (SBP/DBP), HDL and LDL cholesterol, triglycerides and glycemia by using Wald tests, the Three-City Study, France, 1999-2014.

	P-value of group- by-time interaction	P-value at specific times prior to diagnosis (in years)							
	$P_{(t,t^2)*Case}$	-14	-12	-10	-8	-6	-4	-2	0
BMI	<.0001	0.134	0.140	0.257	0.603	0.792	0.237	0.026	0.001
SBP	0.049	0.709	0.789	0.809	0.676	0.385	0.100	0.007	0.001
DBP	0.575	0.818	0.400	0.102	0.022	0.007	0.003	0.003	0.024
HDL	0.573	0.709	0.850	0.900	0.628	0.406	0.258	0.242	0.351
LDL	0.914	0.372	0.285	0.294	0.373	0.458	0.581	0.782	0.914
Triglycerides	0.797	0.885	0.532	0.255	0.141	0.093	0.090	0.214	0.518
Glycemia	0.294	0.045	<.001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.016	0.408

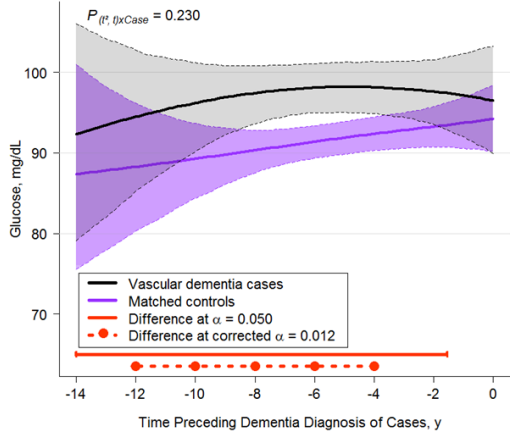
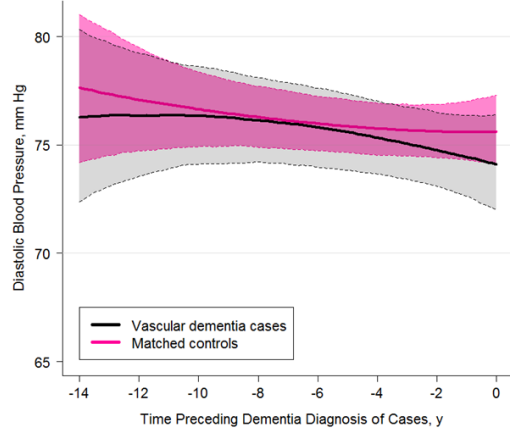
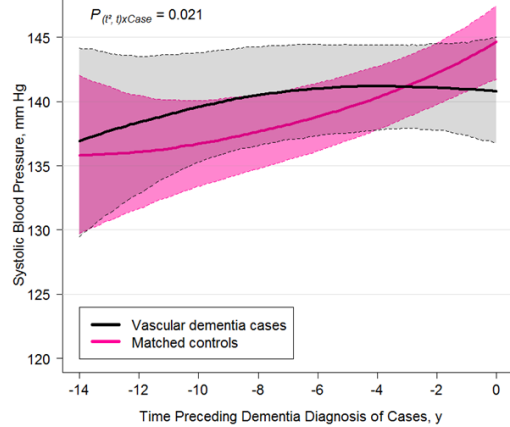
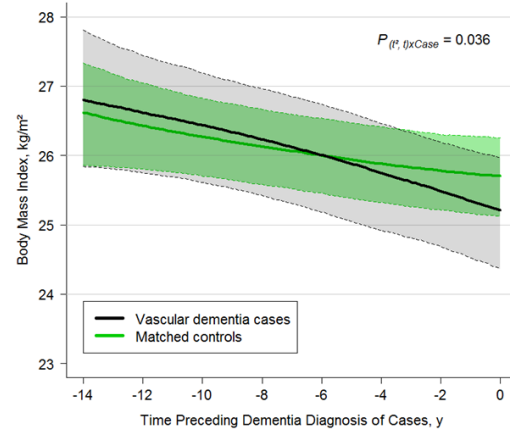
eFigure 4. Trajectories of BMI, SBP, DBP, glucose, HDL, LDL cholesterol and triglycerides among Alzheimer’s disease subsample (left panel) and vascular dementia subsample (right panel) in the 14 years preceding the matching visit (dementia diagnosis of the case). Left panel: incident cases of possible or probable Alzheimer (N=537) and matched controls (N=2148); Right panel: incident cases of mixed or vascular dementia ($n=162$) and matched controls ($n=648$), the Three-City Study, France, 1999-2014.

Mean trajectories with 95% pointwise confidence intervals were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included: a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching variables (i.e., gender, age, education, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; correlated random effects on the intercept, time and time squared. Observations were normalized by I-splines. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion and with educational level < high school. Note that the choice of the profile only impacts the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or the tests significance. $P_{(t^2,t) \times \text{Case}}$ corresponds to the p -value of the Wald test evaluating the overall difference in change over time across groups (i.e., simultaneous evaluation of time and time squared parameters).

Alzheimer's disease
(possible or probable)

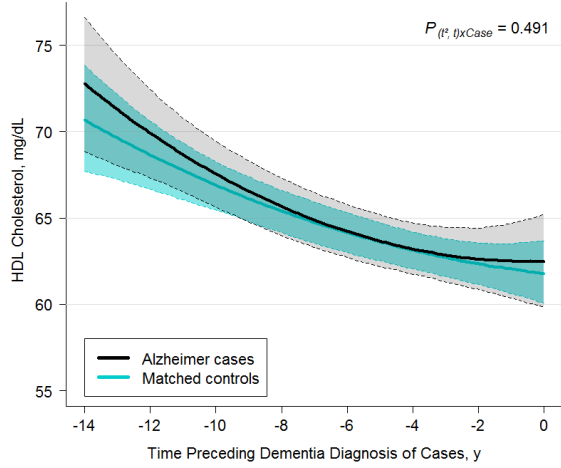


Vascular dementia
(mixed or vascular)

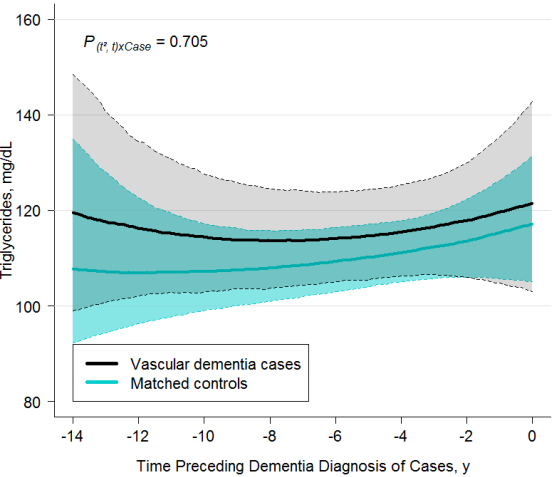
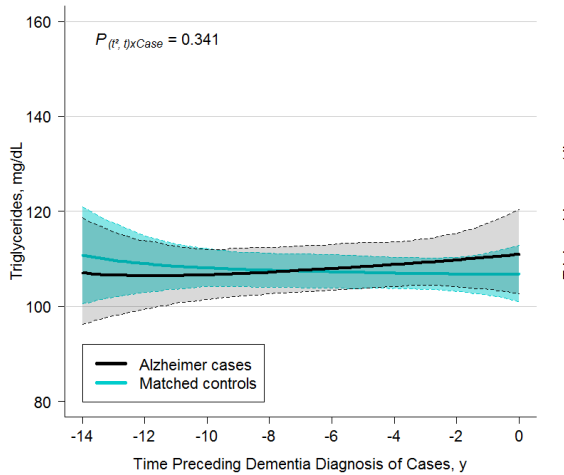
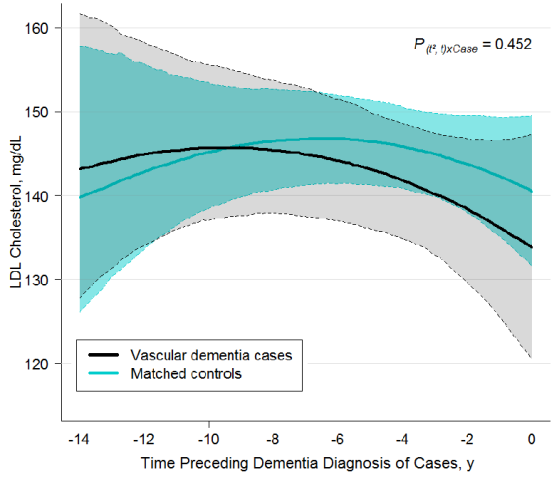
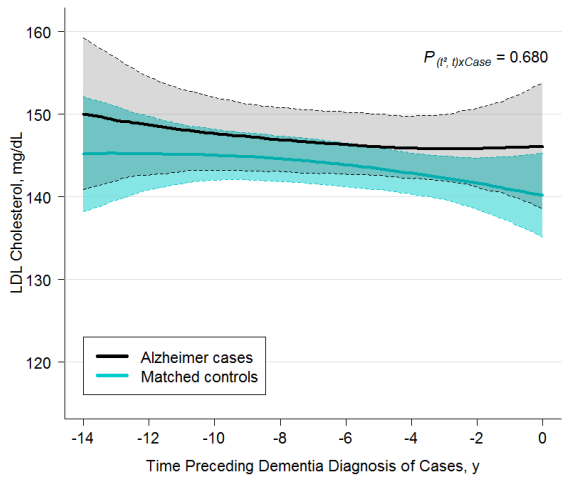
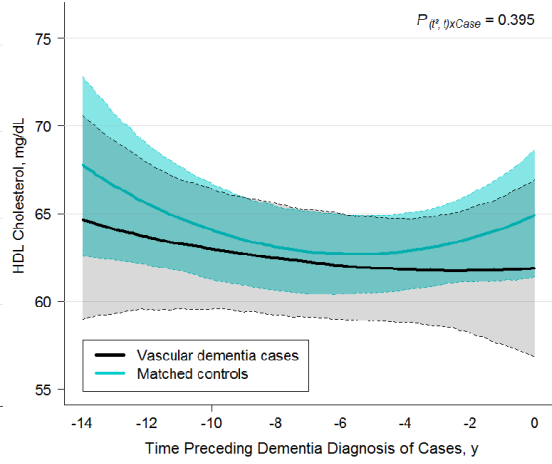


(continue)

**Alzheimer's dementia
(possible or probable)**

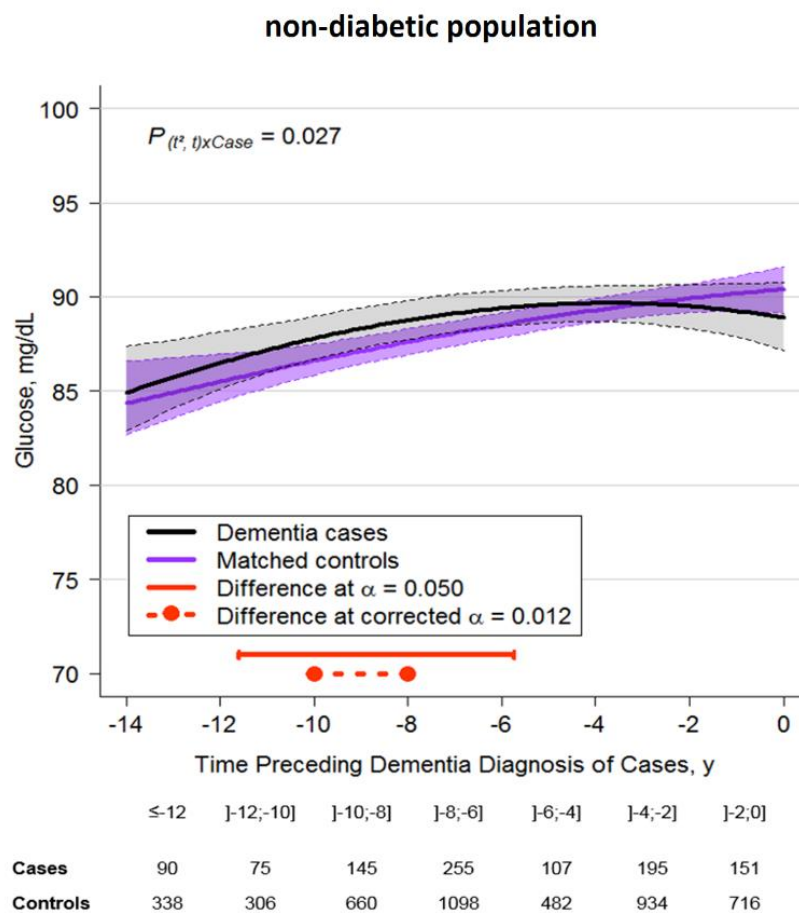


**Vascular dementia
(mixed or vascular)**

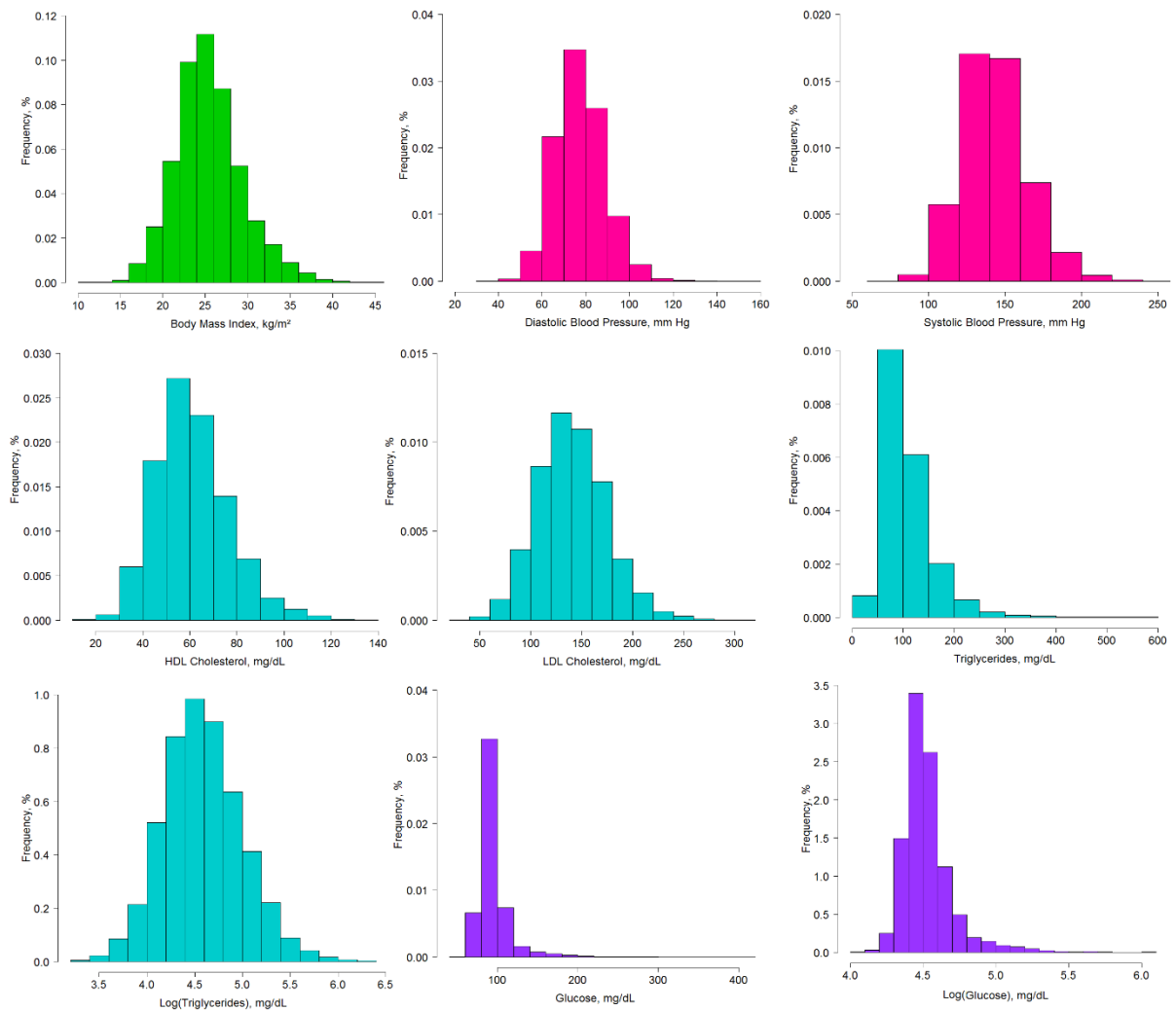


eFigure 5. Trajectories of glucose among incident cases of dementia ($n=650$) and matched controls ($n=2794$) in participants without diabetes in the 14 years preceding the matching visit (dementia diagnosis of the case).

Mean trajectories with 95% pointwise confidence intervals were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included: a quadratic function of time (t, t^2); case-control status, matching variables (i.e., gender, age, education, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; and correlated random effects on the intercept, time and time squared. Glucose observations were normalized by I-splines with 3 internal knots. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion and with educational level < high school. Note that the choice of the profile only impacts the level of the trajectories and it does not affect the differences between cases and controls. Number of observations for cases and controls is given at the bottom per 2-year interval. $P_{(t^2, t) \times \text{Case}}$ corresponds to the p -value of the Wald test evaluating the overall difference in change over time across groups (i.e., simultaneous evaluation of time and time squared parameters).

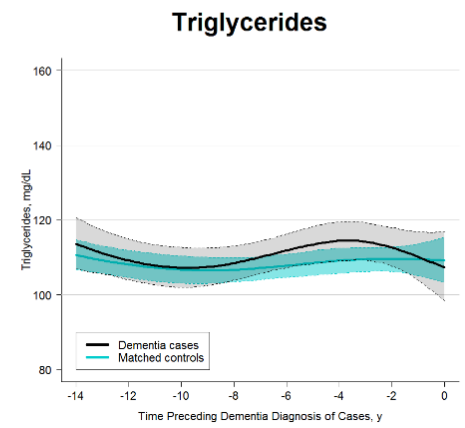
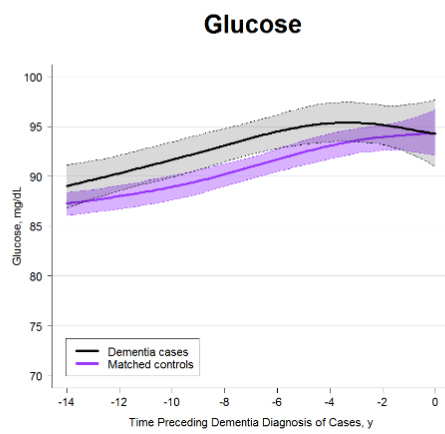
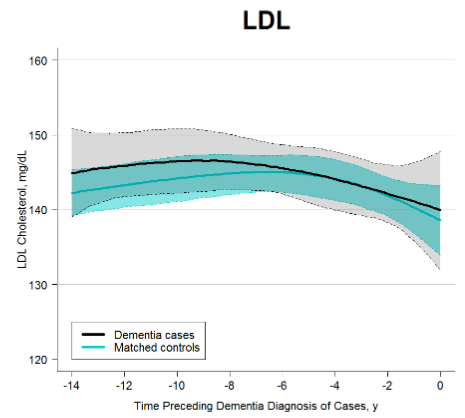
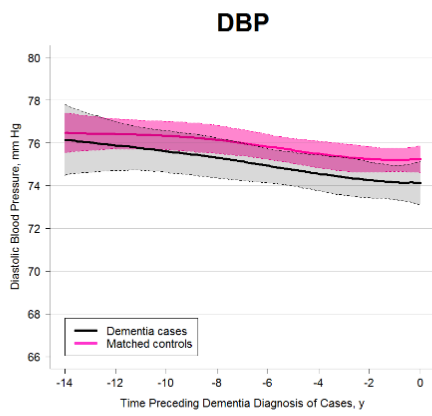
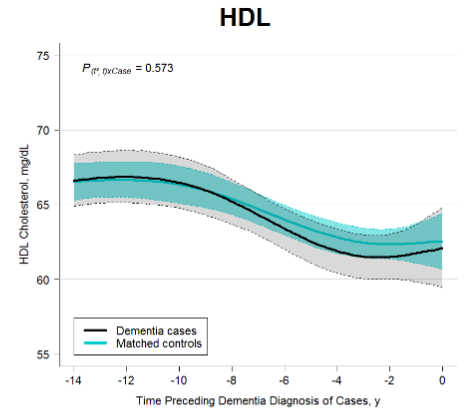
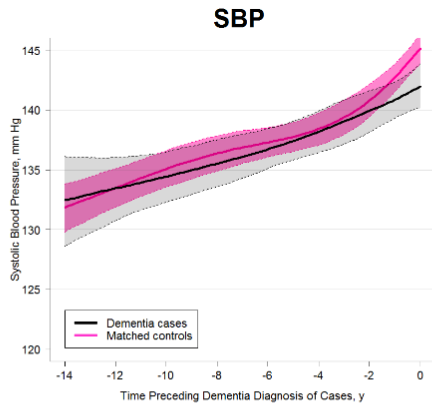
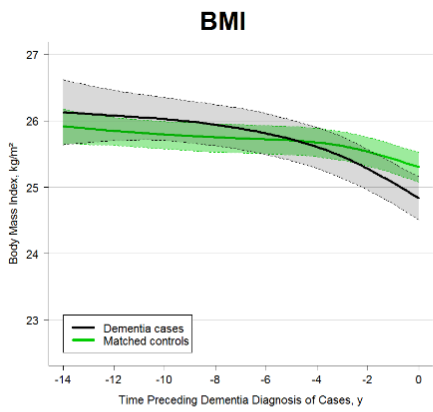


eFigure 6. Distributions of repeated measures (pooled over study visits) of BMI, SBP, DBP, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, log(triglycerides), glucose, and log(glucose) in the nested cases-control sample ($n=3925$), the Three-City Study, France, 1999-2014.



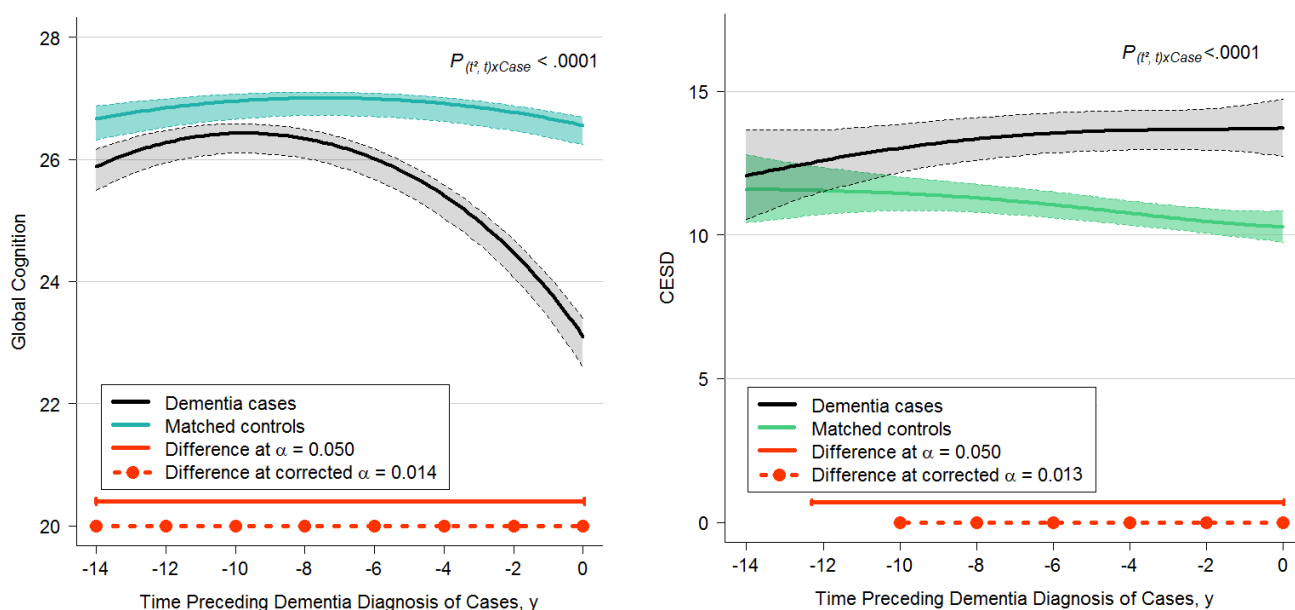
eFigure 7. Trajectories of BMI, SBP, DBP, glucose, HDL, LDL cholesterols and triglycerides among incident cases of dementia ($n=785$) and matched controls ($n=3140$) in the 14 years prior to dementia diagnosis of cases when approximating the shape of trajectory by natural splines, the Three-City Study, France, 1999-2014.

Mean trajectories with 95% pointwise confidence intervals were predicted by a latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. Trajectories were approximated by natural splines (two internal knots) and the models included case-control status, matching variables (i.e., gender, age, education, and cohort center), and their interactions with the function of time as well as correlated random effects on the intercept and function of time. Observations were normalized by I-splines. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion and with educational level < high school. Note that the choice of the profile only impacts the level of the trajectories; it does not affect the differences between cases and controls or the tests significance (not showed here).



eFigure 8. Trajectories of global cognition (left panel) and depressive symptomatology (right panel) among incident cases of dementia ($n=785$) and matched controls ($n=3140$) in the 14 years preceding the matching visit (dementia diagnosis of the case).

Mean trajectories with 95% pointwise confidence intervals were predicted by a multivariate latent process linear mixed model in the retrospective time since the matching visit. The models included: a quadratic function of time (t , t^2); case-control status, matching variables (i.e., gender, age, education, and cohort center), and their interactions with the quadratic function of time; and correlated random effects on the intercept, time and time squared. Global cognitive ability (left panel) was defined as the common underlying factor of global cognitive functioning measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE), verbal fluency measured by the Isaac's Set Test truncated at 15s and immediate visual memory measured the Benton Visual Retention Test. Each test was transformed by I-splines with 3 internal knots to correct the departure from normality. The scale of global cognitive ability was chosen to be the same as MMSE. Depressive symptomatology (right panel) was measured by the Center for Epidemiological Studies Depression (CESD) scale; CESD was transformed by I-splines with 4 internal knots to correct the departure from normality. Trajectories were plotted for the most common profile of the study sample: a woman from an average study center, aged 76 years at inclusion and with educational level < high school. Note that the choice of the profile only impacts the level of the trajectories and it does not affect the differences between cases and controls or the tests significance. $P_{(t^2, t) \times \text{Case}}$ corresponds to the p -value of the Wald test evaluating the overall difference in change over time across groups (i.e., simultaneous evaluation of time and time squared parameters).



3.1.4. Résultats complémentaires

Dans cette sous-partie, nous souhaitons apporter des informations complémentaires à celles mentionnées dans l'Article 1, concernant les caractéristiques des cas au diagnostic. L'âge moyen au diagnostic était de 83,3 ans (écart-type=5,2 ans). La majorité des cas avait été diagnostiquée au cours des 7 premières années de suivi et 8% des cas avaient manqué une visite avant celle du diagnostic (Tableau 3.1).

Tableau 3.1. Description de caractéristiques spécifiques au diagnostic de démence des 785 cas de l'échantillon cas-témoins, cohorte des Trois Cités (1999-2014).

Caractéristiques	Cas
Nombre de sujets	785
Age de démence à la visite de diagnostic (années)	
moyenne (écart-type)	83,3 (5,2)
min-max	66,7–94,4
Visite manquée avant celle du diagnostic	
0	720 (91,7%)
1	65 (8,3%)
Visite de diagnostic	
2 ans	112 (14,3%)
4 ans	113 (14,4%)
7 ans	252 (32,1%)
10 ans	145 (18,5%)
12 ans	85 (10,8%)
14 ans	78 (9,9%)

3.2. Article 2 :

« Trajectoires des facteurs liés au mode de vie depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en lien avec le déclin cognitif ultérieur chez la femme »

Wagner M, Grodstein F, Proust-Lima C*, Samieri C*. Long-term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-life and Subsequent Cognitive Decline in Women. *American Journal of Epidemiology* (in press).

*co-derniers auteurs

3.2.1. Résumé

Un mode de vie sain (avoir une alimentation de qualité, pratiquer une activité physique régulière) a été associé à un risque plus faible de déclin cognitif lié à l'âge. Cependant, les résultats présentent des incohérences en fonction de la tranche d'âge durant laquelle le mode de vie est étudié. Les travaux sur les facteurs de mode de vie vers la quarantaine en relation avec le vieillissement cognitif sont rares, et discordants. De plus, très peu de recherches ont étudié les trajectoires de facteurs de risque liés au mode de vie en amont du diagnostic de démence ou du déclin cognitif lié à l'âge. De ce fait, les facteurs modifiables à prioriser et les fenêtres temporelles d'intervention restent inconnus.

Cette étude avait pour objectif de modéliser les trajectoires de trois facteurs de risque liés au mode de vie (l'indice de masse corporelle [IMC], un score alternatif d'adhérence au régime méditerranéen [A-MeDi] et le niveau d'activité physique), depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés en fonction du déclin cognitif évalué au-delà de 70 ans dans la NHS. Tout d'abord, nous avons sélectionné 14956 femmes qui ont participé à la sous-étude sur la cognition en 1995-2001 et qui, au moment de la première évaluation cognitive, étaient âgées de 70 ans et plus, ne présentaient pas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral et aucun déficit cognitif. A partir de cette population, nous avons construit un échantillon cas-témoins niché dans la cohorte, dans lequel les cas (N=1496) regroupaient les femmes ayant les déclin cognitifs parmi les 10 % les plus importants et les témoins (N=7478) les femmes ayant une

pente de déclin moins marquée (supérieure à la pente médiane). Les trajectoires d'IMC, d'A-MeDi et du niveau d'activité physique ont été comparées entre les deux groupes, jusqu'à 1 an précédant la première évaluation cognitive.

Les résultats montrent qu'en milieu de vie, comparés aux témoins, les cas avec un déclin cognitif important après 70 ans présentaient en moyenne des niveaux d'IMC plus élevés, une pratique régulière d'activité physique faible et des scores d'adhérence à l'A-MeDi moindres. Avec l'âge, la prise de poids, la baisse de la pratique d'activité physique et l'amélioration des habitudes alimentaires accompagnaient naturellement le vieillissement. Cependant, au cours du passage de la quarantaine à des âges plus avancés, les cas présentaient une décélération dans la prise de poids qui n'était pas observée chez les témoins et une diminution de l'activité physique plus rapide que celle observée chez les témoins. Enfin, l'année précédant la première évaluation cognitive, les niveaux d'IMC des cas rejoignaient ceux des témoins tandis que les différences de niveaux d'activité physique étaient encore accentuées (par rapport aux différences observées à la quarantaine). Pour l'A-MeDi, les scores des cas restaient constamment inférieurs à ceux des témoins avec un écart régulier tout au long du suivi.

En conclusion, les femmes avec un déclin cognitif plus marqué au-delà de 70 ans avaient en moyenne un IMC plus élevé, un régime alimentaire de moindre qualité et une pratique d'activité physique plus faible en milieu de vie. Promouvoir un mode de vie de qualité dès la quarantaine pourrait donc être un levier important pour la prévention primaire du vieillissement cognitif. De plus, la décélération de la prise de poids et la diminution plus marquée des niveaux d'activité physique à l'approche de la première évaluation cognitive pourraient être des indicateurs précoces de déficience cognitive. Ce travail met en exergue que les études sur le vieillissement cognitif axées sur des facteurs de risque collectés à des âges avancés pourraient être sujettes à des biais de causalité inverse.

3.2.2. Article

Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late-Life and Subsequent Cognitive Decline in Women

Running head: Trajectories of lifestyle factors and cognitive decline

Authors: Maude Wagner¹, Francine Grodstein^{2,3}, Cécile Proust-Lima^{1*}, Cécilia Samieri^{1*}.

* these authors contributed equally to this work

¹ Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219, and University of Bordeaux, Bordeaux, France.

² Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA.

³ Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Correspondence to Maude Wagner:

Bordeaux Population Health Center, Inserm U1219, Université de Bordeaux
ISPED, CS 61292, 146 rue Léo-Saignat,
F-33076 Bordeaux cedex, France
Phone: 0033 5 57 57 13 93 Fax: 0033 5 57 57 14 86
E-mail: maud.wagner@u-bordeaux.fr

Maude Wagner will be the main point of contact during editing (Maude Wagner will approve galley proofs and answer questions during editing).

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

ABSTRACT

Healthy lifestyle are promising targets for prevention of cognitive aging, yet the optimal time-windows for interventions remain unclear. We selected a case-control sample nested within the Nurses' Health Study (starting year 1976, mean age=51 years-old), including 14,956 women aged ≥ 70 years and free of both stroke and cognitive impairment at enrollment in a cognitive sub-study (1995-2001). Cases (n=1,496) were women with the 10% worst slopes of cognitive decline and controls (n=7,478) those with slopes better than the median. We compared the trajectories of body mass index, the alternate Mediterranean diet (A-MeDi) score, and physical activity between groups, from midlife through 1 year preceding the cognitive sub-study. In midlife, cases had higher body mass index (mean difference [MD] versus controls=0.59 [95% confidence interval [CI]:0.39,0.80] kg/m²), lower physical activity (MD=-1.41 [95%CI:-2.07,-0.71] metabolic-equivalent hours/week) and worse A-MeDi scores (MD=-0.16 [95%CI:-0.26,-0.06] point). From mid- through later-life, compared to controls, cases had consistently lower A-MeDi scores, but a deceleration of weight gain and a faster decrease of physical activity. In conclusion, maintaining healthy lifestyle since midlife may help reduce cognitive decline in aging. At older ages, both deceleration of weight gain and decrease in physical activity may reflect early signs of cognitive impairment.

KEY WORDS: body mass index, cognitive decline, Mediterranean diet, physical activity, prospective cohort study

Abbreviations: A-MeDi, Alternative Mediterranean Diet; BMI, Body Mass Index; MD, Mean Difference; MET, Metabolic Equivalent of Task; NHS, Nurses' Health Study; TICS, Telephone Interview for Cognitive Status.

Long-term exposures to lifestyle factors likely contribute to a large burden of cognitive aging and dementia risk (1,2). Epidemiological research has suggested that optimal body weight (3-5), healthy diets such as the Mediterranean diet (6-8), and higher levels of physical activity (9,10) are associated with lower cognitive decline and a reduced risk of dementia. However, there have been inconsistencies in the literature on the age range at which lifestyle factors critically impact cognitive aging and dementia. For example, obesity in midlife has been consistently associated with decreased cognitive performance, whereas studies have been less consistent when body mass index (BMI) was evaluated in late-life (11). In addition, healthy diets and regular exercise in late-life (6, 10, 12, 13) were generally inversely associated with cognitive decline or dementia risk, while research has been relatively limited with midlife assessment, and inconsistent (14-17).

As aging progresses, subtle cognitive disorders may alter both physiology and behaviors (18), leading to modifications of lifestyle. For example, weight loss and decreases in the intake of healthy foods and in physical activity levels have been reported several years before the diagnosis of dementia (16, 19-22). By addressing temporality, the study of trajectories over a long time-period may provide important additional clues to studies at selected windows of time. Virtually no research has investigated the long-term trajectories of lifestyle exposures preceding cognitive decline. Our objective was thus to model the trajectories of 3 major lifestyle risk factors, BMI, adherence to a healthy diet (as represented by an alternate Mediterranean diet [A-MeDi] score) and physical activity from midlife through older ages in relation to subsequent cognitive decline in a large observational cohort of women, the Nurses' Health Study (NHS).

METHODS

Population

The NHS began in 1976, when 121,700 women registered nurses, aged 30-55 years and residing in 11 US states, returned a mailed questionnaire about their lifestyle and health, including their weight and height (23). Thereafter, the participants continued to complete biennial questionnaires; a food frequency questionnaire and detailed items on physical activity were added from 1984 and 1986, respectively. To date, the follow-up rate is approximately 90%. The Institutional Review Board of Brigham and Women's Hospital (Boston, MA) approved the study.

Study Population

From 1995-2001, all nurses who had reached age 70 or older with no history of stroke were invited to participate in a telephone-based study of cognitive function. Among eligible women, 19,415 (92%) completed the initial validated Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) conducted by trained nurses. The TICS (score range 0 to 41) is a modified version of the Mini-Mental State Examination (24), with a score lower than 31 points indicating cognitive impairment (25). The high reliability of the NHS interviewers and the validity of telephone interviews compared with in-person examinations have been previously shown (26). Cognitive assessments were repeated at 3 occasions approximately every 2 years, with a high participation rate (>90% among those remaining alive at each follow-up point).

For the current analyses, among the 19,415 participants of the cognitive sub-study, we excluded 2,185 women who had a cognitive impairment at the first cognitive interview and 1,831 women without any follow-up measure of cognition. We also excluded 443 participants who did not have at least 1 measure of each lifestyle factor during the follow-up, leading to a sample of 14,956 women.

Assessment of lifestyle risk factors since midlife

To limit the risk of reverse causality, which occurs when behaviors are modified by underlying disease, we ended the modeling of trajectories at the assessment immediately preceding the initial cognitive interview (see Figure 1 for the timeline of data used in the analyses).

Weight and height were collected at the baseline questionnaire in 1976, and weight was thereafter recorded every 2 years. Self-reported weight was highly correlated with measured weight in a validation study (27). BMI was computed as weight in kilograms divided by height in meters squared.

Usual dietary intakes consumed during the past year were collected through a 131-item semi-quantitative food frequency questionnaire (28) in 1984, 1986, 1990, 1994, and 1998. For each food item, 9 frequency categories were asked, ranging from never or less than once a month to more than 6 times a day; and a standardized portion size was specified to estimate the quantity consumed daily. Food intake estimations were converted into nutrient intakes by multiplying the consumption of each food by its nutrient content using the USDA database. From these repeated diet assessments, we computed at each time-point an A-MeDi 9-point score (29). All the repeated A-MeDi scores were defined using the median cut-offs calculated at the first dietary assessment in order to ensure a constant structure of the outcome over time (see Web Appendix

1). At each time-point, the item non-responses were imputed using the median (30) of available data at that time-point (see Web Table 1 for counts of missing values).

Detailed information on leisure-time physical activity was collected in 1986, 1988, 1992, 1994, 1996, 1998, and 2000 through a validated questionnaire (31). For the current analysis, total physical activity was the sum of all reported activities and low-intensity physical activity was the sum of walking and stair-climbing, expressed in metabolic equivalent of task (MET)-hours/week according to accepted standards (32), as described previously (33) (see Web Appendix 1). As with diet, at each time-point, the item non-responses were imputed using the median (30) of data at that time-point (see Web Table 2 for counts of missing values).

Statistical analysis

Definition of cases and controls according to the intensity of their cognitive decline. We described the trajectories of global cognition by modeling the 4 repeated TICS measures in a linear mixed model, according to the time since the first cognitive interview in 1995-2001. The model included correlated intercept and slope and was adjusted for age, educational level (on both the intercept and the slope) and an indicator for the first cognitive assessment (34). From the individual slope of cognitive decline estimated by the model (a continuous metric), we defined cases of cognitive decline and controls with lower decline using a priori cutoffs. In our primary analysis, we defined cases as the women with the 10% worst cognitive slopes (n=1,496), and controls as those with a cognitive slope above the median (n=7,478). Alternative cutoffs were evaluated in supplementary analyses.

Trajectories of lifestyle risk factors in cases and controls. We estimated trajectories of BMI, A-MeDi score and physical activity in the years preceding the first cognitive interview (i.e., up to -

23, -15, and -13 years for BMI, A-MeDi and physical activity, respectively) using latent process mixed models. Latent process mixed models extend linear mixed models to potentially non-Gaussian continuous longitudinal outcomes – the observed measures are transformed into a Gaussian latent process using parameterized link functions (35). We used a quadratic function of time to capture potential non-linear evolutions of lifestyle exposures over time. The models included case-control status, age and educational level as a simple effect and in interaction with the function of time. The within-participant correlation was captured by correlated random intercept and slopes on the function of time (see Web Appendix 1).

Trajectories were represented among cases and controls for the most common profile of covariates in the study sample (i.e., registered nurse aged 51 in 1976). This methodological choice only influences the mean levels of trajectories, not the differences between groups. We tested the differences in trajectories between cases and controls using two-sided Wald tests. First, we compared risk factor changes over the entire time period in the two groups through the test of group-by-time interactions. Second, we evaluated point-wise differences of mean risk factors between groups every 2 years, and accounted for the multiple comparisons by adjusting the threshold of statistical significance (36). Web Appendix 2 provides the R code to replicate the analyses.

Supplementary analyses

First, we assessed the robustness of the results to the case-control cutpoints. We applied a less stringent definition of controls, including in the control group all the non-cases (i.e., slope in the best 90%), as well as less stringent definitions of cases by considering the 20% or 30% worst cognitive slopes; we also tested a quadratic model for cognition instead of a linear model to

define case-controls. Second, we explored for each factor whether potential differences in trajectories between cases and controls were confounded by the 2 other factors (see Web Appendix 1). Third, we focused on trajectories of low intensity physical activity (e.g., walking) by excluding all the women who reported activities higher than 6 METs (at the exception of stair-climbing that is an important contributor of walking). Finally, we examined the robustness of findings to statistical assumptions. We allowed smoother trajectories over time approximated by natural cubic splines, and considered multiple imputation (by chained equations; M=5 imputations) to handle missing items.

We used SAS software package version 9.1. (SAS Institute, Inc., Cary, NC) for the selection of the case-control sample, lcmm function of lcmm R package version 1.7.8. (37) for latent process mixed models (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and mice function of mice R package version 2.46.0. (38) for the imputation by chained equation

RESULTS

Among the 14,956 women included in the study sample, the average TICS score was 34.4 points (standard deviation=2.0) at the first cognitive interview and 86.4% of women completed at least 3 of the 4 interviews between 1995 and 2008 (average duration of follow-up of 5.7 years [standard deviation=1.9]). The average estimated individual slope of cognitive decline was -0.2 point per year (standard deviation=0.2) (Figure 2).

In 1986 (i.e., the mid-point time of the longest follow-up period for the risk factors examined; Figure 1), cases and controls were approximately 61 years-old on average, and most had an Associate's degree (Table 1). Compared with controls, cases of cognitive decline were more likely to smoke and to report high blood pressure, high cholesterol and diabetes. In addition,

cases were more often overweight or obese and they reported slightly lower average A-MeDi score and physical activity, including low-intensity activity. The mean observed values of BMI, A-MeDi score and physical activity in the years preceding initial cognitive interview are presented in Web Figure 1.

Estimated trajectories of lifestyle risk factors

In midlife, cases had higher BMI (Figure 3A), lower levels of physical activity (Figure 3C-D) and lower adherence to the A-MeDi (Figure 3B). For example, the mean differences (MD) between groups (cases versus controls) were: 0.59 (95% confidence interval [CI]: 0.39,0.80) kg/m² at -23 years for BMI; -1.41 (95%CI: -2.07,-0.71) and -0.76 (95%CI: -1.13,-0.41) MET-hours/week at -13 years for total and low-intensity physical activity, respectively, and -0.16 (95%CI: -0.26,-0.06) point at -15 years for the A-MeDi score.

From mid- through later-life, the trajectories of BMI and physical activity started to differ between groups ($P < 0.001$ for group-by-time interactions of both BMI and physical activity). Although both groups gained weight over time, cases had a deceleration of weight gain starting at approximately -13 years followed by a weight stabilization at -3 years, leading to a progressive attenuation of BMI differences between groups (Figure 3A, MD=0.49 [95%CI: 0.27,0.72], 0.32 [95%CI: 0.09,0.56], 0.09 [95%CI: -0.17,0.33] kg/m² at -11, -7 and -3 years, respectively). Physical activity levels started to decrease among cases around -9 years and the difference between cases and controls gradually increased from midlife to older ages (Figure 3C-D, MD=-1.59 [95%CI: -2.21,-0.97], -2.08 [95%CI: -2.69,-1.46] and -2.56 [95%CI: -3.06,-2.03] MET-hours/week for total physical activity and MD=-0.89 [95%CI: -1.22,-0.55], -1.15 [95%CI: -1.49,-0.80] and -1.38 [95%CI: -1.67,-1.10] MET-hours/week for low-intensity physical activity at -11,

-7 and -3 years, respectively). For A-MeDi score, we found consistently lower diet quality for cases (Figure 3B, MD=-0.18 [95%CI: -0.27,-0.09], -0.19 [95%CI: -0.28,-0.10] and -0.19 [95%CI: -0.28,-0.11] point at -11, -7 and -3, respectively) and a similar evolution over time for both groups ($P=0.86$ for group-by-time interaction), with increasing adherence to the A-MeDi from midlife to around -8 years, followed by a slight decrease of A-MeDi scores in both groups.

One year before the ascertainment of cognitive decline in later life, the BMI levels of cases attained that of controls (Figure 3A, MD=-0.07 [95%CI: -0.33,0.19] kg/m²), while physical activity levels were markedly lower for cases compared to controls (Figure 3C-D, MD=-2.71 [95%CI: -3.21,-2.21] and -1.34 [95%CI: -1.61,-1.06] MET-hours/week for total and low-intensity physical activity, respectively). Diet quality appeared less influenced by time and cognitive aging; as found on the entire trajectory from mid- to late-life, A-MeDi score remained slightly lower for cases compared to controls at -1 year (Figure 3B, MD=-0.19 [95%CI: -0.29,-0.09] point). For each risk factor, the mean differences between groups every two years with confidence intervals are presented in Web Figure 2.

Supplementary analyses

When considering different thresholds for the definition of cases or controls or defining cases and controls according to a quadratic cognitive change, all relative shapes of trajectories remained similar; although mean differences between groups were sometimes smaller (Web Figures 3 to 6). Overall, findings remained largely consistent across varying case and control cutpoints and models. Likewise, adjustment of each lifestyle factor trajectory for the 2 others did not modify the differences in BMI between groups but slightly attenuated those in physical activity and A-MeDi score (Web Figures 7 and 8). Finally, the results were not meaningfully

modified when excluding the women who reported activities higher than 6 MET-hours/week (Web Figure 9), when using natural cubic splines (Web Figure 10) and when using multiple imputations (results available upon request).

DISCUSSION

In this large prospective study of women, participants with greater cognitive decline after age 70 had higher body weight, lower levels of physical activity and lower diet quality over up to more than 2 decades from midlife to late-life. However, while in all women, there was an average increase of weight and diet quality and a decrease in physical activity levels with aging, those with worse cognitive aging in older ages had a deceleration of weight gain and a steeper drop of physical activity starting several years before cognitive ascertainment. These findings support an association of healthy weight, diet and engaging in regular exercise since midlife with lower cognitive decline in older age. One likely explanation for the later deceleration of weight gain and decrease in physical activity levels is reverse causation (as early consequences of underlying cognitive changes and deteriorating health).

Major strengths of the current study include a large sample size, high follow-up rate and long follow-up duration in the NHS, allowing the analysis of both long-term lifestyle habits prior to cognitive impairment (over up to 23 years) and subsequent cognitive decline (over up to 6 years). The use of non-concomitant time-periods for exposure and outcome assessments also reduces reverse causality; and the use of generally invariant questionnaires since 1984-1986 decreases noise in the modeling of trajectories. Additionally, we limited misclassification in the definition of cases and controls by using a validated test of global cognition (TICS) and by modeling cognitive decline with linear mixed-effect models. Finally, by modeling trajectories of lifestyle

factors prior to cognitive decline using a flexible latent process mixed-effect model combined with a case-control approach, our methodology enabled a direct comparison of trajectories among groups, with statistical testing of differences.

However, several limitations warrant consideration. First, the generalization of our results is limited to primarily Caucasian women, and further research should be conducted in populations with different socio-demographic backgrounds. Moreover, because of the observational nature of the present study, a causal association between lifestyle factors and cognitive disorders cannot be formally established, and our findings should be interpreted with caution. Finally, although the homogeneity of our study population of nurses with respect to demographic characteristics and health knowledge reduces the possibilities for confounding, residual confounding may still persist.

We are aware of only 2 large studies, the Whitehall II study in UK and the Three-City study in France, in which risk factor trajectories preceding dementia diagnosis were predicted by statistical modeling (17, 21, 22, 39). Comparability with this existing research is limited. Indeed our study focused on cognitive decline rather than dementia, and we ended follow-up for exposures at the questionnaire immediately preceding the cognitive sub-study to limit reverse causality. Nonetheless, BMI trajectories found in our cohort were generally in accordance with those previous studies. In Whitehall II, compared to controls, dementia cases had higher BMI from 28 to 16 years prior to diagnosis, and BMI dropped below that of controls 8 years (39). In the Three-City study, BMI was higher in dementia cases from 14 years before diagnosis and dropped below that of the controls about 7 years before diagnosis (22). In our American population with high BMI and substantial weight gain over the life-course, we did not observe

the weight loss reported in prodromal dementia in the 2 European cohorts, but a deceleration of weight gain among cases approximately a decade prior to ascertainment of cognitive decline.

For diet and physical activity, while extensive epidemiological data support an association of higher adherence to the MeDi (12, 40) and greater levels of physical activity (10) with lower cognitive decline or dementia, most of previous studies assessed late-life exposures; research on midlife has been limited and inconsistent. In Whitehall II, adherence to the Alternate Healthy Eating Index in midlife was not associated with dementia risk (41). In the NHS, long-term adherence to the A-MeDi since midlife was associated with better average cognitive status, but not cognitive decline, after age 70 (14). The present study extended our previous report, using a powerful and flexible approach of A-MeDi trajectories since midlife. We recognize that average differences between cases and controls were of modest magnitude (0.2 point score over a maximum of 9 points). However, the objective here was to compare average trajectories of diet quality among cases and controls and not to evaluate the full range of diet exposure levels in relation to cognitive decline; thus, modest differences were expected. Regular physical activity in midlife has been related to lower risk of cognitive decline or dementia (42-44), including the NHS (33), but this association was not consistently reported (15-17). As with BMI, Whitehall II found a decrease of physical activity 9 years before dementia while levels of physical activity a decade or more prior dementia were not different from those of participants free of dementia (17). We also found a decrease of physical activity among cases 9 years before ascertainment of cognitive decline. However, physical activity levels were consistently lower among cases in NHS. This persistent difference of physical activity levels between cases and controls before the drop of physical activity attributed to the evolution of incipient deterioration of cognitive/general health with aging suggests that low physical activity may be both a risk factor for cognitive

decline (in midlife) and a potential prodrome of underlying age-related alterations when getting older.

Overweight may alter cognitive health through various mechanisms including elevated leptin and inflammation, leading to impaired cerebral metabolism and neuronal degradation (45). In contrast, healthy diets and physical activity may protect the aging brain through a beneficial effect on cardiovascular risk factors (including overweight/obesity) and their ability to reduce inflammation (7, 10), thereby improving brain plasticity (7, 46) and lowering age-related brain atrophy (47). Overall, the preclinical and clinical literature supporting a beneficial effect of healthy weight, physical activity and diet on the multiple pathways associated with cognitive aging is substantial.

At the same time, the aging process involves multiple psychosocial, behavioral and physiological changes, which may explain part of the decrease in weight gain and of physical activity found in our cases of cognitive decline. For example, the loss of appetite and taste associated with aging may lead to a general decline of dietary intakes, malnutrition and weight loss (48), and the slowed performance and decrease of muscular strength may decrease engagement in regular exercise with aging (49). Life-altering experiences (e.g., caregiving or death of a parent or spouse) that increase with age can also induce both cognitive decline (50) and behavioral modifications (e.g., a reduction of physical activity or worse diet). In addition to mechanisms associated with general aging, there is suggestion that the physiology and behaviors may be altered years before diagnosis in dementia. The neuropathological changes underlying cognitive aging start decades before dementia onset (51), with a progressive evolution of cognitive deficits (18), alterations in activities of daily living (52) and loss of olfactory function and taste (53),

potentially leading to loss of initiative, a decrease of physical activity and dietary intakes, and eventually to weight loss or less weight gain.

In summary, our longitudinal study indicates dynamic relationships between lifestyle factors and cognitive health. In this large cohort of women, those with cognitive decline after 70 years-old had poorer body weight, diet and physical activity levels in midlife. Approximately a decade before ascertainment of cognitive decline, body weight gain decelerated and physical activity decreased among cases, as likely prodromes of accelerated aging in those who later developed cognitive decline. These results emphasize the importance of lifestyle from midlife to maintain optimal brain aging, while suggesting that associations of risk factors in late-life with cognitive aging may be subject to bias in studies focused on late-life. These findings may be key both for understanding risk factors for cognitive aging, and for designing and analyzing cognitive research.

Author affiliations: Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219, and University of Bordeaux, Bordeaux, France (Maude Wagner, Cécile Proust-Lima, and Cécilia Samieri);

Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts (Francine Grodstein);

Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (Francine Grodstein).

ACKNOWLEDGMENTS

The Nurses' Health Study was funded by grants from the US National Institute of Health (UM1-CA186107 and CA-40356). The sponsors were not involved in the design of the study or in the data analyses or manuscript elaboration.

Conflicts of interest: Francine Grodstein received unrestricted research funds from Nestle Waters Inc. (France) and from California walnut commission (US). None of the funding sources influenced the design, conduct, and analysis of this study.

ORIGINAL UNEDITED MANUSCRIPT

REFERENCES

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10113):2673-2734.
2. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(11):653-666.
3. Prickett C, Brennan L, Stolwyk R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(2):93-113.
4. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2011;12(5):e426-e437.
5. Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing.* 2016;45(1):14-21.
6. Trichopoulou A, Kyzozis A, Rossi M, et al. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr.* 2015;54(8):1311-1321.
7. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1006-1015.
8. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302(6):638-648.
9. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009;39(1):3-11.

10. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, et al. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Res Int.* 2017;2017:9016924.
11. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):713-720.
12. Koyama A, Houston DK, Simonsick EM, et al. Association between the Mediterranean diet and cognitive decline in a biracial population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(3):354-359.
13. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302(6):627-637.
14. Samieri C, Okereke OI, E Devore E, et al. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr.* 2013;143(4):493-499.
15. Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, et al. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;31(3):569-580.
16. Gross AL, Lu H, Meoni L, et al. Physical Activity in Midlife is not Associated with Cognitive Health in Later Life Among Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;59(4):1349-1358.
17. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2709.
18. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64(5):492-498.

19. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, et al. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology*. 2007;69(8):739-746.
20. Tolppanen A-M, Ngandu T, Kåreholt I, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):201-209.
21. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, et al. Modeling Risk-Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):845-854.
22. Wagner M, Helmer C, Tzourio C, et al. Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(10):1033-1042.
23. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*. 1997;6(1):49-62.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
25. Brandt J, Spencer M, Folstein M. The telephone interview for cognitive status. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1988;1(2):111-117.
26. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, et al. Effects of Moderate Alcohol Consumption on Cognitive Function in Women. *N Engl J Med*. 2005;352(3):245-253.
27. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983;117(6):651-658.

28. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1985;122(1):51-65.
29. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, et al. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation.* 2009;119(8):1093-1100.
30. Parr C, Hjartåker A, Scheel I, et al. Comparing methods for handling missing values in food-frequency questionnaires and proposing k nearest neighbours imputation: effects on dietary in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC). *Public Health Nutr.* 2008;11(4):361-370.
31. Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1994;23(5):991-999.
32. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(1):71-80.
33. Weuve J, Kang JH, Manson JE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004;292(12):1454-1461.
34. Vivot A, Power MC, Glymour MM, et al. Jump, Hop, or Skip: Modeling Practice Effects in Studies of Determinants of Cognitive Change in Older Adults. *Am J Epidemiol.* 2016;183(4):302-314.
35. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol.* 2013;66(3):470-487.

36. Liqueur B, Commenges D. Correction of the P-value after multiple coding of an explanatory variable in logistic regression. *Stat Med*. 2001;20(19):2815-2826.
37. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lamm. *J Stat Softw Artic*. 2017;(78):1-56.
38. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(1):1-67.
39. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):178-186.
40. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;39(2):271-282.
41. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, et al. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk for Dementia. *JAMA*. 2019;321(10):957-968.
42. Iso-Markku P, Waller K, Vuoksimaa E, et al. Midlife Physical Activity and Cognition Later in Life: A Prospective Twin Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(4):1303-1317.
43. Tolppanen A-M, Solomon A, Kulmala J, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11(4):434-443.e6.
44. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):705-711.
45. Kiliaan AJ, Arnoldussen IAC, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*. 2014;13(9):913-923.

46. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(13):5638-5643.
47. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(2):176-180.
48. Amieva H, Andrieu S, Berr C. Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/72>. Accessed September 1, 2019.
49. Ding Y, Kuha J, Murphy M. Pathways from physical frailty to activity limitation in older people: Identifying moderators and mediators in the English Longitudinal Study of Ageing. *Exp Gerontol*. 2017;(98):169-176.
50. Shin SH, Kim G, Park S. Widowhood status as a risk factor for cognitive decline among older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(7):778-787.
51. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
52. Pérès K, Helmer C, Amieva H, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):37-44.
53. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:730-735.

Table 1. Characteristics of Cases of Cognitive Decline (\leq First Decile of Slope) and Controls ($>$ Median Slope) in 1986^a in the Nurses' Health Study, United States.

Characteristic	Cases (n = 1,496)		Controls (n = 7,478)	
	Mean (SD)	%	Mean (SD)	%
With 1986 questionnaire ^a		95.9		95.8
Age, years	61.3 (2.5)		60.9 (2.4)	
Educational level				
Registered nurse		78.3		77.0
Bachelor's degree		16.1		16.9
Master or doctorate		5.6		6.1
Current smoker ^b		19.7		15.8
History of high blood pressure		38.7		31.3
History of high cholesterol		19.5		17.2
History of diabetes		4.9		2.8
Body mass index ^{b,c}	25.9 (4.8)		25.3 (4.2)	
Body mass index ^{b,c}				
Underweight <18.5		1.4		0.9
Normal [18.5-24.9]		48.9		54.7
Overweight [25.0-29.9]		32.8		31.7
Obese \geq 30.0		16.9		12.8
Total physical activity, MET-hours/week	13.1 (25.2)		13.6 (18.3)	
Low-intensity physical activity, MET-hours/week	6.7 (9.2)		7.4 (9.6)	
A-MeDi score ^b	4.3 (1.8)		4.4 (1.9)	
A-MeDi food components ^b , servings/day				
Vegetables	3.3 (1.9)		3.3 (1.9)	
Legumes	0.4 (0.3)		0.4 (0.3)	
Fruits	2.6 (1.5)		2.6 (1.5)	
Nuts	0.4 (0.5)		0.4 (0.5)	

Whole grains	1.6 (1.2)	1.6 (1.2)
Fish	0.4 (0.3)	0.4 (0.3)
Red/processed meat	0.8 (0.5)	0.8 (0.5)
Alcohol, grams/day	6.3 (11.3)	6.5 (10.7)
MUFA:SFA ratio	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)

Abbreviations: A-MeDi, alternate Mediterranean diet score; MET, metabolic equivalent of task; MUFA, monounsaturated fatty acid; SD, standard deviation; SFA, saturated fatty acid.

^aThe mid-point time of the longest study period for exposures (i.e., in 1986 for BMI)

^bValues given among non-missing values. Data were missing for 0.3% of cases and 0.1% of controls for smoking; 15.8% of cases and 12.0% of controls for BMI; 20.7% of cases and 18.3% of controls for A-MeDi.

^cWeight (kg)/height (m)²

ORIGINAL UNEDITED MANUSCRIPT

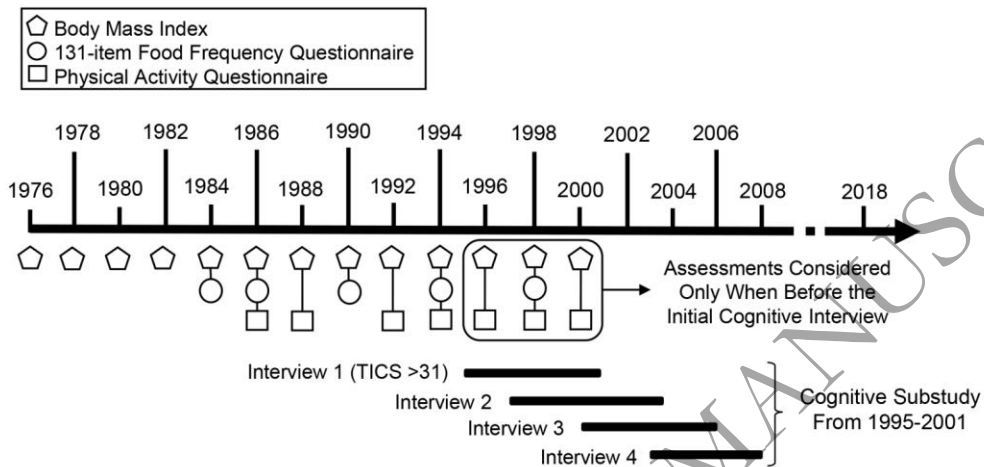
FIGURE LEGEND

Figure 1. Nurses' Health Study Data Used in the Analysis, United States, 1976-2008. TICS, Telephone Interview for Cognitive Status.

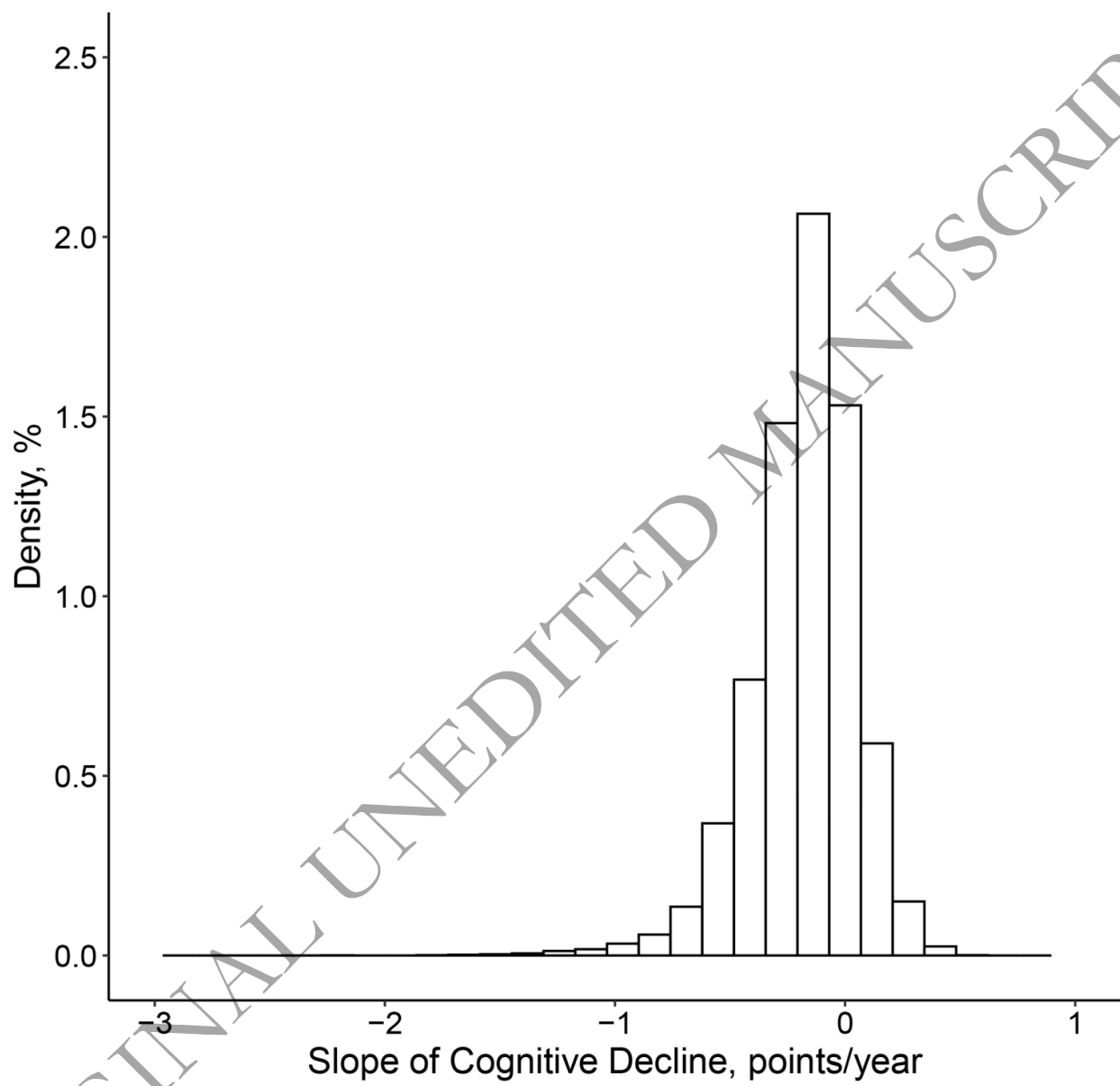
Figure 2. Distribution of Individual Slopes of Cognitive Decline in the Nurses' Health Study (n=14,956), United States, 1995-2008. Cases (n=1,496) Were Defined as the Women With the 10% Worst Cognitive Slopes (Cutoff Value ≤ -0.461), and Controls (n=7,478) as Those With a Cognitive Slope Above the Median (Cutoff Value > -0.156).

Figure 3. Trajectories of Body Mass Index (BMI) [Panel A], Alternate Mediterranean Diet (A-MeDi) Score [Panel B], and Total and Low-Intensity Physical Activity [Panels C And D], in the 23, 15, and 13 Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline (n=1,496) and Controls (n=7,478) in the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000. Kg/m^2 : Weight (kg)/height (m)²; MET: metabolic equivalent of task.

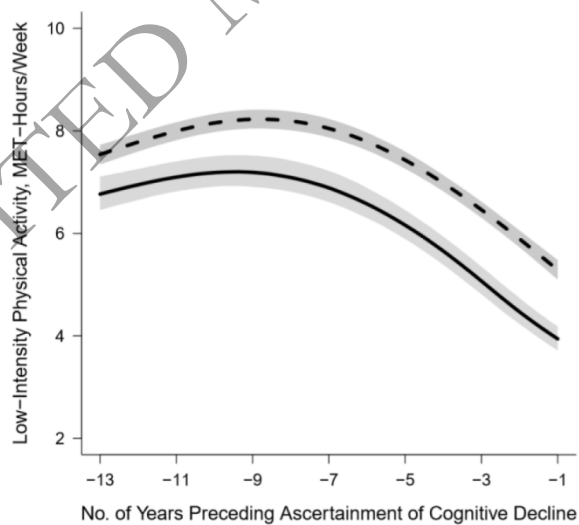
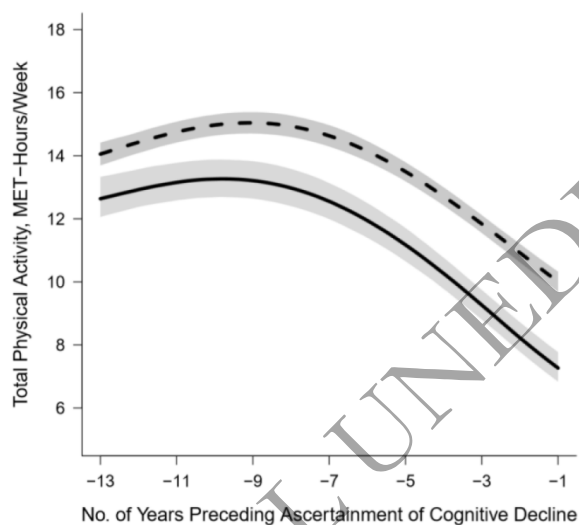
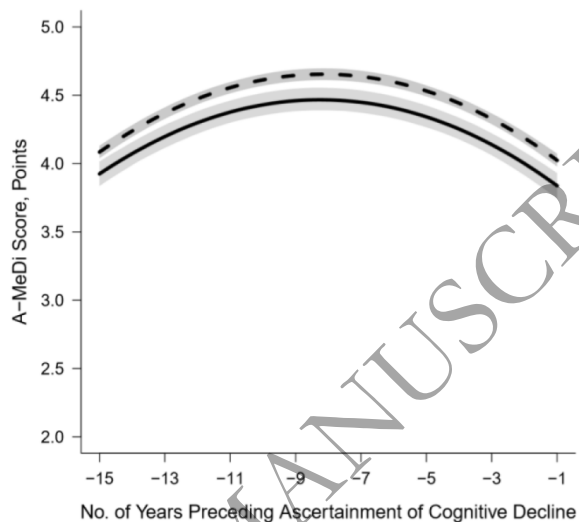
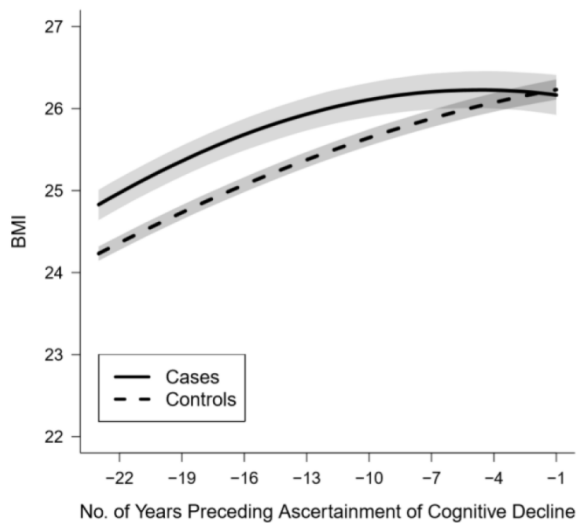
Mean predicted trajectories (solid lines for cases, dotted lines for controls) with 95% pointwise confidence intervals (95%CI) (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976). Outcomes were normalized by I-splines and the corrected threshold for multiple testing were $\alpha=0.03$ for BMI, $\alpha=0.02$ for A-MeDi and low-intensity physical activity, and $\alpha=0.01$ for total physical activity.



ORIGINAL UNEDITED MANUSCRIPT



ORIGINAL UNEDITED MANUSCRIPT



ORIGINAL UNEDITED MANUSCRIPT

3.2.3. Compléments d'informations de l'article

3.2.3.1. Détails sur la méthode (Web Methods)

Assessment of lifestyle risk factors since midlife

A-MeDi score. Usual dietary intakes consumed during the past year were collected through a 131-item semi-quantitative FFQ (29) in 1984, 1986, 1990, 1994, and 1998. At each time-point, the food item non-responses were imputed using the median of available data at that time-point (31). From 1984 to 1998, 40.8% to 52.3% women were not missing any food item, and only 3.1% to 9.3% were missing more than 4 items at any time-point of assessment (see Appendix Table 1 for count of missing values). We computed at each time-point an A-MeDi 9-point score that includes 9 components: vegetables (excluding potatoes), legumes, fruits, nuts, whole grains, fish, red or processed meats, alcohol, and the ratio of monounsaturated (MUFA) to saturated fatty acids (SFA). For alcohol (of which moderate consumption is hypothesized beneficial), a consumption between 5 and 15 g per day was assigned the value of 1, 0 otherwise. For red/processed meat, hypothesized detrimental to health, consumption above the median was assigned a value of 0, 1 otherwise. For all seven other components (hypothesized beneficial to health), consumption above the median was assigned the value of 1, 0 otherwise. The possible score ranged therefore between 0 and 9 (perfect adherence). All the repeated A-MeDi scores were defined using the median cut-offs calculated in year 1984 (i.e.; the first dietary assessment) in order to ensure a constant structure of the outcome over time.

Total Physical Activity. Detailed information on leisure-time physical activity was collected in 1986, 1988, 1992, 1994, 1996, 1998, and 2000 through a validated questionnaire (32). As with diet, at each time-point, the item non-responses were

imputed using the median of available data at that time-point (31). From 1986 to 2000, 56.7% to 75.5% of women responded to all items, whereas 0.1% to 15.2% only responded to one item at any time-point of assessment (see Appendix Table 2 for count of missing values). Questionnaire of physical activity evolved during follow-up. From 1992 to 2000, two items were added in the questionnaire (i.e., other vigorous activities [e.g., lawn mowing] and low-intensity exercise [e.g., yoga, stretching, or toning]). Moreover, in 1994 the items “usual pace of walking” and “flights of stairs climbed daily” were not collected. In order to ensure comparable levels of physical activities over the time we (i) did not considered the two items added from 1992 to 2000 and (ii) we imputed in 1994 the values of pace and stairs-climbing collected in 1992 (if missing too, we considered the values of 1996). Women were asked to estimate the average time per week spent during the past year for: running (≥ 6 miles/h); jogging (< 6 miles/h); bicycling (including stationary machine); racquet sports; lap-swimming; aerobic dance or use of exercise machines; and walking or hiking outdoors. There were 10 response-categories ranging from 0 minute to at least 11 hours. Participants also indicated their usual outdoor walking pace: easy (< 2 miles/h), normal (2–2.9 miles/h), brisk (3–3.9 miles/h), or very brisk (≥ 4 miles/h) and the number of flights of stairs climbed daily. For each activity, we assigned a Metabolic Equivalent of Task (MET) according to accepted standards where 1 MET is proportional to the energy expended while sitting quietly (33). MET values were 12 for running; 8 for stair-climbing; 7 for jogging, bicycling, racquet sports, and lap-swimming; 6 for aerobic dance or use of exercise machine, and for walking values varied by reported pace (i.e., from 2.5 METs [easy], to 4.5 METs [very brisk]). The energy expenditure in MET-hours per week corresponded to MET values multiplied by the time spent performing it.

Statistical analysis

Mean predicted levels of each risk factor (and 95% confidence intervals) given in Figure 3 were computed from the latent process mixed model by using a Monte Carlo approach with 2000 draws. Mean differences between groups at specific times (with 95% confidence intervals) were also computed using a Monte Carlo approach with 2000 draws (36).

We selected the optimal link function to relate the latent process to the observed measures among linear and quadratic I-splines (with 3 to 5 knots placed at the quantiles using the Akaike Information Criterion) (36).

In supplementary analysis, we explored for each factor whether potential differences in trajectories between cases and controls were confounded by the two other factors (in the 13-year time window preceding cognitive assessment that was common to all 3 risk factors of interest). We predicted individual levels of each factor at all the time points using mixed models from the primary analysis; then we adjusted the trajectory of each factor for the time-specific predicted levels of the two other factors, both as a simple effect and in interaction with the case-control status. To ensure comparability of these mutually adjusted trajectories with the trajectories of each factor obtained in the main analysis, we focused on the differences in trajectories between cases and controls, which do not depend on a specific profile of covariates. For each factor, we computed at each time point the case-control difference estimated in both approaches (i.e., analysis not adjusted versus adjusted for the two other factors) and compared them.

3.2.3.2. Tableaux supplémentaires (Web Table)

Web Table 1. Proportion of Responses to the Food Frequency Questionnaire and of Missing Items Used in the Computation of the Alternate-Mediterranean Diet Score at Each Year of Diet Assessment Among the Initial Study Population ($n=14,956$), the Nurses' Health Study, United States, 1984-1998.

Note: number of total food items ranged from 64 to 70 during 1984-1998.

	Year of Food Frequency Questionnaire				
	1984	1986	1990	1994	1998
Response, N (%)	12,236 (81.8)	11,565 (77.3)	12,655 (84.6)	13,737 (91.8)	12,173 (81.4)
Missing items (%)					
0	40.8	41.6	48.2	43.6	52.3
1	39.0	34.9	28.5	28.8	28.7
2	12.5	13.2	11.9	12.5	9.7
3	4.6	4.9	4.6	5.8	3.8
≥ 4	3.1	5.4	6.8	9.3	5.5

Web Table 2. Number of Responses to the Physical Activity Questionnaire and Proportions of Missing Items Used in the Computation of the Total Physical Activity at Each Year of Assessment Among the Initial Study Population ($n=14,956$), the Nurses' Health Study, United States, 1986-2000.

^aThe items “usual walking pace” and “flights of stairs climbed daily” were not collected in 1994.

	Year of physical activity questionnaire						
	1986 (10 items)	1988 (9 items)	1992 (9 items)	1994 (7 items ^a)	1996 (9 items)	1998 (9 items)	2000 (9 items)
Response, N (%)	12,725 (85.1)	14,553 (97.3)	13,878 (92.8)	14,075 (94.1)	13,644 (91.2)	12,605 (84.3)	118 (0.8)
Missing items (%)							
0	74.1	56.7	72.3	71.6	75.5	75.4	70.3
1	5.3	3.5	5.2	4.1	6.4	6.1	5.9
2	0.6	0.7	0.6	0.6	0.5	0.6	0.9
3	0.4	0.6	0.4	0.4	0.3	0.4	1.7
4	0.5	2.7	1.4	1.6	1.1	0.9	4.2
5	1.7	9.7	5.9	6.6	4.4	4.3	14.4
6	6.2	16.2	12.9	15.2	10.6	10.8	2.5
7	10.8	0.8	1.3		1.3	1.4	
8	0.5	9.2	0.1		0.2	0.1	
9	0.1						

3.2.3.3. Code R pour répliquer les analyses

Web Appendix 1. R Code for the Analyses of the Body Mass Index.

```
## This code applies to a dataset named NHS_bmi, which contains the longitudinal data
(one row per nurse follow-up visit) and the following variables:

# bmi: continuous body mass index
# time: retrospective time preceding the ascertainment of cognitive decline (years)
# status: 0=control, 1=case of cognitive decline
# age0: age at inclusion given in decades and centered around 51 (mean age at study
baseline)
# education: 0=registered nurse, 1=Bachelor's degree, 2=Master or doctorate
# ID: unique subject ID

R> library("lcm", "mvtnorm")

## a. ESTIMATION OF MODELS USING DIFFERENT LINK FUNCTIONS
# linear
R> m0 <- lcm(bmi ~ time + I(time^2) + status + status*time + status*I(time^2) + age0
+ age0*time + age0*I(time^2) + education + education*time + education*I(time^2),
random=~ time + I(time ^2), subject="ID", data = NHS_bmi)
# quadratic I-splines with 3 knots placed at the quantiles of the distribution
R> m1 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("3-quant-splines"),
random=~ time + I(time ^2), subject="ID", data = NHS_bmi)
# with 4 knots placed at the quantiles
R> m2 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("4-quant-splines"),
random=~ time + I(time ^2), subject="ID", data = NHS_bmi)
# with 5 knots placed at the quantiles
R> m3 <- lcm(bmi ~ time + ... + education*I(time^2), link = c("5-quant-splines"),
random=~ time + I(time ^2), subject="ID", data = NHS_bmi)

R> summary(m0)
R> summary(m1)
R> summary(m2)
R> summary(m3)
# selection of the model with the best Akaike Information Criterion: m2

## b. ASSESSMENT OF THE MODEL GOODNESS-OF-FIT
R> plot(m2)
# All subjects
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", ylab="BMI, kg/m^2")
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", ylab="BMI, kg/m^2", marg=F)
# Among groups
R> plot(m2, which="fit", var.time="time", subset=which(status==1), ylab="BMI, kg/m^2",
main="Cases")
```

```

R> plot(m2, which="fit", var.time="time", subset=which(status==0), ylab="BMI, kg/m2",
main="Controls", marg=F)

### c. WALD-TESTS
# pos: vector containing the position in m2$best of the parameters to test
# contrasts: numeric vector of same length that pos (vector of 1 by default); the
quantity to test is the dot product of pos and contrasts.

# c.1. Global tests
# overall difference in the evolution among groups (i.e., status*time = status*I(time^2)
= 0)
R> waldMult(m2, pos=c(4,5)) # P value <.0001

# c.2. Tests for differences among groups at specific times
# In the following, function corrected_P gives the corrected significance level for
multiple testing in the comparison of trajectories among groups at different periods
of time computed from the joint distribution of all the statistics. model corresponds
to the estimated model, pos corresponds to the position of the parameters to test in
model$best and tim corresponds to the predefined sequence of times.

R> corrected_P <- function(model, pos, tim)
  {V <- VarCov(model)
  matv <- V[pos, pos]
  mat <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(pos))
  for (i in 1:length(tim))
    {mat[i,] <- c(1, tim[i], tim[i]*tim[i])
    }
  rho <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(tim))
  for (j in 1:length(tim))
    {for (k in 1:length(tim))
      {rho[j,k] <- (t(mat[j,]) %*% matv %*% mat[k,])/(sqrt(t(mat[j,]) %*%
matv %*% mat[j,])*sqrt(t(mat[k,]) %*% matv %*% mat[k,]))
      }
    }
  threshold <- pnorm(-qmvnorm(p=0.95, tail='both.tails', corr=rho)$quantile)*2
  return(threshold)}

R> corrected_P(m2, pos=c(3,4,5), tim=c(-24,-22,-20,-18,-16,-14,-12,-10,-8,-6,-4,-2,0))
# The corrected significance threshold for bmi was 0.03
# Time-specific wald tests were:
# 23 years before cognition (i.e., status= 1; status*time= -23y.; status*I(time^2)= (-
23y)2)
R> waldMult(m2, pos=c(3,4,5), contrasts=c(1,-23,529)) # P value <.0001
# 21 years before cognition (i.e., status= 1; status*time= -21y; status*I(time^2)= (-
21y)2)
R> waldMult(m2, pos=c(3,4,5), contrasts=c(1,-21,441)) # P value <.0001

# d. PLOT OF PREDICTED TRAJECTORIES

```

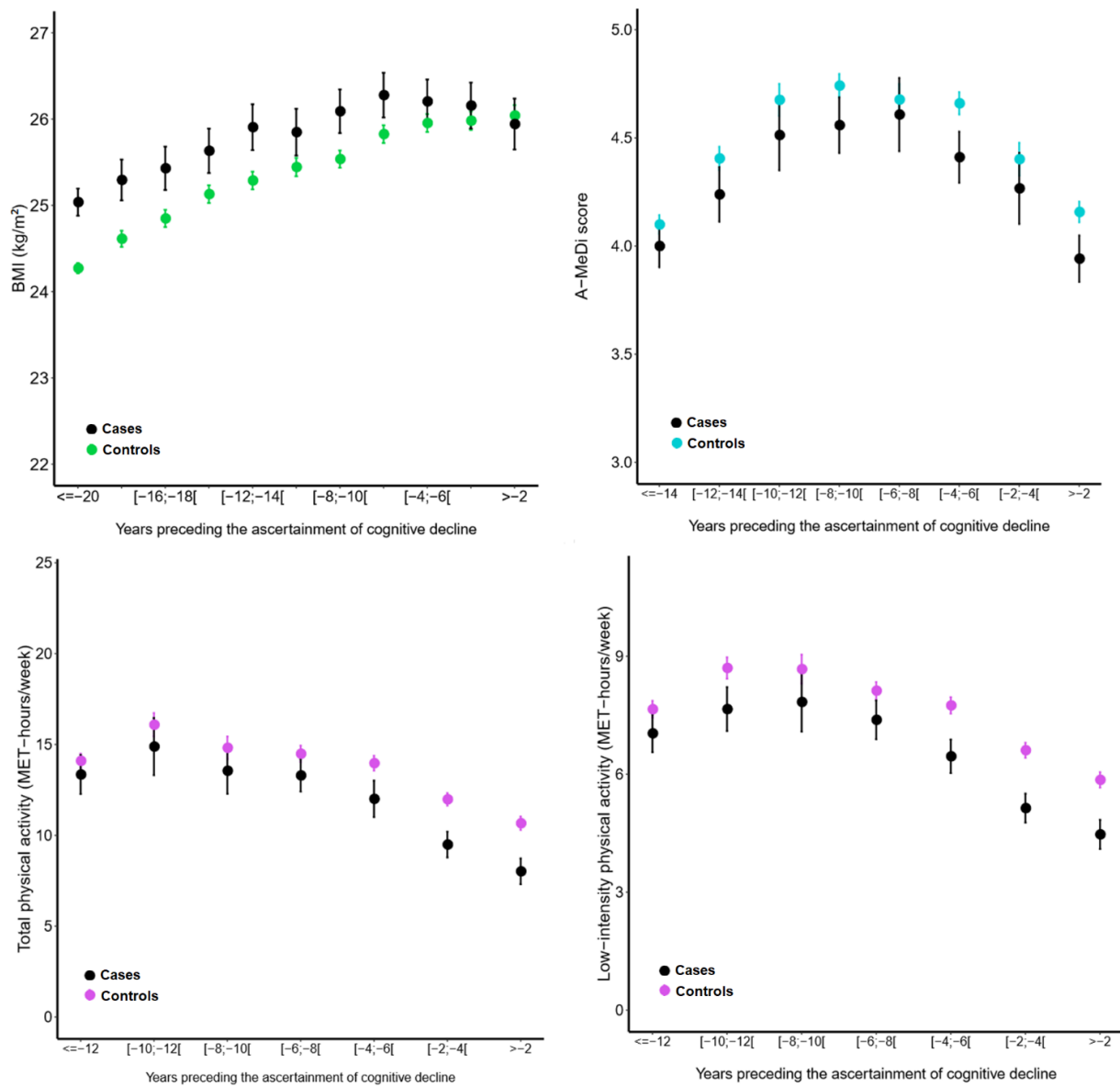
```

# The mean trajectories (with 95% pointwise confidence intervals obtained by a Monte
Carlo method with 2000 draws) were displayed for the most common profile of the study
sample (registered nurses, aged 51 years-old in 1976).
# d.1. Creation of the profile for which trajectories are to be displayed
R> datnew <- data.frame(time = seq(-23, 0, length=100))
R> datnew$age0 <- 0
R> datnew$education <- 0
# d.2. Prediction of the trajectories for controls and cases of cognitive decline
R> datnew$status <- 0
R> controls <- predictY(m2, newdata=datnew, var.time="time", draws=T)
R> datnew$status <- 1
R> cases <- predictY(m2, newdata=datnew, var.time="time", draws=T)
# d.3. Plot of the trajectories
R> plot(controls, ylim=c(22,27), lwd=c(4,1), bty="l", las=1, col=2, xlab="Years
preceding the ascertainment of cognitive decline", ylab="BMI, kg/m2", legend=NULL)
R> plot(cases, col=1, lwd=c(4, 1), add=T)

```

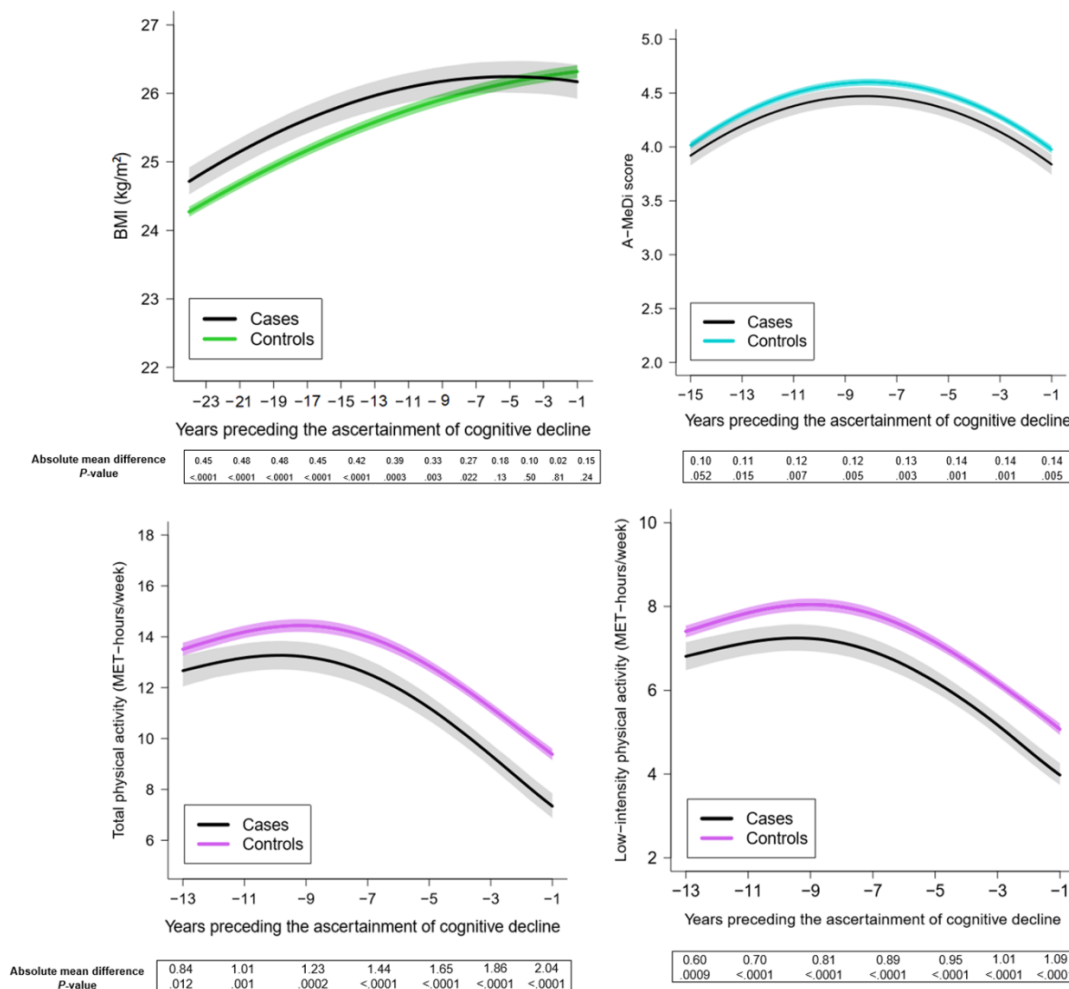
3.2.3.4. Figures supplémentaires (Web Figure)

Web Figure 1. Mean and 95% CIs of the Observed Measures of Body Mass Index (BMI), Alternate Mediterranean Diet (A-MeDi) Score and Level of Physical Activity in the Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline, ($n=1,496$) and Controls ($n=7,478$), the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.



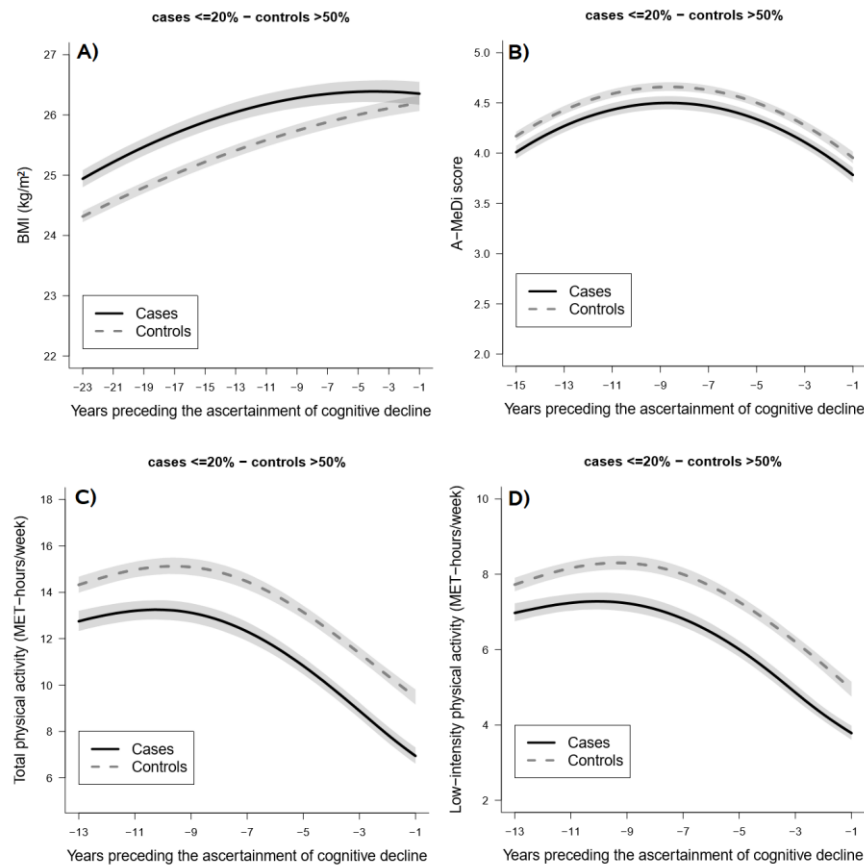
Web Figure 2. Trajectories of Body Mass Index (BMI), Alternate-Mediterranean Diet (A-MeDi) and Level of Physical Activity in the Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline, (\leq First Decile of Slope, $n=1,496$) and Controls ($>$ First Decile of Slope, $n=13,460$), the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.

Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).



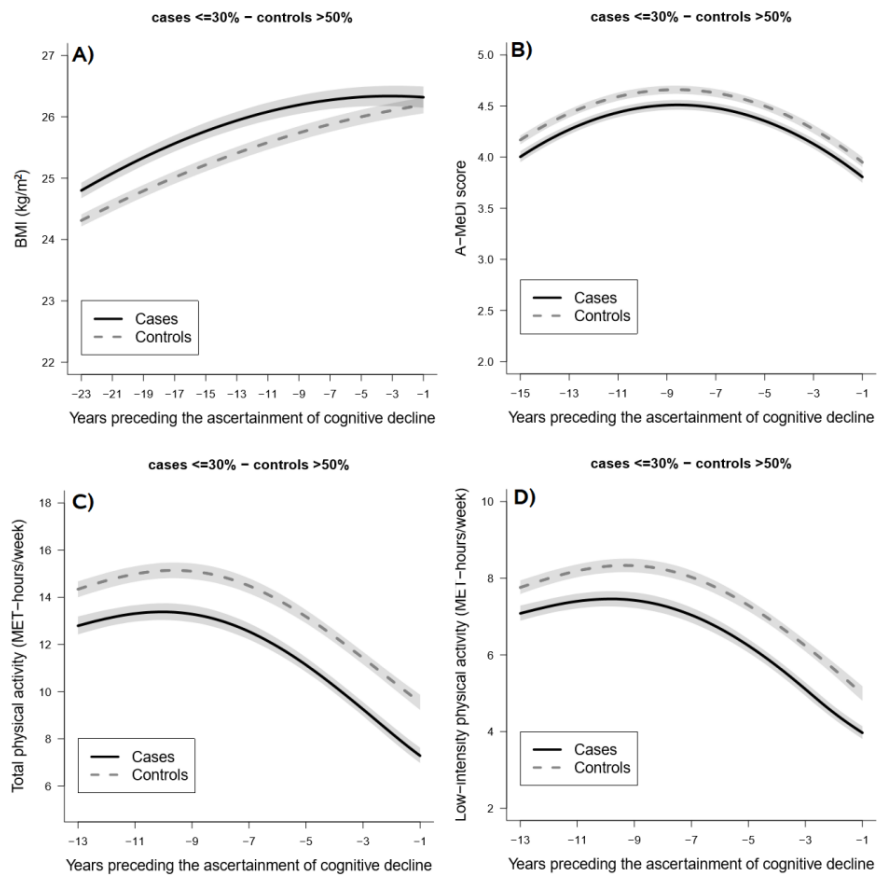
Web Figure 3. Trajectories of Body Mass Index (BMI) [Panel A], Alternate Mediterranean Diet (A-MeDi) Score [Panel B], and Total and Low-Intensity Physical Activity [Panels C And D], in the 23, 15, and 13 Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline (\leq Second Decile of Slope, $n=2,991$) and Controls ($>$ Median, $n=7,478$) in the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.

Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).



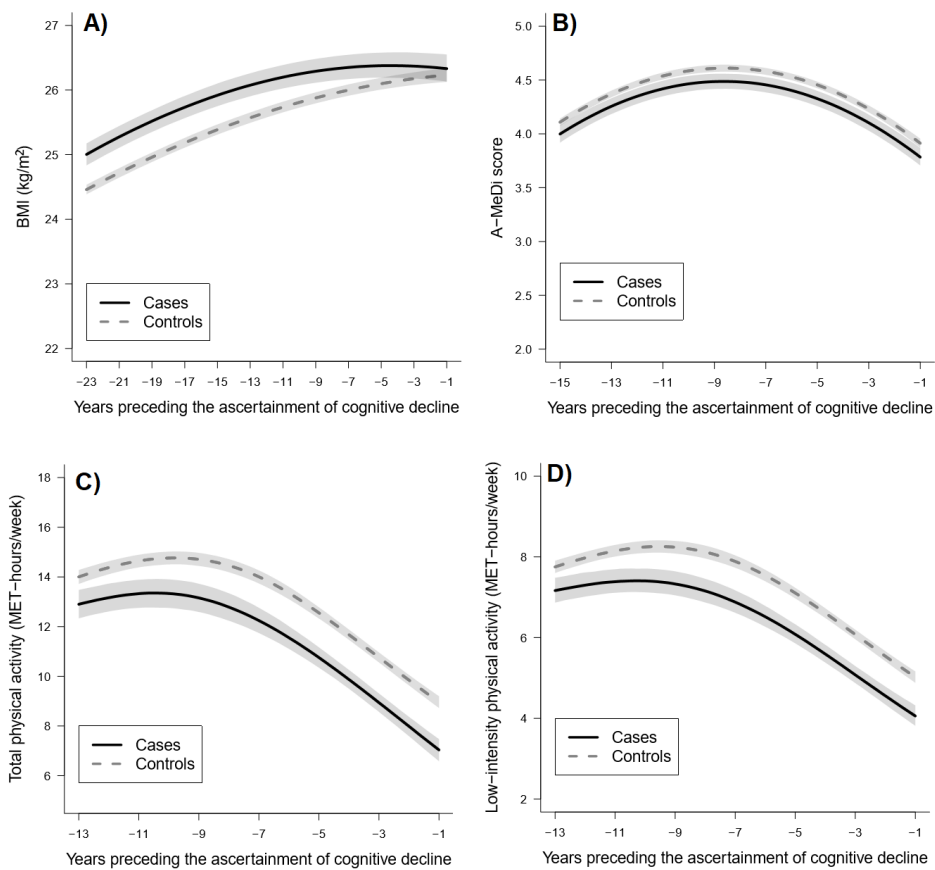
Web Figure 4. Trajectories of Body Mass Index (BMI) [Panel A], Alternate Mediterranean Diet (A-MeDi) Score [Panel B], and Total and Low-Intensity Physical Activity [Panels C And D], in the 23, 15, and 13 Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline (\leq Third Decile of Slope, $n=4,485$) and Controls ($>$ Median, $n=7,478$) in the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.

Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).

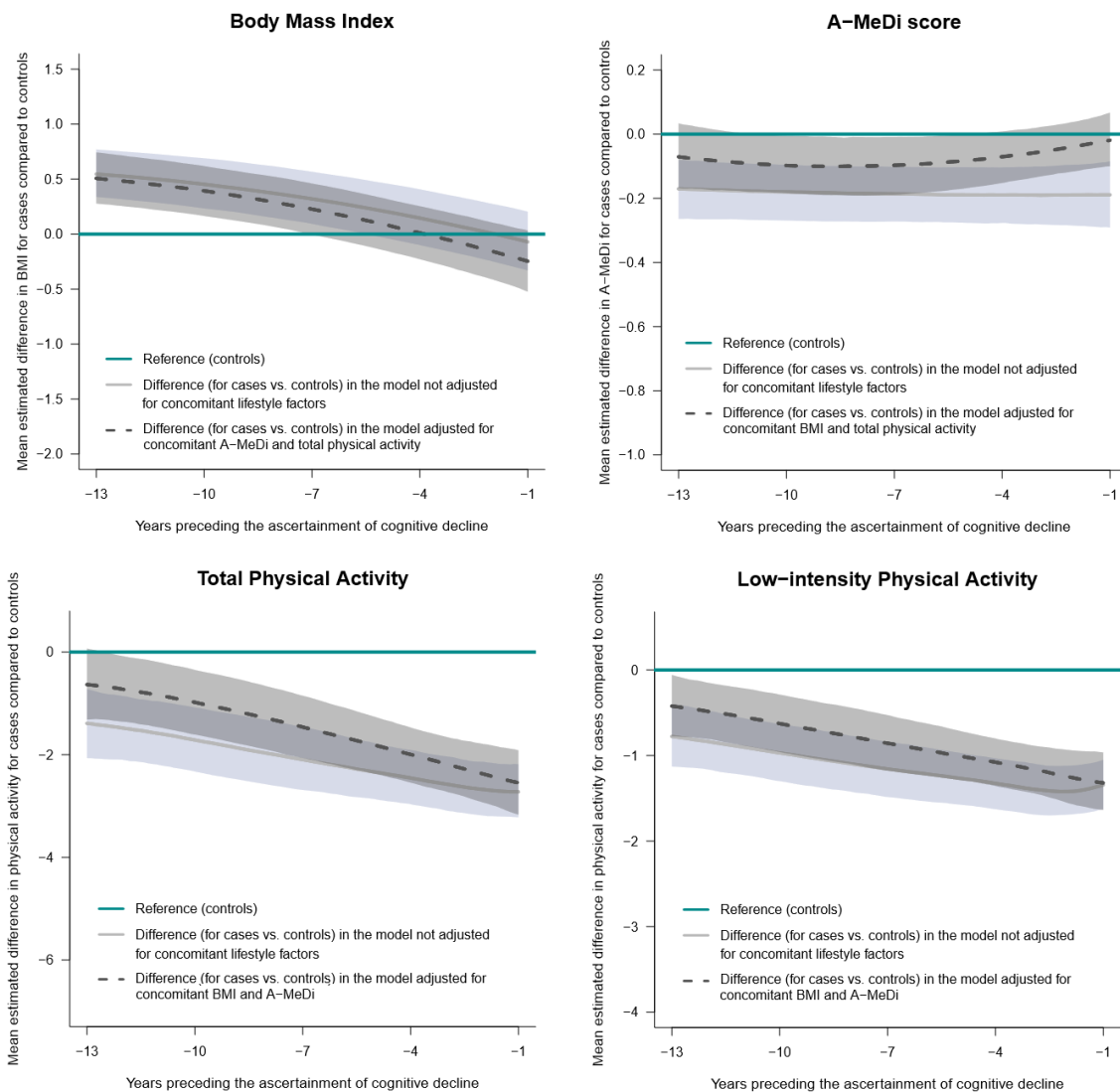


Web Figure 5. Trajectories of Body Mass Index (BMI) [Panel A], Alternate Mediterranean Diet (A-MeDi) Score [Panel B], and Total and Low-Intensity Physical Activity [Panels C And D], in the 23, 15, and 13 Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases of Cognitive Decline Defined From a Quadratic Cognitive Trajectory (n=1,923) and Controls (n=13,033) in the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.

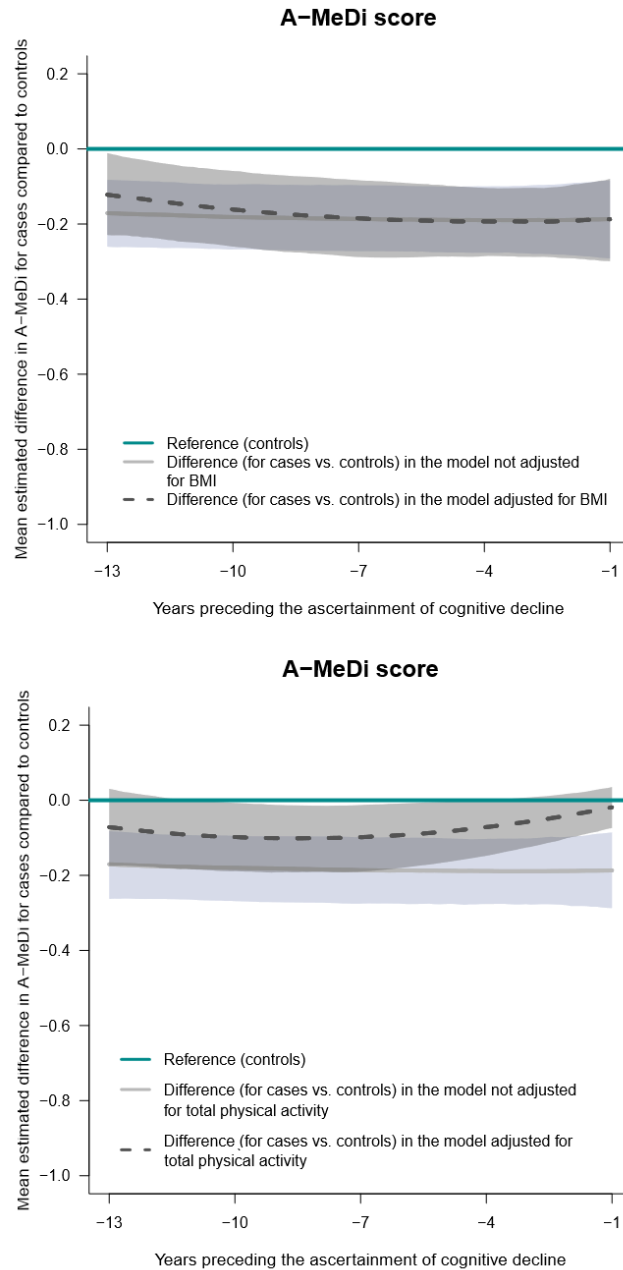
We defined cases and controls by considering a quadratic model for the cognitive change and including in the group of cases all the women who had either a linear slope or a quadratic slope of cognitive decline among the 10% worst. Controls correspond to all non-cases for simplicity. Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).



Web Figure 6. Estimated Differences in Trajectories of Body Mass Index (BMI), Alternate-Mediterranean Diet (A-Medi) Score and Level of Physical Activity between Cases ($n=1,496$) And Controls ($n=7,478$) in the 13-Year Time Window Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline From Main Models or Main Models Further Adjusted for the two Concomitant Other Factors (With Time-Specific Predicted Levels), the Nurses' Health Study, United States, 1986-2000.

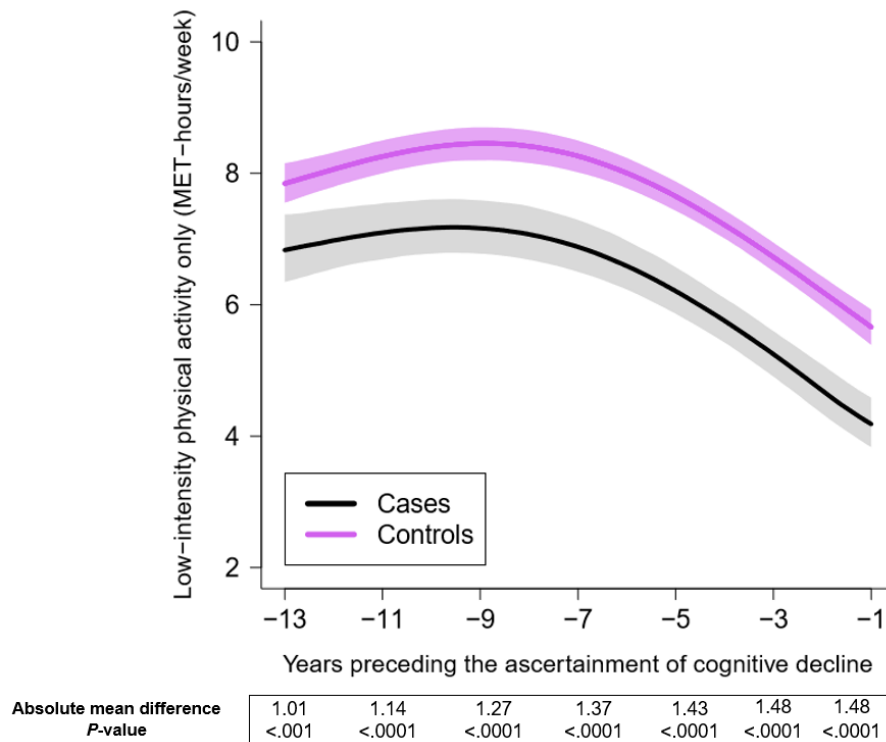


Web Figure 7. Estimated Differences in Trajectories of Alternate-Mediterranean Diet (A-MeDi) Score Between Cases ($n=1,496$) and Controls ($n=7,478$) in the 13-Year Time Window Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline From Main Models or Main Models Further Adjusted for the two Concomitant Other Factors (With Time-Specific Predicted Levels), the Nurses' Health Study, United States, 1986-2000.



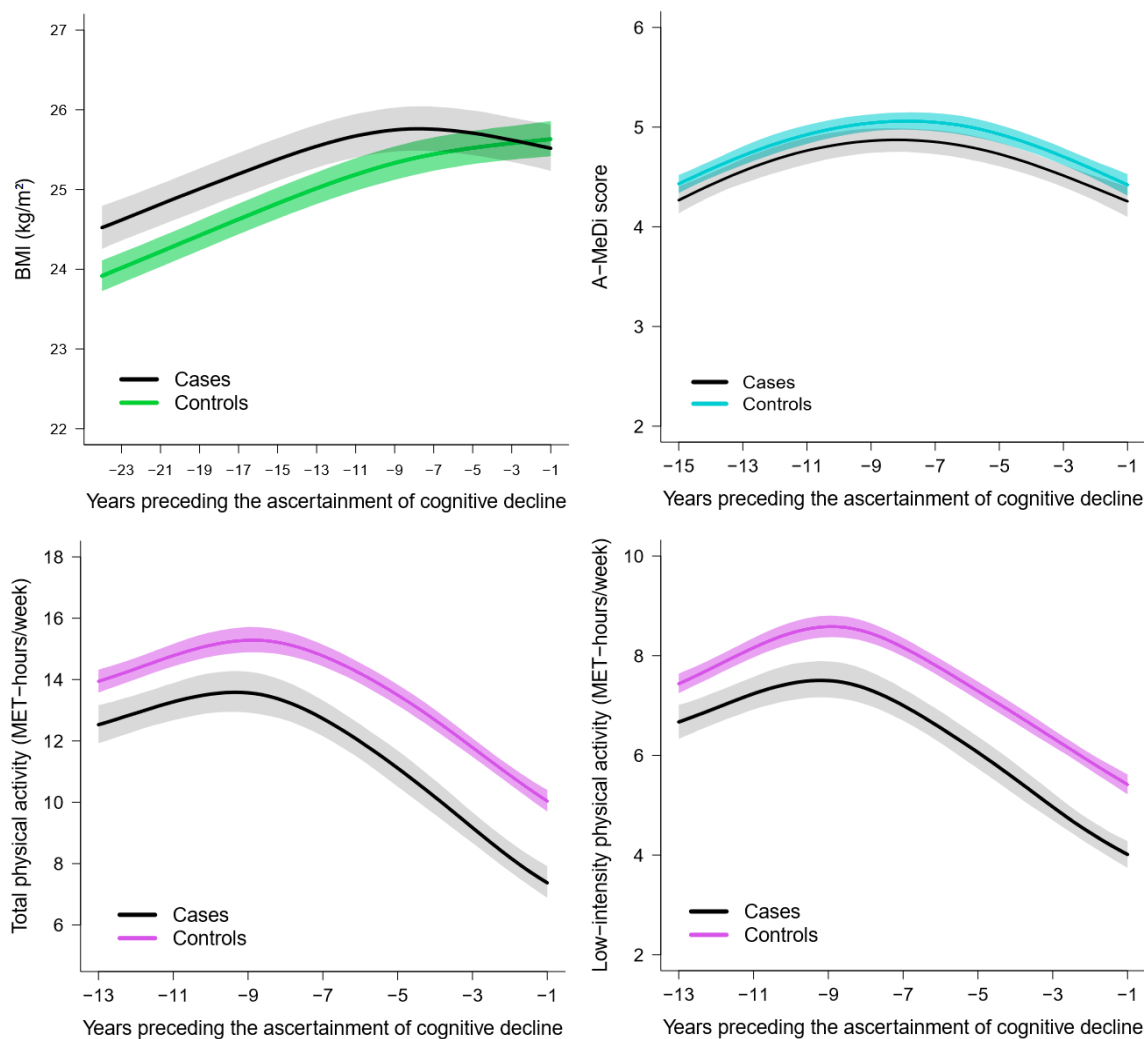
Web Figure 8. Trajectories of Low-Intensity Physical Activity in the 13-Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases ($n=1,274$) and Controls ($n=6,137$) who Reported no Physical Activities Higher Than 6 METs per Week, the Nurses' Health Study, United States, 1986-2000.

Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time²) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).



Web Figure 9. Trajectories of Body Mass Index (BMI), Alternate-Mediterranean Diet (A-MeDi) and Level of Physical Activity in the Years Preceding the Ascertainment of Cognitive Decline Among Cases ($N=1,496$) and Controls ($N=7,478$) When Modelling the Trajectories With Natural Splines, the Nurses' Health Study, United States, 1976-2000.

Mean predicted trajectories (solid lines) with 95% pointwise CIs (indicated with shading) were predicted by a latent process linear mixed model according to the years preceding cognitive decline ascertainment. The model included a quadratic function of time (time, time^2) and was adjusted for case-control status, age and educational level and their interaction with the function of time; correlated random effects were considered on both the intercept and the time function. Trajectories were plotted for the most common profile of covariates in the study sample (registered nurse, aged 51 years in 1976).



3.3. Discussion

Dans ces deux travaux épidémiologiques, l'application d'une approche cas-témoins nichée dans la cohorte couplée à l'utilisation de modèles à effets mixtes aura permis d'exploiter pour la première fois l'ensemble des données biologiques longitudinales de 3C et celles de mode de vie dans NHS, dans l'établissement de trajectoires en amont de la démence ou du déclin cognitif, respectivement. Nous confrontons ci-dessous les trajectoires d'IMC qui ont été obtenues dans ces deux cohortes avant de confronter les résultats obtenus dans la NHS à la Whitehall II, la seule cohorte qui a investigué les trajectoires d'activité physique et de nutrition depuis la quarantaine en amont du diagnostic de démence.

3.3.1. Comparaison des trajectoires d'IMC obtenues à partir de la quarantaine dans NHS (Article 2) et après 65 ans dans 3C (Article 1)

Ces travaux épidémiologiques auront permis d'étudier les trajectoires d'IMC sur plus de 30 ans de suivi, segmentées en deux périodes de vie successives : de la quarantaine à des âges plus avancés dans la NHS en lien avec le déclin cognitif ultérieur et chez la personne âgée en phase prodromale de démence dans la cohorte 3C. La NHS ne dispose malheureusement pas de données concernant le diagnostic de démence. Toutefois, le déclin cognitif est le principal symptôme de cette maladie et les deux événements sont très liés. Il semble donc pertinent de comparer les trajectoires d'IMC sur les deux fenêtres d'exposition (Figure 3.1). Qu'il s'agisse de la survenue du déficit cognitif ou de la démence, les individus qui en sont atteints à des âges avancés ont en commun de présenter des trajectoires d'adiposité qui se distinguent de celles des sujets au vieillissement cérébral « normal » avec des dynamiques observées tout à fait différentes en fonction de l'âge. De façon globale, la trajectoire des cas est caractérisée par des niveaux d'IMC plus élevés à la quarantaine, un ralentissement de la prise de poids avec l'âge et une perte de poids plus abrupte au-delà de 70 ans qui mène à des niveaux d'IMC inférieurs à ceux des témoins quelques années précédant le diagnostic. Dans 3C, une intersection entre les trajectoires a été observée 8 ans en amont du diagnostic. Cette forme globale de trajectoire et ce moment d'intersection a été

observé de façon tout à fait similaire dans la cohorte Whitehall II sur 28 ans de suivi en amont du diagnostic de démence (29). Cela appuie le fait que les facteurs de mode de vie ne sauraient être considérés autrement que par une approche d'exposition vie entière.

Par ailleurs, deux points d'inflexion sont identifiés, le premier étant observé 10 ans avant l'évaluation cognitive initiale dans la NHS (vers 60 ans), avec un ralentissement soudain de la prise de poids, le second étant situé environ 8 ans avant le diagnostic de démence dans 3C (vers 75 ans) avec une accélération dans la perte de poids. Bien évidemment, il est difficile de comparer des dynamiques d'IMC dans deux populations si différentes, l'une américaine et l'autre française. D'ailleurs, il semble que la population américaine gagne du poids en moyenne avec l'âge alors que la population française en perd. Toutefois, nous rappelons que la population américaine est plus jeune dans ces analyses, et le ralentissement de la prise de poids dans la trajectoire des cas laisse à penser qu'elle aurait probablement commencé à chuter au-delà de 70 ans si nous avions disposé de données postérieures.

Ces constatations restent visuelles car notre approche ne permet pas de tester de tels changements. En cela, une perspective de ce travail pourrait consister à estimer plus précisément le moment où les formes de courbes commencent à se distinguer mais cela demanderait des développements statistiques très spécifiques.

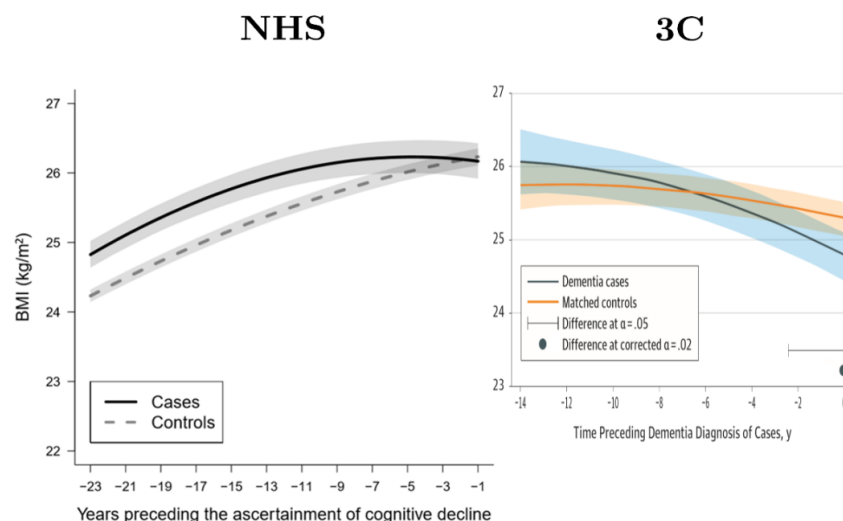


Figure 3.1. Trajectoires d'indice de masse corporelle obtenues dans la Nurses' Health Study (NHS) dans les 23 années précédant l'évaluation du déclin cognitif (panel gauche), et dans la cohorte des Trois-Cités (3C) dans les 14 années précédant le diagnostic de démence (panel droit).

3.3.2. Comparaison des trajectoires d'activité physique et de scores de qualité alimentaire obtenues à partir de la quarantaine dans la NHS et la Whitehall II

A ce jour et à notre connaissance, la Whitehall II est la seule cohorte à avoir investigué les trajectoires d'activité physique et d'un score de qualité alimentaire, l'Alternate Healthy Eating Index, depuis la quarantaine en amont du diagnostic de démence (36,362). Cette cohorte est menée en Angleterre et comprend 10 308 participants (hommes et femmes) âgés entre 35 et 55 ans à l'inclusion en 1985-1988. Des évaluations cliniques incluant des tests psychométriques ont été réalisées tous les cinq ans et la cognition a été évaluée à partir de 1997-1999. L'information sur le diagnostic de démence a été récupérée à partir de trois registres nationaux. Sept questionnaires sur l'activité physique ont été collectés au cours des 28 ans de suivi et ont évolué au cours du temps : les trois premiers renseignaient la fréquence et la durée de participation à des activités physique (faible, modéré, intense) et les quatre derniers correspondaient au questionnaire Minnesota d'activité physique (363), qui inclut 20 items sur la fréquence et la durée de plusieurs activités. Pour le premier questionnaire, nous ne savons pas combien d'items étaient renseignés. Concernant les habitudes alimentaires, elles ont été évaluées à trois reprises à partir de 1991-1993 et jusqu'en 2002-2004 à l'aide de fréquentiels de consommations alimentaires informatisés inspirés du fréquentiel de la NHS et adaptés à la culture anglaise en incluant des composantes alimentaires du pays (364).

3.3.2.1. Activité physique

Les trajectoires d'activité physique totale et de basse intensité ont été obtenues avec une approche similaire à la nôtre en appliquant un échantillon cas-témoin (en analyse secondaire) et en modélisant les trajectoires par modèles linéaires à effets mixtes, avec une fonction quadratique du temps. Malgré toutes ces similitudes (cohorte, taille d'échantillon, approche méthodologique), hormis la nature de l'évènement (déclin cognitif dans la NHS versus démence dans Whitehall II), nous n'avons pas retrouvé les mêmes résultats dans la NHS, en particulier en milieu de vie (Figure 3.2).

En fin de vie, une diminution rapide de l'activité physique a été retrouvée chez les cas dans les deux cohortes à partir de -10 ans environs. Toutefois, en milieu de vie, la Whitehall II n'a pas trouvé de différence de trajectoires entre les cas de démence et les témoins de -28 à -10 ans en amont du diagnostic des cas. Ainsi, les auteurs concluaient que les résultats n'étaient pas en faveur d'une relation causale entre l'activité physique et la survenue de démence. Au contraire, dans la NHS, les différences étaient présentes tout au long du suivi, jusqu'à -13 ans en amont de l'évaluation du déclin cognitif ; suggérant au contraire une relation causale entre le niveau d'activité physique vers la quarantaine, et un moindre déclin cognitif aux âges plus avancés.

Ces différences pourraient être expliquées par plusieurs choses. Premièrement, le recul dans la NHS pourrait ne pas être suffisant pour éviter l'effet de causalité inverse, jusqu'à -13 ans avant l'évaluation cognitive. Cependant, le début estimé de la diminution significative d'activité physique chez les cas par rapport aux témoins était aux alentours de -7 ans dans la Whitehall II (à -13 ans, il n'y avait pas de différence significative entre cas et témoins). Deuxièmement, le diagnostic de démence sur registre utilisé dans la Whitehall II détient certaines limites : contrairement au diagnostic systématique, il est souvent empreint de biais de sélection. Il n'est pas impossible que des déments (notamment les formes plus légères, qui ne sont pas diagnostiquées et recensées dans les registres) se soient finalement retrouvés dans le groupe des témoins, ce qui aurait potentiellement pour effet de sous-estimer les associations. Enfin, le changement séquentiel de questionnaire d'activité physique dans la Whitehall II, qui n'a pas été traité dans l'analyse statistique, pourrait potentiellement avoir une incidence sur les trajectoires moyennes estimées. Nous verrons d'ailleurs dans le Chapitre 4 comment appréhender cette question de changement séquentiel d'outil de mesure dans un autre contexte.

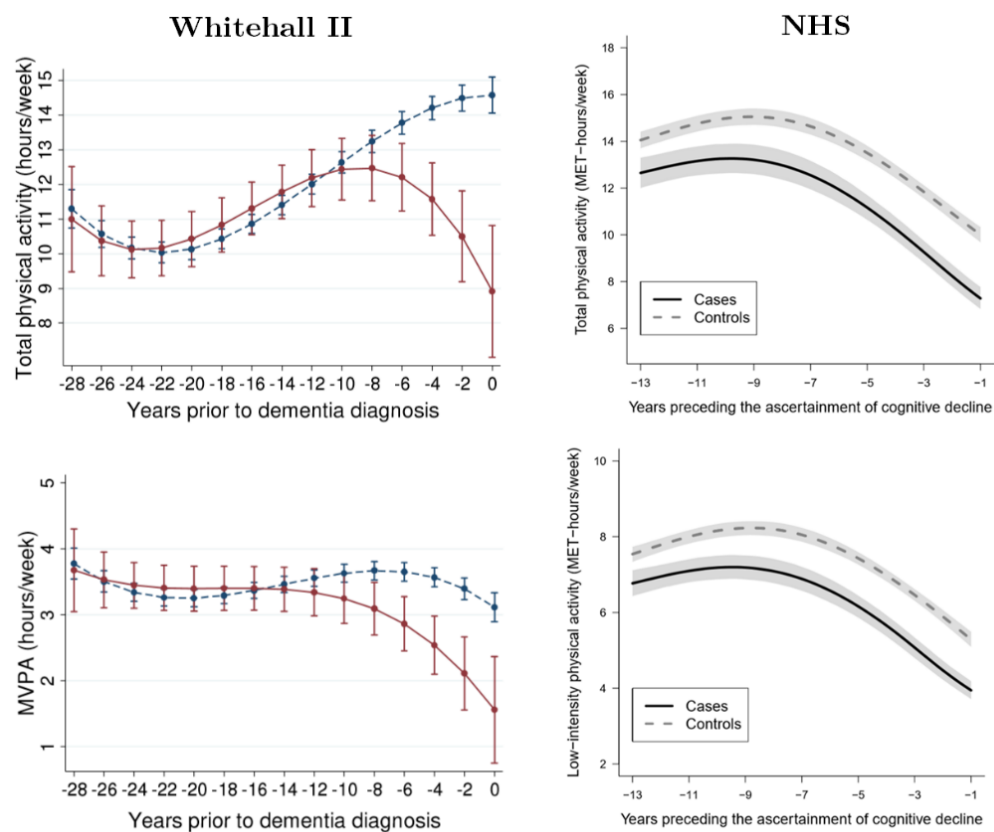


Figure 3.2. Trajectoires d'activité physique totale et de basse intensité en Metabolic Equivalent of Task (MET) par heure et par semaine obtenues dans la Whitehall II dans les 28 années précédant le diagnostic de démence (panel gauche) et dans la NHS dans les 13 ans précédant l'évaluation initiale du déclin cognitif (panel droit), en appliquant une approche cas-témoin nichée dans la cohorte. MVPA; Moderate-to-vigorous physical activity. Trajectoires de la Whitehall II tirées de Sabia S et coll. *British Medical Journal* 2017 (36).

3.3.2.2. Score de régime alimentaire d'adhérence à l'A-HEI et l'A-MEDI

Dans la Whitehall II, les trajectoires du score d'adhérence à l'AHEI-2010 (score allant de 0 à 110 points [adhérence parfaite]) ont été représentées sur 12 ans de suivi à l'aide de modèles linéaires mixtes, entre la première et la dernière évaluation de l'alimentation (1991-1993 à 2002-2004), chez les cas incidents de démences et les sujets non-déments au-delà de la dernière mesure AHEI (Figure 3.3). Là encore, nos résultats sont très différents. La Whitehall II ne trouve aucune différence de trajectoire tout au long du suivi, tandis que nous trouvons dans la NHS une trajectoire de score A-MeDi supérieure chez les témoins par rapport aux cas tout au long du suivi, avec un écart stable dans le temps. Ces différences

pourraient possiblement s'expliquer par les différences de population (échantillon britannique avec une majorité d'hommes, contre échantillon américain exclusivement féminin) ou d'outil de mesure de l'exposition (les scores MeDi et AHEI ne mesurant pas tout à fait la même chose).

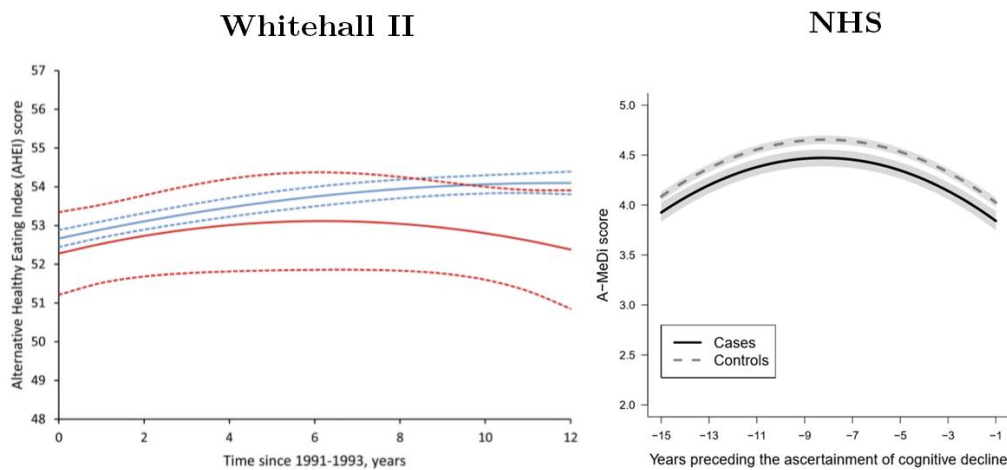


Figure 3.3. Trajectoires de scores d'adhérence au régime Alternante Healthy Eating Index (AHEI) dans la Whitehall II au cours des 12 ans d'évaluation de l'alimentation chez des sujets devenus déments au-delà de la dernière mesure AHEI (panel gauche) et du régime alternatif du régime Méditerranéen (A-MeDi) dans la NHS dans les 13 ans précédant l'évaluation initiale du déclin cognitif (panel droit). Trajectoires de la Whitehall II tirées de Akbaraly TN et coll. *JAMA* 2019 (362).

Au total, comparées aux trajectoires réalisées dans la Whitehall II, les trajectoires issues de nos travaux épidémiologiques sont concordantes en ce qui concerne l'IMC, mais pas l'activité physique ni l'adhérence à un régime alimentaire sain. D'autres études menées dans d'autres cohortes sont attendues pour pouvoir confirmer ou infirmer nos résultats.

3.4. Conclusion

Si ces résultats sont confirmés dans d'autres études observationnelles prospectives avec un long suivi mais aussi par des études d'intervention, il serait pertinent de recommander

l'adhérence à une alimentation de type Méditerranéenne et à une pratique régulière d'activité physique dès la quarantaine pour retarder le déclin cognitif lié à l'âge. En effet, adopter un régime alimentaire sain et une activité physique d'intensité modérée est accessible à une grande majorité d'individus et ne fait appel ni à des restrictions alimentaires, ni à des efforts physiques particuliers : la marche régulière à elle seule, à hauteur de 30 minutes par jour, présenterait des effets bénéfiques sur les maladies chroniques liées à l'âge (dont la démence fait partie) (365). Ces résultats mettent également en évidence le besoin de contrôler précocement le surpoids et l'obésité afin de limiter ou retarder l'apparition de troubles cognitifs et de la démence.

Par ailleurs, nos résultats dans la cohorte 3C suggèrent une importance majeure à monitorer précocement la glycémie, qui semble associée au risque de démence, même à des niveaux moyens inférieurs aux seuils du diabète. L'impact d'une prise en charge très précoce d'une hyperglycémie infraclinique sur le vieillissement cognitif reste à objectiver dans une étude clinique. Par contre, pour la tension artérielle, alors que les hypothèses avancées dans la littérature sont semblables à celles posées pour l'IMC (c.-à-d., niveaux élevés délétères en milieu de vie puis déclin progressif aux âges avancés, notamment pour les déments prodromaux), nos résultats ne sont pas en faveur d'une association bidirectionnelle au cours du temps. En effet, nous avons seulement observé que les cas de démence avaient une tension plus basse tout au long du suivi, avec des différences significatives apparaissant seulement quelques années en amont du diagnostic. Toutefois, il se pourrait que l'impact de la maladie sur les niveaux de tension artérielle soit plus précoce que celui de l'IMC et qu'il faille un recul encore plus important (>14 ans) pour détecter un point d'intersection entre la trajectoire des cas et celle des témoins. En effet, les autres travaux épidémiologiques observationnels suggèrent que l'hypertension en milieu de vie est associée à un risque augmenté de démence. Dans la Whitehall II par exemple, une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg (un seuil inférieur au seuil clinique usuel pour définir l'hypertension artérielle) à l'âge de 50 ans, mais pas à 60 ou 70 ans, était associé à un risque accru de démence (160). Nous n'avons pas pu étudier dans 3C une période de vie antérieure à 65 ans.

Au total, ces premiers résultats mettent en exergue que les modèles d'étude sur le vieillissement cérébral et la démence dont le processus débute de nombreuses années, voire des décennies, avant que la maladie ne se manifeste doivent valoriser des études au long cours avec des mesures répétées de leur dynamique.

Chapitre 4

Traitement du changement séquentiel des outils de mesure dans les cohortes : application aux habitudes alimentaires collectées par fréquentiels alimentaires dans 3C

Sommaire

4.1. Résumé de l'Article 3 : « Modélisation des trajectoires de facteurs de risque lorsque les outils de mesure évoluent séquentiellement au cours du suivi dans les cohortes : application aux habitudes alimentaires dans la démence prodromique »	239
4.2. Article	241
4.3. Compléments d'informations de l'article	253
4.4. Résultats complémentaires	262
4.5. Eléments complémentaires de discussion	266
4.6. Conclusion	269

Ce chapitre présente une approche statistique permettant d'étudier des trajectoires de facteurs de risque lorsque les outils de mesure changent de façon séquentielle au cours du temps dans les cohortes. Ce travail a été réalisé à partir des données répétées recueillies dans la cohorte 3C, dans laquelle les fréquentiels alimentaires ont évolué au cours du suivi. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans l'*American Journal of Epidemiology* en 2018. Il s'agit du premier travail de thèse, mais pour une question de cohérence nous avons jugé pertinent de le présenter dans la continuité des travaux épidémiologiques sur les trajectoires qui appliquent des modèles mixtes classiques.

4.1. Résumé de l'Article 3

« Modélisation des trajectoires de facteurs de risque lorsque les outils de mesure évoluent séquentiellement au cours du suivi dans les cohortes : application aux habitudes alimentaires dans la démence prodromique »

Wagner M, Dartigues JF, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. *American Journal of Epidemiology*. 2018;187(4):845-54.

La modélisation des trajectoires des facteurs de risque est essentielle à la compréhension de l'histoire naturelle des maladies et nécessite l'application de modèles adaptés au caractère répété des données, comme ceux issus de la théorie des modèles mixtes. Or, le modèle mixte standard s'applique uniquement lorsque les mesures répétées au cours du temps ont été collectées de façon identique au cours du suivi. Pourtant, dans les cohortes il n'est pas rare que les outils de mesure évoluent au cours du temps suite à l'émergence de nouvelles hypothèses ou pour réduire le temps de passation des questionnaires qui mobilisent souvent les participants pour plusieurs heures. Ainsi, l'échelle de mesure n'étant plus identique à chaque suivi, la modélisation longitudinale directe est exclue. L'objectif de cette étude

consistait donc à proposer une approche qui peut être utilisée pour analyser les données répétées de facteurs de risque lorsque leurs outils de mesure changent séquentiellement pendant le suivi dans les cohortes.

Dans la cohorte 3C, les apports alimentaires ont été mesurés à partir de la première visite de suivi à 2 ans à l'aide de fréquentiels de consommation alimentaire (FFQs) qui ont ensuite évolué progressivement au cours du temps. Pour traiter le changement séquentiel de ces FFQs, nous avons proposé une approche à processus latent qui se focalise sur le niveau d'apport alimentaire sous-jacent à l'ensemble des questionnaires. Cinq familles d'aliments ont été retenues (poisson, viande, fruits, légumes et aliments riches en glucides complexes) au regard de leur intérêt en relation avec la démence. Pour chaque famille d'aliment, il a été nécessaire d'identifier les fréquentiels qui différaient au cours du suivi et de considérer chacun comme un outil de mesure distinct de la même quantité sous-jacente, la consommation alimentaire de cette famille d'aliment. Au total, ces familles d'aliments présentaient deux ou trois sous-FFQs. Les quantités sous-jacentes, définies par des processus latents, ont été analysées en fonction du temps et de variables explicatives par des modèles linéaires mixtes.

Les trajectoires des apports alimentaires moyens sous-jacents ont été décrites en phase prodromale de démence, au cours des 10 années précédant le diagnostic de cas en comparaison avec celles de témoins, au moyen d'un échantillon cas-témoin niché dans la cohorte 3C-Bordeaux (1999-2012). Cet échantillon comprenait 205 cas et 410 témoins appariés selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le nombre de fréquentiels répétés. Les résultats ne montraient aucune différence de trajectoires 10 ans en amont du diagnostic. Cependant, à l'approche du diagnostic, une diminution de la consommation de poisson, de fruits et de légumes était observée chez les cas, menant à des niveaux d'apports significativement plus faibles comparés aux témoins. Nous avons interprété ces résultats comme reflétant potentiellement une relation de causalité inverse, selon laquelle le processus démentiel vient modifier insidieusement les facteurs de risque au cours de la phase pré-symptomatique.

Notre approche à processus latent constitue un moyen efficace de traiter le changement séquentiel d'outils de mesure au cours du temps pour la modélisation de trajectoires de facteurs de risque. Couplée à une approche cas-témoin nichée dans la cohorte pour contraster les trajectoires, cette approche permet également de mieux comprendre les relations dynamiques entre les facteurs de risque et la survenue de la maladie.

4.2. Article

**Modeling Risk Factor Trajectories when Measurement Tools Change Sequentially
During Follow-Up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal
Dementia**

Maude Wagner, Jean-François Dartigues, Cécilia Samieri*, and Cécile Proust-Lima*

* These authors contributed equally to this work.

Correspondence to Maude Wagner, Inserm U1219, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie
et de Développement, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France
(e-mail: maud.wagner@u-bordeaux.fr)

Phone: 0033 5 57 57 13 93 Fax: 0033 5 57 57 14 86

Running head: Trajectories With Sequential Change of Tools

Abbreviations: 3C, Three-City Study; FFQ, food frequency questionnaire; LPM, latent process
model.

Abstract

Modeling risk factor trajectories is critical to understanding the natural history of diseases, yet the measurement tools used to assess risk factors often evolve during follow-up in cohorts, and such change prevents longitudinal analyses using standard models. We addressed this issue with a latent process model. Trajectories of average intakes of 5 food families (fish, meat, fruits, vegetables, carbohydrate-rich foods) were described in prodromal dementia during the 10 years prior to diagnosis of cases and compared with those of controls, using a case-control sample nested within the Three-City Study, Bordeaux, France (1999-2012). Food intakes were measured by 2 to 3 different subquestionnaires across 5 repeated food frequency questionnaires. The sample comprised 205 incident cases and 410 controls matched for age, sex, education, and number of repeated food frequency questionnaires. Intakes of fish, fruits and vegetables decreased at the approach of diagnosis among cases, suggesting reverse causation. This study demonstrated that the latent process model approach constitutes a powerful framework for modeling risk factor trajectories, even when measurement tools change sequentially over time. Coupled with a case-control approach to contrast trajectories in prodromal disease versus healthy status, it can help us to understand the dynamic, causal relationships between risk factors and diseases.

Keywords: dementia; epidemiologic methods; latent variable models; longitudinal studies; nonlinear dynamics; nutrition; risk reduction behavior.

Chronic diseases may result from a complex interplay between genetic predisposition and cumulative exposures to environmental risk factors over the life course (1). Understanding long-term risk-factor trajectories has thus become key to improving the estimation of disease risk in epidemiological studies. However, modeling risk factor trajectories has often been limited by methodological difficulties – in particular, the fact that the tools used to measure them in cohort studies often change during the follow-up. While the key quantity of interest remains the same, the nature of the observations changes, and this modification prevents any formal longitudinal analysis using standard approaches (2). Such change may affect different types of markers and/or risk factors, and it has various causes. It can be due to an enrichment of questionnaires with new research hypotheses (e.g., introduction of novel cognitive tests in a cognitive battery or additional foods in a food frequency questionnaire [FFQ]), or a simplification of questionnaires to reduce response burden for cohort participants; other frequent reasons include technological developments (e.g., introduction of a new machine with better resolution for imaging) or the emergence of new analytical methods (e.g., mass spectrometry for biological factors).

The longitudinal analysis of risk factors in the presence of a change in the measurement tools can be handled by latent variable models or their dynamic extension, latent process models (LPMs). These methods focus on the key quantity of interest, which is not directly observed, rather than on a type of observations of this quantity. As such, these methods can include observations from different measurement tools, provided the tools measure the same quantity of interest (e.g., fish intake estimated from both a food frequency questionnaire and a 24-hour dietary recall). Latent variable models (3) and LPMs (4, 5) have already been applied to trajectories of cognitive performances in older persons when the cognitive battery differed from one visit to another. However, the change in the battery of cognitive tests was intermittent (1 missing test at some visits), while the change in measurement tools may be definitive in

situations described above. In that case, the sequentiality of the change of measurement tools over time must be carefully handled to prevent any confusion with the change (over time) of the underlying quantity of interest.

In the present study, we examined how LPMs can be used to analyze change over time in risk factors when their measurement tools sequentially change during cohort follow-up. We applied our approach to diet trajectories in prodromal dementia, a good model for chronic diseases with a long preclinical phase likely modulated by long-term environmental exposures, including diet (6). We used prospective data collected over more than a decade from a large population-based cohort of older persons, the Three-City Study (3C). Our aim was to describe trajectories of dietary intakes in the prediagnostic phase of dementia and to formally compare these trajectories with those of individuals who did not develop dementia. To allow easy and quantitative comparison of both groups, we adopted a case-control approach. We described trajectories of intake of 5 broad food categories hypothesized to influence dementia risk (fish, meat, fruits, vegetables, and carbohydrate-rich foods) in the 10 years preceding diagnosis among participants with incident dementia, and we compared these trajectories with those observed among matched controls who were free of dementia.

MATERIALS AND METHODS

Population

3C is an ongoing prospective study on dementia that started in 1999-2000 in 3 French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier), including non-institutionalized individuals aged 65 years or older, and randomly recruited from electoral rolls (7). All participants signed an informed

consent, and the study protocol was approved by the committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre of Paris, France.

After inclusion, 5 follow-up visits were performed at 2, 4, 7, 10, and 12 years (hereafter labeled T₂, T₄, T₇, T₁₀, T₁₂). At each visit, a battery of neuropsychological tests was performed during in-person interviews conducted by trained psychologists, and incident cases of dementia were recorded. Ascertainment of incident dementia was based on a 3-step procedure, including validation by an independent expert committee of neurologists to obtain a consensus on diagnosis and etiology (7).

The present study is based on the Bordeaux 3C sample ($n=2,104$), the only cohort center where a comprehensive dietary survey including FFQs, was conducted at T₂. Modified versions of the FFQ were subsequently administered at each follow-up visit. In this study, T₂ is the study baseline.

Nested case-control sample

We built a case-control sample (2 controls per case) nested within the Bordeaux 3C cohort. Among the 1,730 participants of Bordeaux 3C seen at T₂, we excluded 75 individuals diagnosed with dementia at inclusion ($n=43$) or at T₂ ($n=32$), 223 individuals without information beyond T₂, and 7 individuals for whom at least 2 consecutive follow-up visits were missed before a positive dementia diagnosis. Among the 1,425 remaining participants, 212 were diagnosed with dementia between T₄ and T₁₂. For each case, 2 control subjects were individually matched by random sampling with replacement (as recommended for nested-case control studies (8–11)); but with replacement not allowed within the same diagnostic visit). To be selected as a control, a participant had to meet these criteria: 1) at risk of dementia at the diagnosis-visit date of the case (9,12); 2) of similar age (within 3 years), educational level (lower than high school versus

high school or higher), and sex; and 3) with a similar number of FFQ replies (number of replies within 1) up to the matching diagnostic visit. Among the 212 incident cases, 205 were successfully matched, leading to a total case-control sample of 615 individuals.

Assessment of dietary habits

Repeated FFQs. Dietary habits were assessed from T₂ to T₁₂ using 5 repeated FFQs. At T₂ – the visit with the most comprehensive dietary survey – the frequency of consumption of 45 categories of foods and beverages at 3 main meals and/or 3 between-meal snacks was recorded in 11 levels (never or less than once a month, once a month, twice a month, 3 times a month, and 7 levels for 1-7 times a week), including a total number of 148 food items. At subsequent follow-up visits, FFQs were less detailed. At T₄ and T₇, the FFQs had the same general form as at T₂, but recorded a more limited number of food items (42 items at T₄, 49 items at T₇). At T₁₀ and T₁₂, meal occasions were not detailed and frequency of consumption of 11 food items was recorded in 6 classes (never, less than once a week, about once a week, 2 to 3 times a week, 4 to 6 times a week, and once a day or more – with number of servings per day manually specifiable).

For each food item (detailed in Web Table 1, available at <https://academic.oup.com/aje>), intake frequencies were recoded as average number of weekly servings. At each follow-up visit, average intake of each food family (fish, meat, fruits, vegetables, and carbohydrate-rich foods) was then obtained by summing the average number of weekly servings of all corresponding items.

Sequential structure of diet measurement tool. Because of the variations in the structure of repeated FFQs during follow-up, intakes of each family were assessed through different

combinations of food items across visits – such visit-specific combinations are referred to here as subquestionnaires. Table 1 summarizes the K different subquestionnaires available for each food family across the repeated FFQs (FFQ₁ to FFQ₅), and Figure 1 gives an illustration of our method for computation of vegetable intake. For the example of vegetables (V), intakes were assessed through $K=3$ subquestionnaires during the follow-up: V₁ including 8 items at T₂ and T₄, V₂ including 10 items at T₇, and V₃ including a single item at T₁₀ and T₁₂ (Figure 1). Furthermore, by construction, the range of weekly servings depended on the subquestionnaire. For example, the upper value for vegetable intake was 42 weekly servings with V₁ and 28 weekly servings with V₃. Hence, for a similar latent consumption of a food family, different subquestionnaires provided different observed levels of consumption, thus preventing any direct comparison between visits.

Statistical approach

Latent process modeling. We used LPM to analyze trajectories of risk factors when their measurement tools evolved sequentially during follow-up. The latent process mixed model for multivariate longitudinal outcomes (4, 13) relies on a latent process, which represents the unmeasured common factor underlying the observed individual responses obtained through K different tools across consecutive visits. In Web Figure 1, the latent process (noted λ) trajectory is described in a linear mixed model (equation [1] in the Web Figure 1) according to time, covariates (main grouping of interest C and potential confounding factor(s) X), and their interactions. The correlation between the repeated measurements of each individual is captured by correlated random effects. Differences between groups can be tested both at study baseline and globally during the entire trajectory using standard Wald-tests (applied to parameter β_1 and vector of parameters γ_2 , respectively, in equation [1]). In addition, Wald-tests can be applied at

pre-specified time points (with appropriate correction for multiple testing (14)) to test differences at key stages of the trajectories (equation [1*]).

The latent process was linked to the repeated individual observations of the K measurement tools using tool-specific parameterized link functions (equation [2], Web Figure 1). Formally, each observation, normalized by the link function, is a noisy measure of the underlying latent process. LPM can be fitted with R package `lcmm`, function `multlcmm` (15).

Time scale issue. When measurement tools evolve with time in cohort studies, describing trajectories of risk factors over a time scale that is too close to (and partly confounded with) the time in the cohort may induce a bias in the estimated trajectory. Indeed, the presence of changes in the type of observations according to a time close to the time scale used to model the latent process trajectory raises a confounding issue between the shape of this trajectory over time and the relationship between the latent process and the observations. This may be prevented by using a 2-step approach: first a metric partly disconnected with the time driving the sequential changes of measurement tools is used to assess the relationships between the observations and the latent process of interest; age in our application. Then the trajectory of the latent process is estimated according to the time scale of interest by using the estimated relationships obtained in step 1.

Application to nutritional trajectories in prodromal dementia

We applied our methodology to analyze trajectories of intakes of 5 food families. We defined five latent processes (A_{Fi} , A_M , A_{Fr} , A_V , and A_C for Fish, Meat, Fruits, Vegetables and Carbohydrate-rich foods, respectively), each representing the latent nutritional quantity underlying its intake measures assessed with 2 to 3 different subquestionnaires across visits (Table 1). Because food families were studied separately, correlation between the 5 latent

processes was not considered. To compare nutritional trajectories between cases and controls in the prodromal phase of dementia, trajectories had to be defined retrospectively from the diagnosis visit (year 0), and thus the time scale was the retrospective time since diagnosis. Covariates included case-control status as grouping indicator C ; matching variables age, sex, and education level (as confounding factors X (16)); and their interaction with the functions of time. The link functions that related the latent nutritional process to its observed responses were selected among quadratic I-splines with 3 to 5 knots, and linear and threshold link functions when appropriate. The optimal link function was selected using the Akaike information criterion.

Although different from the time since entry into the cohort, the use of retrospective time since diagnostic visit may not prevent confusion between the sequential changes of the FFQs during follow-up and the shape of the nutritional trajectories; indeed, in our application long-term trajectories were driven by only the first subquestionnaire, while short-term trajectories were driven by all subquestionnaires (Figure 2). As a remedy, we applied the 2-step strategy mentioned previously. We first estimated the link functions between the observed measures and the underlying latent process for each of the five food families, using age as the time scale in the linear mixed model (Web Figure 2). In a second step, we compared nutrition trajectories among cases and controls in a latent process mixed model according to retrospective time since diagnosis and using the link function parameters obtained in the first step. Adjusted quadratic nutrition trajectories were considered with correlated random intercept and slope. Web Appendix 1 provides the R code to replicate the analyses.

RESULTS

The nested case-control sample comprised 205 incident cases of dementia (77.6% diagnosed with Alzheimer's disease) and 410 matched controls not identified as demented at the diagnostic visit of the case. Only 3 cases missed the visit preceding their visit of diagnosis. In both groups, at study baseline the mean age was approximately 78 years, 70.2% were women, and 64.9% had an educational level below high school; the median number of repeated FFQs was 3 among cases and 4 among controls (Table 2). Cases were more often carriers of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene and had diabetes ($P \leq 0.02$ for all), and they had a lower cognitive level as measured by the Mini-Mental State Examination ($P < 0.001$). In contrast, cases and controls had a similar prevalence of hypertension, similar average body mass index, similar average food intakes at the first FFQ (FFQ₁, Table 1), and a similar average follow-up time ($P \geq 0.09$ for all).

Average intakes observed through subquestionnaires in prodromal dementia

Corresponding to the most remote follow-up visit from the visit of diagnosis, the first subquestionnaire ($k=1$) captured dietary habits for a longer time period in the retrospective time since diagnosis, in contrast to the second or third subquestionnaires ($k=2$ or 3), whatever the food family (Figure 2). Hence, for instance, vegetable intakes were ascertained only through the first subquestionnaire from 10 years to 6 years preceding diagnosis, while 2 different subquestionnaires coexisted between -6 years and -4 years, and all subquestionnaires were available in the 4 years preceding diagnosis. We also observed evident differences in the average intakes measured across subquestionnaires. For example, for vegetables among controls, between the diagnosis visit (year 0) and 2 years prior to diagnosis, the first and second

subquestionnaires provided an average intake of 19.1 (95% confidence interval: 18.4, 19.8) and 19.3 (95% confidence interval: 18.5, 20.1) servings per week, respectively, while the third subquestionnaire provided a smaller average intake of 8.6 servings per week (95% CI: 8.1, 9.1).

Nutritional trajectories in prodromal dementia predicted by LPM

Figure 3 displays the intake trajectories for the 5 food families predicted by the latent process approach (with values expressed in the scale of the first subquestionnaire [FFQ₁, Table 1]). For Meat and Carbohydrate-rich foods, we found relatively stable intakes in both groups, with no significant difference of overall trajectories among cases and controls ($P=0.115$ and $P=0.343$ for Meat and Carbohydrate-rich foods, respectively). Intakes appeared slightly lower for cases at diagnosis, although the difference was only borderline significant ($P=0.053$ for both families). In contrast, fish intake decreased steadily in both groups (from 3.1 to 2.3 servings per week among cases and from 2.9 to 1.8 serving per week among controls), and the decline was stronger among cases ($P<0.001$ for difference in overall trajectories), leading to a slightly lower average intake for cases at diagnosis ($P=0.002$ for difference with controls). However, when testing the differences of intake every 2 years prior to diagnosis (significance level accounting for multiple testing of $\alpha=0.02$, for 5 tests performed 2-years apart prior to diagnosis), no time-specific differences were found ($P\geq 0.195$ for all).

For Fruits and Vegetables, trajectories of cases appeared to be far less linear than those observed for Fish, with bell-shaped curves. This translated into significantly different evolutions between groups over time ($P<0.001$) and led to lower mean intakes at diagnosis for cases (with average differences reaching 2.2 weekly servings for Fruits and 3.1 weekly servings for Vegetables, both $P\leq 0.01$). Still, as with Fish, differences did not reach statistical significance when

comparing intake values at specific time-points, 2 years-apart, prior to diagnosis ($\alpha=0.02$; $P\geq 0.03$ for all).

DISCUSSION

The present study highlights how latent process mixed models can flexibly model trajectories of risk factors even when their measurement tools change in cohorts. We illustrated this approach with respect to dietary habits in prodromal dementia using nutritional data collected through different subquestionnaires during follow-up in the Bordeaux 3C cohort, and we found that dietary intakes tended to decrease with aging for several foods (Fish, Fruits, and Vegetables), especially at the approach of dementia diagnosis.

Previous research on risk factor trajectories with aging and their relationships with chronic diseases has been limited to relatively simple approaches, largely ignoring the dynamic nature of risk factors. Most commonly, only their measure at a specific time point, usually baseline, or the observed change between 2 time periods have been considered (17). Yet, these approaches do not provide a clear understanding of the risk factor trajectory and its dynamic relationship with the disease. The few studies that described the dynamics of risk factors in links with a disease, and explored the causal relationships, used statistical models for longitudinal data and focused on risk factor trajectories prior to a preclinical stage of the disease, using a strategy close to the one adopted in our application (see Færch et al. (18) for trajectories of cardiometabolic markers before diagnosis of diabetes, Chiu et al. (19) for trajectories of body mass index before self-reported diagnosis of diabetes, and Darweesh et al. (20) for functioning trajectories in preclinical Parkinson's disease). In prodromal dementia, trajectories

of cognitive and structural changes were evaluated before diagnosis of autosomal dominant (21, 22) or sporadic Alzheimer's disease (23–25).

These standard approaches do not handle changes in measurement tools over time – a limitation that clearly impairs their utility to the scientific community. The Latent Variable Models and LPM provide powerful solutions to model trajectories of any risk factor, even when assessed repeatedly by multiple tools. For instance, we (4, 5) and Gross et al. (3) previously used these models to describe trajectories of the global cognitive level underlying all the cognitive tests available in a cohort, even those that were not systematically performed at each follow-up visit. In the present study, we went a step further by showing how LPM could also model risk factor trajectories when the measurement tools changed sequentially over time and the analytical timescale was close to the time defining the sequential change in the cohort. This was achieved by a 2-step analysis that separated the modeling of the relationship between the underlying quantity of interest and the measurement tools from the modeling of the trajectories of the underlying quantity of interest. While the latter can be done according to a timescale that is exactly (or close to) the time in the cohort, the former is done according to a very different timescale. In our illustration, the timescale used to describe nutritional factors (retrospective time since diagnosis) was only partially linked to the time in the cohort but still, only one of the subquestionnaires defined the long-term trajectory. Thus, the shape of the long-term nutritional trajectory and the shape of the relationship between this measurement tool and the underlying nutritional process could not be correctly untangled without estimating the two parts of the model separately and using age in the sub-model defining the relationship between the measurement tools and the underlying nutritional process. In many epidemiological studies, the situation is even more critical because the timescale of interest for the trajectories is exactly the time since entry in the cohort. In all these situations, we strongly advise the two-step strategy we have proposed above to correctly estimate the risk factor trajectories.

In our application, the general decline of dietary intakes observed with increasing age is consistent with previous knowledge on the physiologic changes (e.g., loss of appetite) observed with aging (26). However, the steeper drop in the intakes of fish, fruits and vegetables only at the approach of the dementia diagnosis was less expected. Indeed, there is a strong biological rationale for a protective role of the nutrients found in fish (e.g., omega-3 fatty acids) and in fruits and vegetables (antioxidant nutrients) for brain health, confirmed by prospective epidemiological studies (27–29). When longitudinally modeling dietary intakes in the prodromal phase of dementia, as done here, one may have expected such a causal association to be reflected by lower intakes among those who eventually developed the disease, over the entire follow-up period. In contrast, we found intakes of fish, fruits and vegetables lower among cases only close to the diagnosis visit, which may be more suggestive of reverse causation among those with higher neurodegeneration and/or more impaired cognition. This was confirmed by a sensitivity analysis (Web Figure 3) limited to a subsample with mini mental state examination of ≥ 28 at study baseline, which showed attenuated drops in intakes (likely due to attenuated reverse causation in this sample with higher cognition). Reverse causation is plausible in studies on diet and dementia. The progression of neurodegenerative process is accompanied with loss of taste and reduced olfactory functions (26, 30, 31) which may contribute to decreased food intakes. Furthermore, subtle cognitive deficits in prodromal dementia may be associated with difficulties in organizing regular shopping and meal preparation (32), which may also contribute to changes in the diet. Still, differences of intakes between dementia cases and controls appeared overall modest in this cohort for the five studied foods, and although significant differences were limited to the months preceding diagnosis and may partly reflect reverse causation, these findings do not preclude a causal relationship between trajectories of dietary patterns since midlife and dementia, which deserve further investigation. In this application, the five food families were studied independently although

foods consumed during meals are correlated. Studying the overall diet would necessitate statistical developments within our latent process framework to incorporate the simultaneous modeling of correlated latent processes. This is ongoing research.

The LPM method has several strengths. First, it makes a distinction between the quantity of interest and its observations, which permits the investigator to include different measurement tools even when not available at all follow-up visits. Second, in this work, LPM combined with a case-control approach provided a direct comparison of trajectories in the prediagnostic phase of dementia, ascertained with global tests for differences as well as tests for differences at specific predefined timings. If the investigator is more interested in prospective trajectories with aging and/or exploration of heterogeneous trajectories, the method can be combined with joint models or latent class models (33). LPMs also have limitations. First, the LPM assumes that all the tools measure a unique latent quantity, their common factor. In some cases, such an assumption seems reasonable (as in our application where exposure assessment was based on slightly varying FFQs). In other cases (e.g., with a mixture of biomarkers and questionnaire data), this assumption might deserve specific evaluation. Second, to approximate complex trajectories and enable formal testing of the difference in risk factor levels between groups, we used flexible parametric LPM – an approach that which might lead to overfitting (34). We considered (i) I-splines transformation to relate the non-Gaussian FFQs and the underlying nutritional process, which provided a similar fit to that of non-parametric transformations (results not shown) while remaining parsimonious; and (ii) nonlinear trajectories over time with quadratic trajectories that fitted the data better compared with linear trajectories and similarly compared with trajectories approximated by a small number of regression splines. Despite such flexibility, the models remained parsimonious enough compared with the amount of information available to prevent overfitting (34) and did not alter the widths of the 95% pointwise confidence intervals (Web Figure 4). Finally, in our application here, there might be

measurement errors in dietary exposure assessments. However, such error is likely to have been non-differential with respect to case-control status, and to have contributed to underestimation of the magnitude of the differences between cases and controls.

In conclusion, the LPM approach proposed here provides a general framework for modeling risk factor trajectories in the natural history of chronic diseases. By separating the risk factor of interest from its possibly heterogeneous longitudinal observations, we believe it constitutes an original and powerful dynamic solution to the change of measurement tools for risk factors in cohorts. In our application, coupled with a case-control approach to contrast trajectories in prodromal dementia with trajectories in normal aging, this statistical method gave precious information on dynamic and causal relationships between nutrition and dementia.

ACKNOWLEDGMENTS

Maude Wagner, Jean-François Dartigues, Cécilia Samieri^{*}, and Cécile Proust-Lima^{*}

^{*} These authors contributed equally to this work.

Author affiliations: Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Biostatistics, U1219, F-33000 Bordeaux, France (Maude Wagner, Cécile Proust-Lima); Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Lifelong Exposures, Health and Aging, U1219, F-33000 Bordeaux, France (Maude Wagner, Cécilia Samieri); Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Psychoepidemiology of aging and chronic diseases, U1219, F-33000 Bordeaux, France (Jean-François Dartigues); and Bordeaux University Hospital, CMRR, Bordeaux, France (Jean-François Dartigues).

Financial support: The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the INSERM, the ISPED of the University of Bordeaux, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-INSERM Programme « Cohortes et collections de données biologiques », French National Research Agency COGINUT ANR-06-PNRA-005, the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009–2012), and the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA).

The sponsors were not involved in the design of the study or in the data analyses or manuscript preparation.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

1. Aboderin I, Kalache A, Ben-Shlomo Y, et al. Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes. *World Health Organization*. 2002. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67174/1/WHO_NMH_NPH_02.1.pdf. Published January 1, 2002. Accessed July 21, 2017.
2. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982;38(4):963-974.
3. Gross AL, Power MC, Albert MS, et al. Application of Latent Variable Methods to the Study of Cognitive Decline When Tests Change over Time. *Epidemiol Camb Mass*. 2015;26(6):878-887.
4. Proust-Lima C, Jacqmin-Gadda H, Taylor JMG, et al. A nonlinear model with latent process for cognitive evolution using multivariate longitudinal data. *Biometrics*. 2006;62(4):1014-1024.
5. Proust-Lima C, Amieva H, Letenneur L, et al. Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychol Aging*. 2008;23(3):608-620.
6. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
7. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325.
8. Wacholder S, Gail M, Pee D. Selecting an efficient design for assessing exposure-disease relationships in an assembled cohort. *Biometrics*. 1991;47(1):63-76.
9. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, et al. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol*. 1992;135(9):1019-1028.
10. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analysis of cohort studies. *Biometrics*. 1984;40(1):63-75.

11. Robins J, Gail MH, Lubin JH. More on “Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies”. *Biometrics*. 1986;42(2):293-299.
12. Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23(5):587-590.
13. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66(3):470-487.
14. Liquet B, Commenges D. Correction of the P-value after multiple coding of an explanatory variable in logistic regression. *Stat Med*. 2001;20(19):2815-2826.
15. Proust-Lima C, Philipps V, Liquet B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmd. Database. <https://arxiv.org/abs/1503.00890> Accessed July 21, 2017.
16. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
17. Suemoto CK, Gilsanz P, Mayeda ER, et al. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation. *Int J Obes*. 2015;39(9):1383-1389.
18. Færch K, Witte DR, Tabák AG, et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):43-51.
19. Chiu CJ, Li SL, Wu CH, et al. BMI Trajectories as a Harbinger of Pre-Diabetes or Underdiagnosed Diabetes: an 18-Year Retrospective Cohort Study in Taiwan. *J Gen Intern Med*. 2016;31(10):1156-1163.
20. Darweesh SKL, Verlinden VJA, Stricker BH, et al. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson’s disease. *Brain J Neurol*. 2017;140(Pt 2):429-441.
21. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804.
22. Yau WYW, Tudorascu DL, McDade EM, et al. Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer’s disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):804-813.

23. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain J Neurol.* 2005;128(Pt 5):1093-1101.
24. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64(5):492-498.
25. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain J Neurol.* 2014;137(Pt 4):1167-1175.
26. Amieva H, Andrieu S, Berr C, et al. *Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.* Les éditions Inserm; 2007.
27. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69(20):1921-1930.
28. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7370):932-933.
29. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, et al. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med.* 2006;119(9):751-759.
30. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1170:730-735.
31. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10):1193-1198.
32. Pérès K, Helmer C, Amieva H, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(1):37-44.
33. Carroll RJ, Ruppert D, Stefanski LA, et al. *Measurement error in nonlinear models: a modern perspective.* Boca Raton (FL, USA): Chapman & Hall/CRC press; 2006.

34. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York (NY, USA): Springer-Verlag; 2001.

FIGURES AND TABLES

Figure 1. Illustration, using the example of Vegetables food family, of the method applied to obtain the average number of weekly servings at each follow-up visit from a combination of items of the 5 food frequency questionnaires (FFQ1 to FFQ5), Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012.

Lunch and dinner meal occasions were detailed only at 2, 4, and 7 years of follow-up. Intake of Vegetables was assessed through 3 different subquestionnaires (V1 including 8 food items, V2 including 10 food items, and V3 including a single item). Y_{kj} corresponds to the weekly servings of vegetables for the subquestionnaire k at the follow-up visit j .

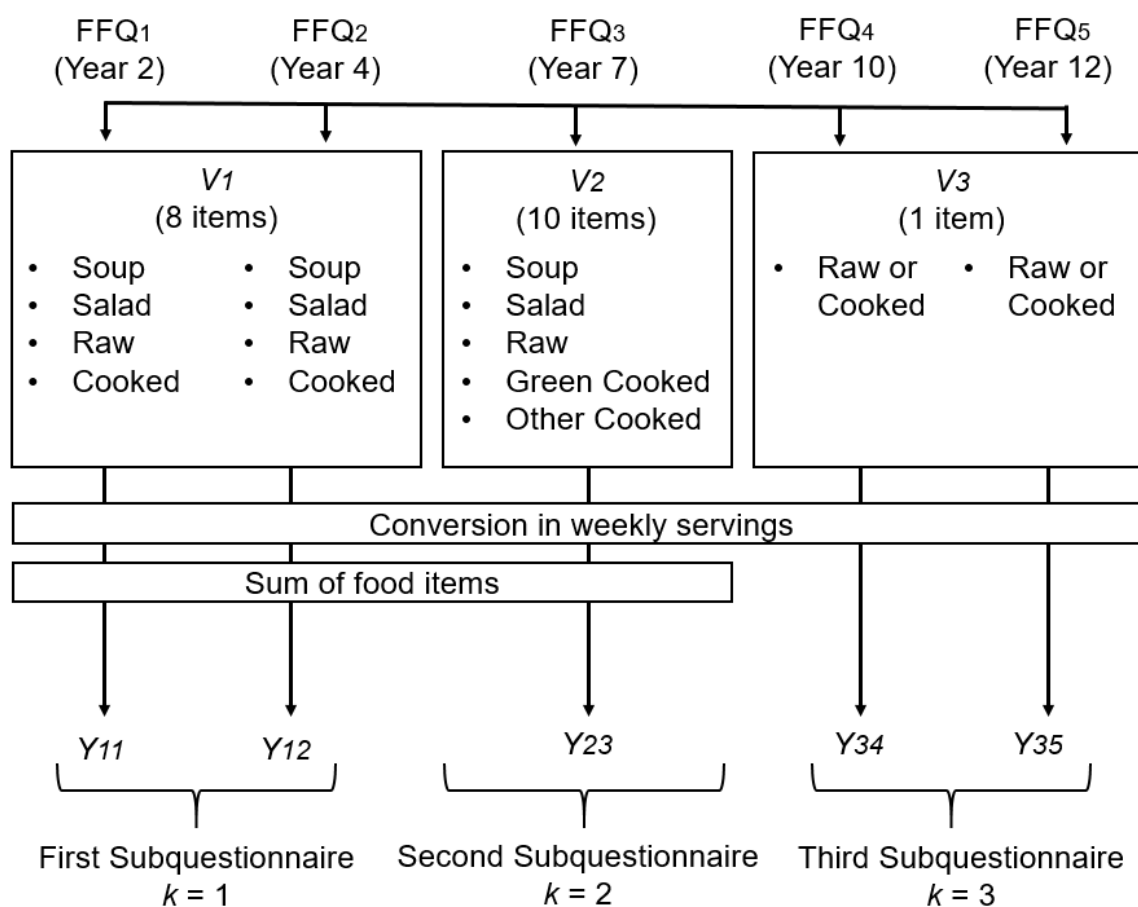


Figure 2. Mean values and 95% confidence intervals of the average observed intakes (servings per week) in periods of 2 years of the 5 food families ((A, B) Fish, (C, D) Meat, (E, F) Fruits, (G, H) Vegetables, and (I, J) Carbohydrate-rich foods) over the 10 years preceding the diagnosis of dementia among incident cases ($n=205$) (A, C, E, G, and I) and control subjects ($n=410$) (B, D, F, H, and J), obtained through the 2-3 different subquestionnaires ($k=1, 2$ or 3), Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012. Note that for a given food family, k indicated a subquestionnaire and not a particular food frequency questionnaire (e.g., $k=2$ for Fish and $k=3$ for Meat were derived from the same food frequency questionnaire).

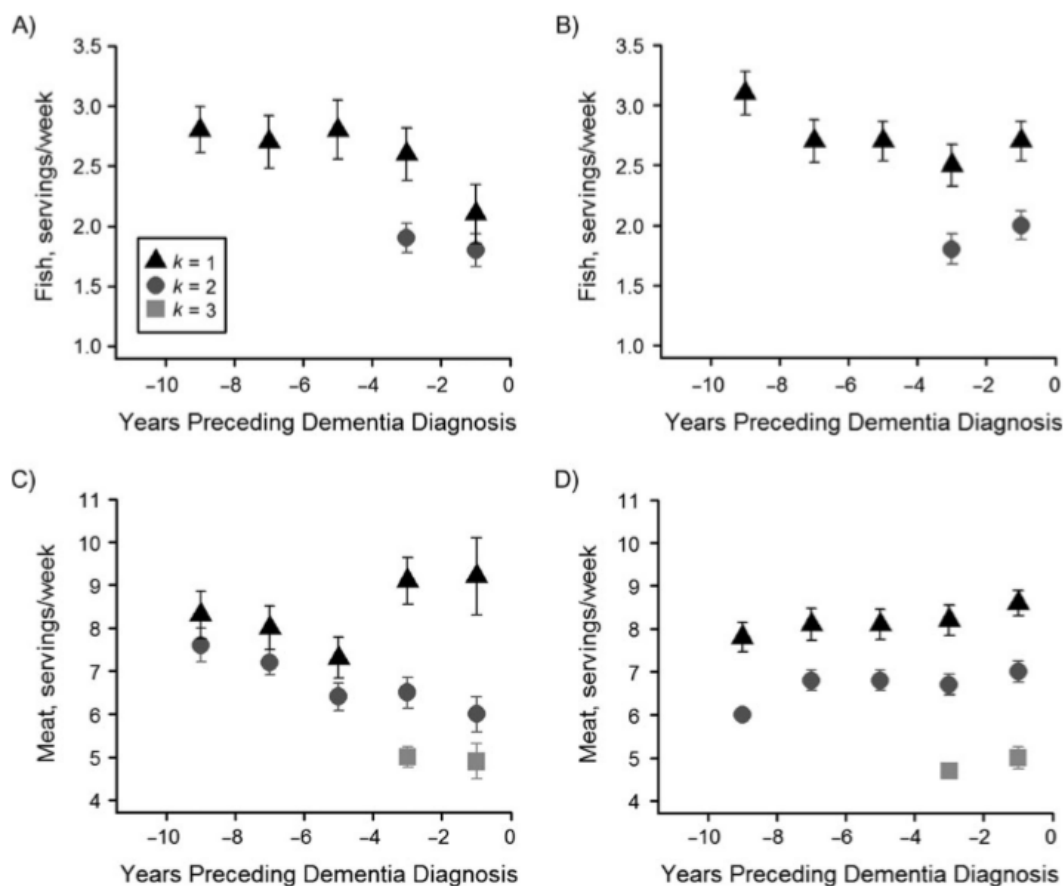


Figure 2 (Suite).

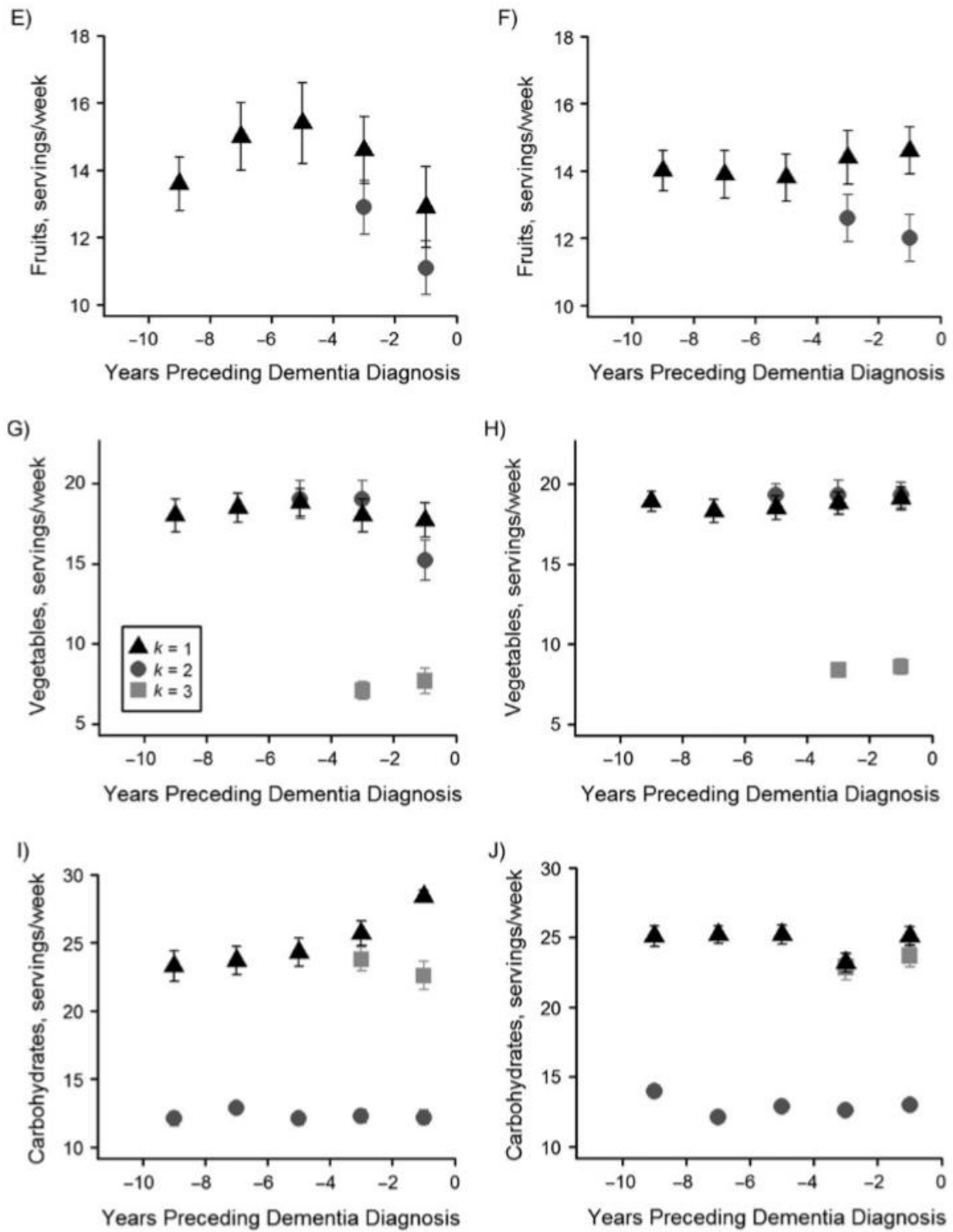


Figure 3. Mean intake trajectories (with 95% pointwise confidence intervals (pCIs)) of the 5 food families ((A) Fish, (B) Meat, (C) Fruits, (D) Vegetables, and (E) Carbohydrate-rich foods) over the 10 years preceding the diagnosis of dementia of cases predicted by latent process mixed models among incident dementia cases ($n=205$) and control subjects ($n=410$), Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012.

Models included link functions approximated by I-splines with 3 to 5 knots, a quadratic trajectory over time adjusted for case-control status, covariates (age, sex, education level, i.e., confounding factors used as matching variables) and their interactions with the functions of time, and they correlated random effects on intercept, slope, and slope squared. For each food family, trajectories were plotted in the scale of the first subquestionnaire for 2 women (a case and a control), both aged 78 years at study baseline, and with an educational level lower than high school.

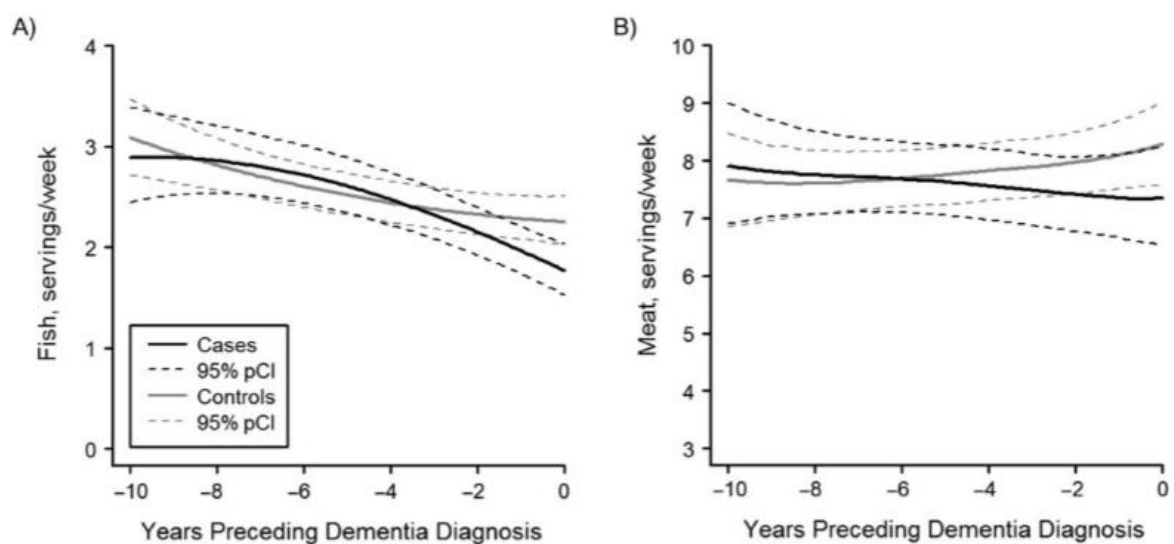


Figure 3 (Suite).

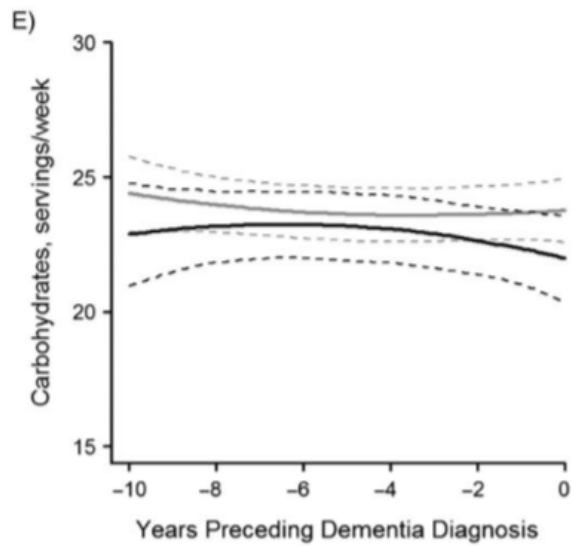
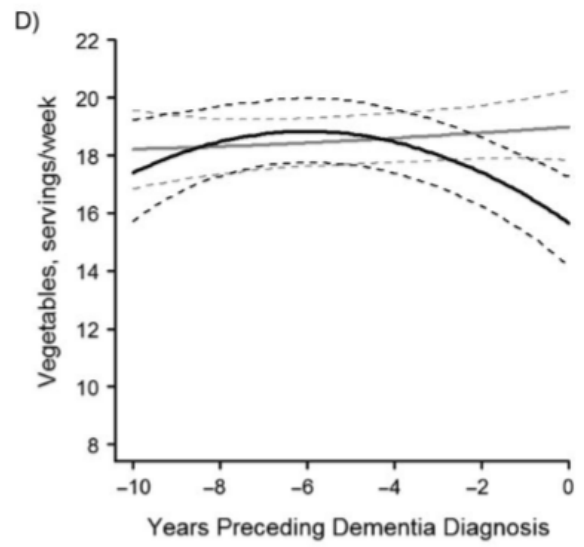
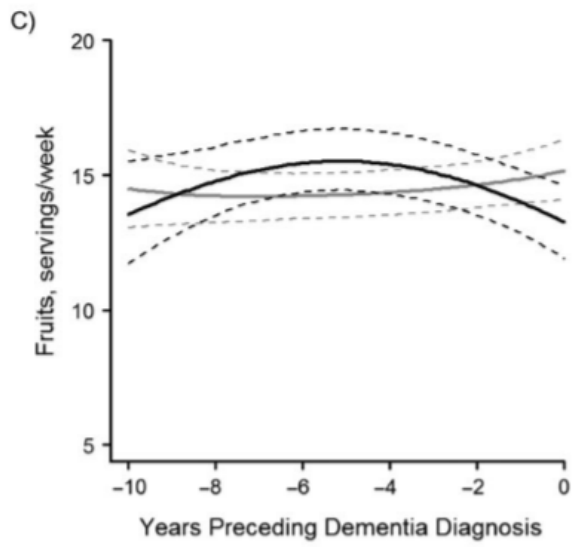


Table 1. Number of Food Items for the Families of Fish, Meat, Fruits, Vegetables, and Carbohydrate-rich Foods, Collected Through the 5 Repeated Food Frequency Questionnaires^a During Follow-up in the Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012.

Food Family	No. of Food Items According to FFQ					No. of Combinations of Food Items (K Value)
	FFQ1 in Year 2 (2001-2002)	FFQ2 in Year 4 (2003-2004)	FFQ3 in Year 7 (2006-2007)	FFQ4 in Year 10 (2009-2010)	FFQ5 in Year 12 (2011-2012)	
Fish	4	4	4	1	1	2
Meat	10	4	4	1	1	3
Fruits	18	18	18	1	1	2
Vegetables	8	8	10	1	1	3
Carbohydrate-rich foods	22	8	8	3	3	3

Abbreviations: FFQ, food frequency questionnaire

^a Because of the slight variations in the FFQs during follow-up, intakes of each family were assessed through different combinations of food items (i.e., subquestionnaires) across visits. For example, for Fish, a first subquestionnaire made of 4 food items was identified at 2, 4 and 7 years of follow-up and a second subquestionnaire made up of 1 food item was identified at 10 and 12 years of follow-up. Total number of subquestionnaires ranged from 2 to 3.

Table 2. Baseline Characteristics of the Case-Control Sample ($n=615$) Nested Within the Three-City Study at Study Baseline, Bordeaux, France, 2001-2002.

Characteristic	Diagnosed with dementia ($n = 205$)		Healthy Control Group ^a ($n = 410$)		P Value ^b
	mean (SD)	%	mean (SD)	%	
Age, years	78.4 (4.5)		78.3 (4.5)		
Female sex		70.2		70.2	
Educational level lower than high school		64.9		64.9	
Median number of repeated FFQs (with interquartile range)	3 (3;4)		4 (4;4)		
APOE $\epsilon 4$ carrier (at least one allele) ^c		23.9		16.4	0.022
Diabetes ^{c,d}		15.5		8.3	0.011
Hypertension ^e		78.5		73.5	0.143
BMI ^{c,f}	26.1 (4.2)		26.3 (4.0)		0.552
MMSE score ^c	26.9 (2.2)		27.6 (1.9)		<0.001
Food intakes (first FFQ), weekly servings					
Fish	2.7 (1.6)		2.8 (1.7)		0.088
Meat	8.1 (3.9)		8.1 (3.6)		0.324
Fruits	14.1 (7.6)		13.7 (6.9)		0.686
Vegetables	18.3 (6.8)		18.5 (7.2)		0.395
Carbohydrate-rich foods	24.1 (7.6)		25.0 (7.1)		0.449
Follow-up, years	6.4 (2.5)		6.3 (2.5)		0.352

Abbreviations: APOE $\epsilon 4$, $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene; BMI, body mass index; FFQ, food frequency questionnaire; MMSE, mini mental state examination; SD, standard deviation.

^a Controls were matched to cases on age (within 3 years), sex, educational level (lower than high school versus high school or higher) and total number of FFQ replies (number of replies within 1).

^b Paired t-test was used for continuous variables and conditional logistic regression was used for categorical variables.

^c Percentages or averages from among non-missing values. Data was missing for 12.2% of cases and 9.5% of controls for APOE $\epsilon 4$, for 2.9% in both groups for BMI, for 11.7% of cases and 9.0% of controls for diabetes status and for 1.0% among cases for MMSE.

^d Diabetes was defined as fasting glucose level of ≥ 7 mmol/L, non-fasting level of ≥ 11.1 mmol/L (cases $n=11$; controls $n=12$), or antidiabetic therapy.

^e Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or antihypertensive therapy.

^f Weight (kg) / height (m)²

4.3. Compléments d'informations de l'article

4.3.1. Figures et tableaux supplémentaires (Web Table/Figure)

Web Table 1. Available Foods Items for Each Food Family of Interest at Each Follow-Up Visit Collected Through the Five Repeated Food Frequency Questionnaires (FFQs) in the Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012. All FFQs were Slightly Different in Their Structure Except FFQ4 and FFQ5, Which Included the Same Food Items for the Five Families of Interest.

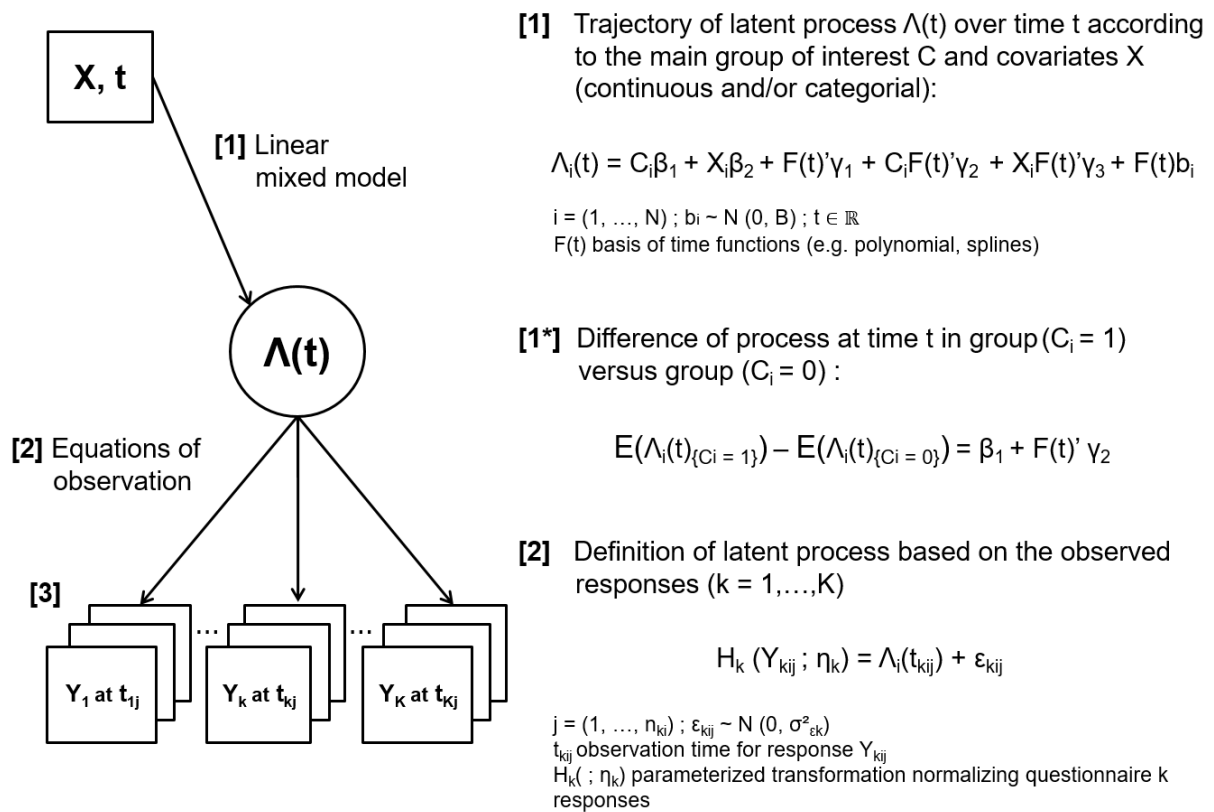
Fish	<ul style="list-style-type: none"> • Fish (2, 3) • Shellfish (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fish (2, 3) • Shellfish (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fish (2, 3) • Shellfish (2, 3) 	• Fish and shellfish	• Fish and shellfish
Meat	<ul style="list-style-type: none"> • Red meat (2, 3) • Poultry (2, 3) • Ham (1, 4, 5, 6) • Delicatessen (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Red meat (2, 3) • Poultry (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Red meat (2, 3) • Poultry (2, 3) • Giblets (2*, 3*) 	• Red meat or poultry	• Red meat or poultry
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> • Raw fruits (1 à 6) • Juices (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Raw fruits (1 à 6) • Juices (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Raw fruits (1 à 6) • Juices (1 à 6) • Compote (1 à 6) 	• Fruits (raw, cooked, juice)	• Fruits (raw, cooked, juice)
Vegetables	<ul style="list-style-type: none"> • Soup (2, 3, 4*, 5*, 6*) • Salad (2, 3) • Raw (2, 3) • Cooked (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Soup (2, 3) • Salad (2, 3) • Raw (2, 3) • Cooked (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Soup (2, 3) • Salad (2, 3) • Raw (2, 3) • Green cooked (2, 3) • Other cooked (2,3) 	• Raw or cooked (no potatoes)	• Raw or cooked (no potatoes)
Carbohydrate-rich foods	<ul style="list-style-type: none"> • Potatoes (2, 3) • Pasta (2, 3) • Rice (2, 3) • Bread (1 à 6) • Crackers (1, 4, 5, 6) • Cereals (1, 4, 5, 6) • Dried vegetables (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Potatoes (2, 3) • Other starchy food (2, 3) • White bread • Other bread (cereals, rye) • Dried vegetables (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Potatoes (2, 3) • Other starchy food (2, 3) • White bread • Other bread (cereals, rye) • Dried vegetables (2, 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Potatoes, pasta, rice • Bread, crackers or cereals • Dried vegetables 	<ul style="list-style-type: none"> • Potatoes, pasta, rice • Bread, crackers or cereals • Dried vegetables

*Food items assessed only once during follow-up were not considered in analyses, for simplicity.

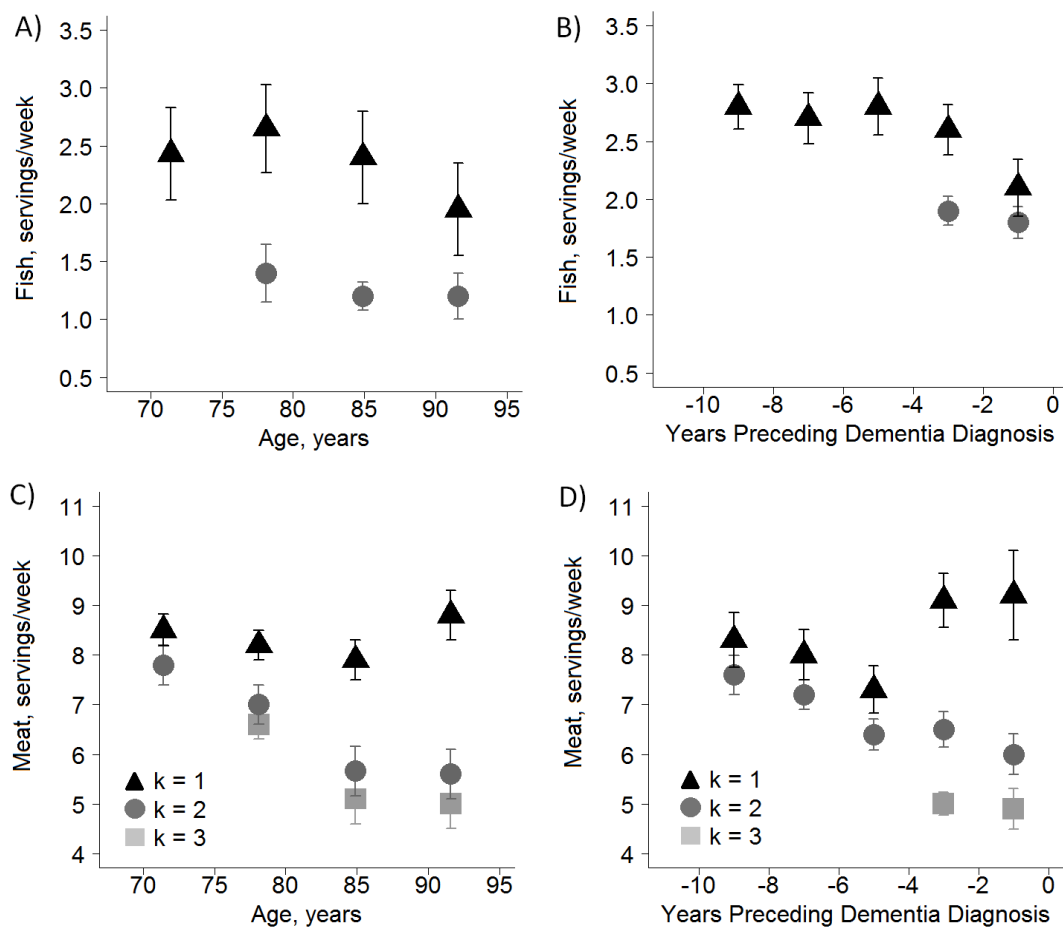
Note: 1: food consumed at breakfast; 2: at lunch; 3: at dinner; 4: between breakfast and lunch; 5: between lunch and dinner; 6: after the dinner or at night; otherwise corresponded to the usual consumption of food.

Web Figure 1. Latent process modeling approach used to analyze risk factor trajectories and test differences in trajectories across groups of interest.

Latent process mixed models are applied to the repeated multivariate measures of a given risk factor Λ . Repeated observations Y_{kij} are the responses to measurement tool k ($k=1, \dots, K$) at occasion j ($j=1, \dots, n_{ki}$) for each individual i ($i=1, \dots, N$), and measured at corresponding time t_{kij} . In our application, Y represents consumption of one of the five food families of interest (Fish, Meat, Fruits, Vegetables, or Carbohydrate-rich foods) from K different sub-food frequency questionnaires and Λ represents the latent nutritional process underlying intake measures of a given food family; group of interest C is the case-control status for incident dementia.

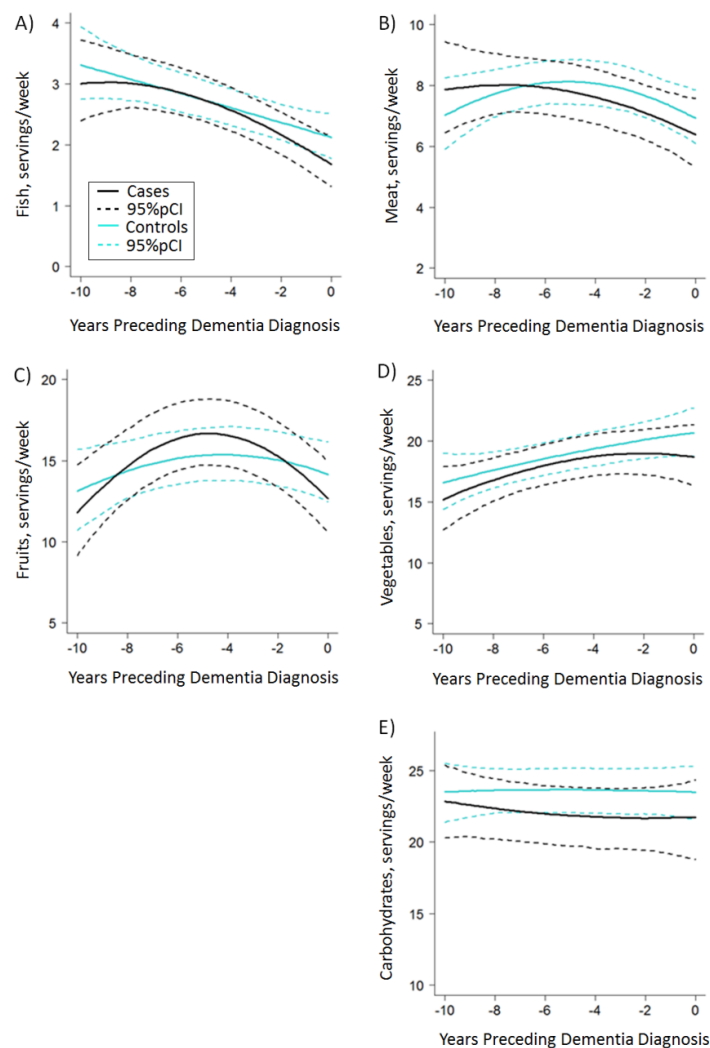


Web Figure 2. Means and 95% confidence intervals of the average observed intakes (servings per week) of Fish (A, B) and Meat (C, D) among cases ($n=205$), obtained through the different subquestionnaires ($k=1, 2$ or 3) in function of age by periods of 6 years (left column), or over the 10 years preceding the diagnosis of dementia of cases by periods of 2 years (right column), the Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012.

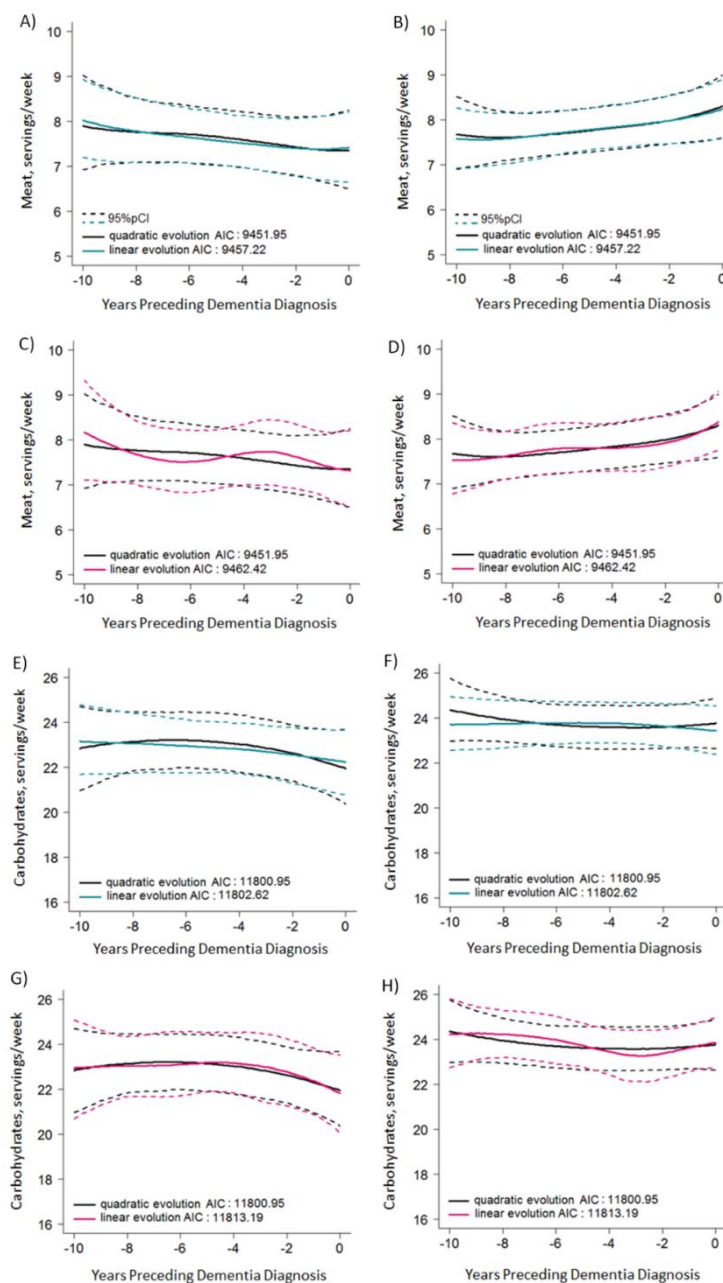


Web Figure 3. Sensitivity analysis among incident cases of dementia ($n=95$) and matched control subjects ($n=190$) with a Mini Mental State Examination score ≥ 28 at study baseline and selected from a subsample of the Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012.

The figure provides the mean intake trajectories (with 95% pointwise confidence intervals; 95%pCI) of the five food families (Fish (A), Meat (B), Fruits (C), Vegetables (D), and Carbohydrate-rich foods (E)) over the 10 years preceding the diagnosis of dementia of cases predicted by latent process mixed models. Difference of intakes at diagnosis visit (year 0) was only significant for Fish ($P=0.042$). Difference in the evolutions of intakes between the both groups was only significant for Fruits ($P=0.009$), but no differences of fruits intake was observed in the years preceding dementia. For each food family, trajectories were plotted in the scale of the first questionnaire for two women (a case and a control), both aged 78 years at study baseline, and with an educational level lower than high school.



Web Figure 4. Mean intake trajectories (with 95% pointwise confidence intervals; 95%pCI), predicted by latent process mixed models, and compared according to linear trajectories (blue curves), quadratic trajectories (black curves), or trajectories approximated by natural splines (red curves) in the underlying intake level, for Meat (A, B, C, D) and Carbohydrate-rich foods (E, F, G, H), over the 10 years preceding dementia diagnosis among incident cases ($n=205$) (left column) and controls ($n=410$) (right column), Three-City Study, Bordeaux, France, 2001-2012. Akaike Information Criterion (AIC) is indicated.



4.3.2. Code R pour répliquer les analyses (Web Appendix)

Web Appendix 1. R Code for the Analyses of the Vegetables Food Family.

```
## This code applies to a dataset named data_ct, which contains the longitudinal
data (one row per individual follow-up visit) and the following variables:

# vegetable_k1, _k2, _k3: subquestionnaire k=1, k=2, k=3 for vegetables, respectively
# age: age at the time of measurement (centered on 68 years and divided by 10 to
avoid numerical problems)
# delay: time since the diagnosis of dementia of cases
# c: case-control status
# gender: 0=women, 1=men
# age0: age at study baseline given in decades and centered around 78, the mean age
at study baseline
# education: 0=below high school, 1=high school diploma or higher
# ID: unique ID for the 615 subjects composing the study sample
# int: a vector of 1 required to add an intercept in the model veg_end

R> library("lcm", "mvtnorm")

## STEP 1: TRAJECTORIES ACCORDING TO AGE
# a. Estimation of univariate models to select the type of link functions for each
of the 3 measurement tools.
R> veg_k11 <- lcm(vegetable_k1 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("3-quant-splines"), data=data_ct)
R> veg_k12 <- lcm(vegetable_k1 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("5-quant-splines"), data=data_ct)
R> summary(veg_k11)
R> summary(veg_k12)
# selection of the model with the best AIC: veg_k11

R> veg_k21 <- lcm(vegetable_k2 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("3-quant-splines"), data=data_ct)
R> veg_k22 <- lcm(vegetable_k2 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("5-quant-splines"), data=data_ct)
R> summary(veg_k21)
R> summary(veg_k22)
# selection of the model with the best AIC: veg_k22

R> veg_k31 <- lcm(vegetable_k3 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("3-quant-splines"), data=data_ct)
R> veg_k32 <- lcm(vegetable_k3 ~ age0 + age + I(age^2), random=~ age, subject="ID",
link=c("5-quant-splines"), data=data_ct)
R> summary(veg_k31)
R> summary(veg_k32)
# selection of the model with the best AIC: veg_k32
```

```

# b. Estimation of the multivariate model according to age to obtain the link function
parameters to use in the second step analysis
R> veg_transfo <- multlcm(vegetable_k1 + vegetable_k2 + vegetable_k3 ~ age0 + age
+ I(age^2), random=~ age, subject="ID", link=c("3-quant-splines", "5-quant-splines",
"5-quant-splines"), data=data_ct)

## STEP 2: TRAJECTORIES ACCORDING TO DELAY (MAIN ANALYSIS)
# a. Initialization of the parameters:
# all the parameters are set to 0, except the transformation parameters which are
set to the estimates of veg_transfo.
R> binit <- rep(0,39)
R> binit[21:39] <- veg_transfo$best[9:27]

# b. Estimation of the main model according to delay
# In the following call, the parameters of the link function are fixed (parameters
21 to 39 in postfix argument). Moreover, because of these fixed link functions, we
do not need the default identification constraints on the fixed intercept and random
intercept anymore. We thus added a fixed intercept (int) and a random intercept (with
non-fixed unit variance). Due to the program specification, the addition of the
random intercept was done by duplicating the random intercept and ensuring that the
default one (with unit variance) was uncorrelated to the other random effects
(parameters 13 and 15 in postfix argument). The use of such a trick was validated
internally.

R> veg_end <- multlcm(vegetable_k1 + vegetable_k2 + vegetable_k3 ~ int + delay +
I(delay^2) + c + c*delay + c*I(delay^2) + gender + gender*delay + gender*I(delay^2)
+ age0 + age0*delay + age0*I(delay^2) + education + education*delay +
education*I(delay^2), random=~ int + delay, subject="ID", link=c("3-quant-splines",
"5-quant-splines", "5-quant-splines"), B=binit, postfix=c(13,15,21:39), data=data_ct)

## POST ESTIMATION ANALYSES
# a. ASSESSMENT OF THE GOODNESS-OF-FIT OF THE MODEL
R> plot(veg_end)
R> plot(veg_end, which="fit", var.time="delay", ylab="Vegetables", xlab="delay")
R> plot(veg_end, which="fit", var.time="delay", ylab="Vegetables", xlab="delay",
marg=F)

# b. MULTIVARIABLE WALD-TESTS EXAMPLES
## b.1. Global tests:
# difference among groups at diagnosis visit of cases (year 0). P value: 0.0001
R> waldMult(veg_end, pos=c(6))
# difference in the evolution among groups. P value: 0.0002
R> waldMult(veg_end, pos=c(11,12))

## b.2. Tests for differences at specific times
# In the following, function "correctedP" gives the corrected significance level for
multiple testing in the comparison of trajectories among groups at different periods
of time. model corresponds to the estimated model, pos corresponds to the position
of parameters to test in model$best and tim corresponds to the predefined sequence
of times.

```

```

R> correctedP <- function(model, pos, tim)
R> {V <- VarCov(model)
R> matv <- V[pos, pos]
R> mat <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(pos))
R> for (i in 1:length(tim))
R> {mat[i,] <- c(1,tim[i],tim[i]*tim[i])}
R> rho <- matrix(0, nrow=length(tim), ncol=length(tim))
R> for (j in 1:length(tim))
R> {for (k in 1:length(tim))
R> {rho[j,k] <- (t(mat[j,]) %*% matv %*% mat[k,])/
R> (sqrt(t(mat[j,]) %*% matv %*% mat[j,])*sqrt(t(mat[k,]) %*% matv %*% mat[k,])) }}
R> threshold <- pnorm(-qmvnorm(p=0.95, tail='both.tails', corr=rho)$quantile)*2
R> return(threshold)}
R> correctedP(veg_end, pos=c(6,11,12), tim=c(-2,-4,-6,-8,-10))
# For Vegetables, corrected significance level is 0.0163
# Multivariate Wald-test at specific times: 0.0298 at 2 years, 0.8322 at 4 years,
0.5188 at 6 years, 0.8126 at 8 years and 0.4427 at 10 years.

# c. PLOT OF PREDICTED TRAJECTORIES
# The mean trajectories (with 95% pointwise confidence intervals obtained by a Monte
Carlo method) were displayed in the scale of vegetable_k1 for the most common profile
of the study sample (women, 78 years-old at study baseline, educational level lower
than high school).
# c.1. Creation of the profile for which trajectories are to be displayed
R> datnew <- data.frame(delay=seq(-10, 0, length=100))
R> datnew$int <- 1
R> datnew$age0 <- 0
R> datnew$gender <- 0
R> datnew$education <- 0
# c.2. Prediction of the trajectories in the scale of the outcomes for controls and
cases
R> datnew$c <- 0
R> controls <- predictY(veg_end, newdata=datnew, var.time="delay", draws=T)
R> datnew$c <- 1
R> cases <- predictY(veg_end, newdata=datnew, var.time="delay", draws=T)
# c.3. Plot of the trajectories
R> plot(controls, ylim=c(8,22), lwd=c(2, 1), bty="l", las=1, col=2, xlab="Years
Preceding Dementia Diagnosis", ylab="Vegetables, servings/week", legend=NULL)
R> plot(cases, col=1, lwd=c(2, 1), add=T)

```

4.4. Résultats complémentaires

Dans cette sous-partie, nous souhaitons apporter des résultats complémentaires à ceux mentionnés dans l'Article 3.

4.4.1. Caractéristiques des cas au diagnostic

L'âge moyen de diagnostic était de 84,8 ans (écart-type= 4,7 ans) et la moitié des cas avait été diagnostiquée au cours des 7 premières années de suivi (Tableau 4.1). Seuls 3 sujets avaient manqué une visite avant celle du diagnostic et la majorité des démences diagnostiquées (77,6%) étaient de type Alzheimer (dont 7,8% de démences mixtes).

Tableau 4.1. Description de caractéristiques spécifiques au diagnostic de démence des 205 cas de l'échantillon cas-témoins, cohorte des Trois Cités site Bordeaux (1999-2012).

Caractéristiques	Cas
Nombre de sujets	205
Age de démence à la visite de diagnostic (années)	
moyenne (écart-type)	84,8 (4,7)
min-max	70,8–95,1
Visite manquée avant celle du diagnostic	
0	202 (98,5%)
1	3 (1,5%)
Visite de diagnostic	
4 ans	29 (14,2%)
7 ans	73 (35,6%)
10 ans	63 (30,7%)
12 ans	40 (19,5%)
Type de démence diagnostiquée	
Maladie d'Alzheimer (probable ou possible)	143 (69,8%)
Démence mixte	16 (7,8%)
Démence vasculaire	17 (8,3%)
Autres démences	26 (12,7%)
Inclassable	3 (1,5%)

4.4.2. Choix du nombre de témoins par cas et combinaison de variables d'appariement

Notre population d'étude étant de taille modérée, nous avons cherché la combinaison de facteurs d'appariement permettant d'optimiser l'effectif total de notre échantillon d'analyse, tout en conservant une distance raisonnable entre les cas et les témoins. Plusieurs échantillons ont été tirés au sort en faisant varier les distances d'appariement des variables de confusion potentielles vis-à-vis de la démence : âge d'inclusion, apports énergétiques en kilocalories (kcal) ainsi que le niveau de catégorisation de la variable niveau d'étude (en 2 ou 3 classes). Par ailleurs, un appariement sur le nombre total de fréquentiels alimentaires renseignés a été considéré afin de minimiser l'écart du nombre de valeurs de consommation entre les cas et les témoins. Enfin, un appariement systématique était établi sur le numéro de la visite de diagnostic du cas afin de prendre en compte les effets cohortes. Finalement, c'est la combinaison : sexe, niveau d'étude en binaire (<Lycée ; ≥Lycée), ± 3 ans à l'inclusion, ± 1 fréquentiel renseigné qui a été choisie pour les analyses principales.

Par ailleurs, nous avons répliqué nos analyses pour un échantillon cas-témoins dont les distances d'appariement étaient similaires à celles de l'échantillon d'étude principal mais avec un appariement supplémentaire sur les apports énergétiques à l'inclusion (± 400 kcal). Dans l'échantillon d'étude principal, les apports énergétiques moyens à l'inclusion étaient légèrement inférieurs chez les cas comparés aux témoins (1544,6 kcal [écart-type=466.3] *vs.* 1598,8 kcal [écart-type=490.1]). Les résultats obtenus à partir du nouvel échantillon de 182 sujets étaient similaires aux résultats principaux, suggérant que les différences de trajectoires n'étaient pas liées à des différences d'apports énergétiques initiaux.

4.4.3. Distribution des variables de consommations alimentaires avec un nombre faible de valeurs possibles

Dans nos analyses, les variables de consommations alimentaires étaient considérées en quantitatif, avec une fonction de lien I-Splines pour prendre en compte leur écart à la normalité dans l'équation d'observation. Cependant, à 10 et 12 ans de suivi, le nombre total de questions posées dans les fréquentiels alimentaires était relativement faible, générant des variables avec moins de 10 valeurs différentes possibles (entre 6 et 9). Avec si peu de valeurs, ces variables auraient très bien pu être analysées en tant que variable ordinale. Ainsi, les considérer en quantitatif pourrait être une hypothèse trop forte. Pour vérifier cela, nous avons comparé la qualité des modèles statistiques lorsque la variable était considérée en quantitatif, versus en ordinal. Des modèles probit cumulés mixtes pour données ordinales ont été utilisés (295). Ces modèles appartiennent à la même famille que les modèles mixtes à processus latent, à la différence que pour des données ordinales la fonction de lien est une fonction à seuils. Ces modèles ont l'inconvénient d'être plus difficiles à estimer car la vraisemblance fait intervenir une intégrale multivariée sur les effets aléatoires qui doit être résolue par des méthodes numériques (quadrature Gaussienne) très gourmandes en temps de calcul.

Parmi l'ensemble des sous-FFQs, trois d'entre eux présentaient moins de 10 niveaux différents de consommation alimentaire : le troisième sous-FFQ de la famille *Légumes* avec 9 niveaux, le deuxième sous-FFQ pour la famille *Viandes* avec 7 niveaux et enfin le troisième sous-FFQ de la famille *Poissons* avec 6 niveaux. Des modèles à seuils ont été estimés puis comparés aux modèles linéaires mixtes standards ou aux modèles mixtes avec des transformations I-splines. Pour comparer ces modèles, nous avons utilisé le Critère d'Information d'Akaike pour données discrètes (AIC_d) obtenu à partir de vraisemblances calculées selon une mesure de comptage (295,366). Ce critère permet de comparer des

modèles qui considèrent les données comme catégorielles ordinales ou quantitatives continues.

La Figure 4.1 présente les transformations linéaires, splines et à seuils prédites pour chacun des trois indicateurs qui les lient au processus latent sous-jacent et fournit les AIC_d correspondant. Les fonctions de lien en escalier du modèle mixte probit cumulé, qui définissent de façon non-paramétrique la relation entre les variables observées et leurs versions normalisées, sont celles qui ajustent le mieux les données. Au contraire, les fonctions linéaires, qui sont celles supposées dans un modèle linéaire mixte classique, sont très éloignées, ce qui se traduit par un critère AIC_d de 134,01 points supérieur pour *Légumes*, de 59,59 points supérieur pour la famille *Poissons* et de 48,23 points supérieurs pour la famille *Viandes*. Par ailleurs, les fonctions splines sont nettement plus proches des transformations en escalier estimées et offrent donc une alternative intéressante face aux difficultés qu'engage l'application de modèles à seuils en analyse longitudinale : AIC_d de 23,90 points supérieur pour *Légumes*, de 13,64 points pour *Poissons* et de 10,97 points pour *Viandes*. Les différences en termes d' AIC_d étant raisonnables, les variables des trois sous-questionnaires composés d'items avec peu de modalités ont donc été considérées en continu (avec une transformation I-splines) dans nos analyses principales. De manière globale, l'allure des courbes montre bien l'aspect curvilinéaire de ces différents types de fréquentiels avec des transformations qui s'écartent de la transformation linéaire.

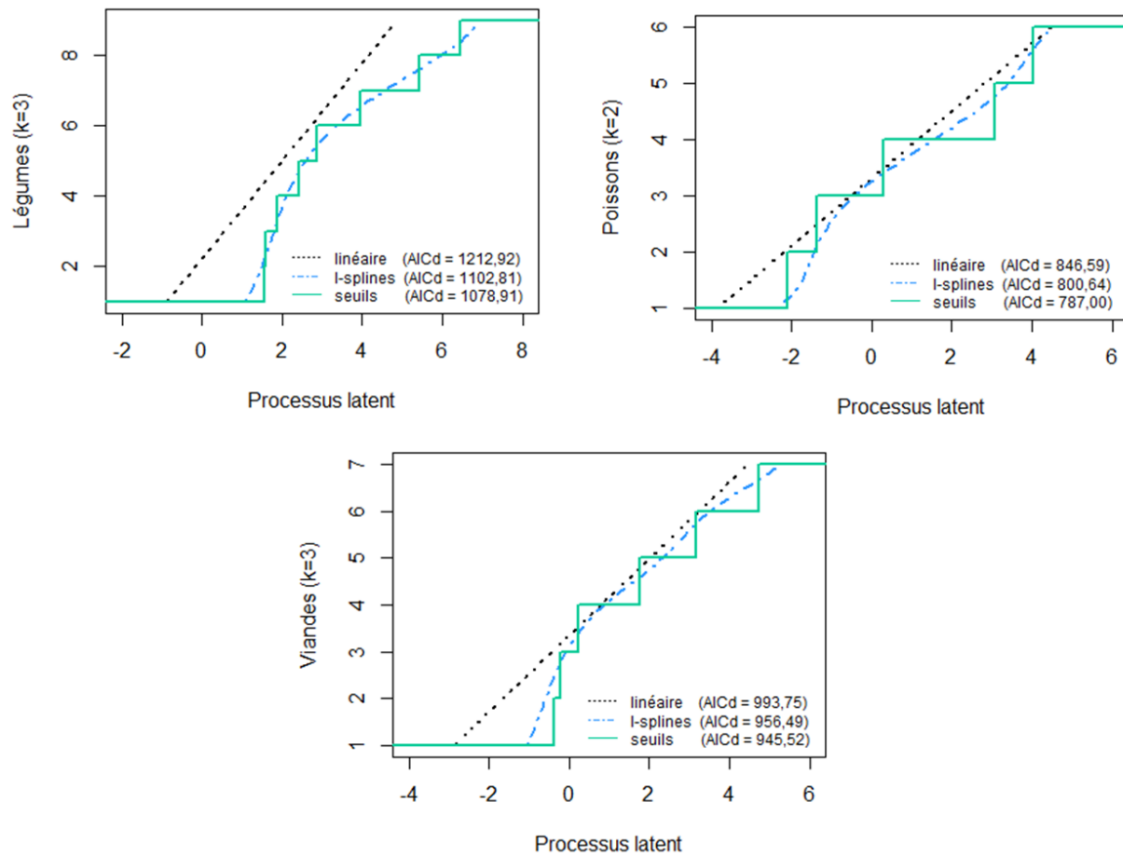


Figure 4.1. Transformations prédites linéaires, à splines (*Légumes*, *Viandes* : 5 nœuds aux quantiles ; *Poissons* : 5 nœuds manuels) ou à seuils qui lient chaque sous-questionnaire ayant moins de 10 niveaux au processus latent sous-jacent qui représente la fréquence de consommation de l'aliment normalisée, cohorte des Trois Cités site Bordeaux ($N=615$)(1999-2012).

4.5. Éléments complémentaires de discussion

4.5.1. Approche en deux étapes

Les modèles mixtes à processus latents ont permis d'exploiter pour la première fois les données répétées d'habitudes alimentaires recueillies dans l'étude 3C Bordeaux sur 10 ans de suivi malgré le fait que les outils de mesure aient évolué dans le temps et que les données alimentaires s'écartent des hypothèses classiques de normalité. Une méthode standard

n'aurait pas pu relever ces difficultés statistiques. L'aspect séquentiel du changement d'outil de mesure a été traité en utilisant une approche en deux temps :

- (i) d'abord déterminer le lien entre les outils de mesure et la quantité d'intérêt sous-jacente selon une échelle de temps différente du délai de suivi ; en effet, à un même âge, le processus latent était possiblement mesuré par des outils de mesure différents et les relations pouvaient donc être estimées comme montré dans la Web Figure 2 de l'article ;
- (ii) puis en décrivant les trajectoires dans les années précédant la date de point et en considérant les relations entre les outils de mesure et la quantité sous-jacente comme connues.

Dans notre travail, nous n'avons pas envisagé d'étude de simulation pour évaluer précisément la nécessité et les performances de cette méthodologie. Cela serait pourtant un travail intéressant.

4.5.2. Visite de diagnostic de démence comme date de point

Dans ce travail ainsi que dans l'Article 1 présenté dans le Chapitre 3, nous avons choisi de considérer le diagnostic de démence comme date de point lors de la sélection des cas et des témoins, en tirant au sort les témoins parmi les sujets non déments à risque au moment de la visite de diagnostic du cas. Pourtant, il est évident que l'entrée en démence ne survient pas exactement au moment du diagnostic mais dans l'intervalle entre le dernier diagnostic négatif et le premier diagnostic positif (on parle de censure par intervalle). Les visites se faisant à peu près tous les deux ans dans 3C, il y a une incertitude sur l'interprétation des résultats dans cette fenêtre de temps, qui pourrait en fait être postérieure à l'entrée en démence. Pour apprécier dans quelle mesure imputer la date de démence à la visite de diagnostic plutôt qu'au milieu de l'intervalle « visite de diagnostic négatif – visite de diagnostic positif » aurait modifié les résultats, il serait envisageable de considérer comme

date de point le milieu de cet intervalle. Ainsi, les témoins ne seraient plus appariés au moment du diagnostic clinique du cas mais par rapport à l'âge estimé de démence de ce dernier. Dans les deux cas, l'incertitude demeure. En ce qui nous concerne, nous avons préféré conserver un appariement sur la visite de diagnostic en contrôlant cette incertitude par l'exclusion des déments incidents présentant plus d'une visite manquante avant celle de son diagnostic.

4.5.3. Données à la date de diagnostic des cas

Dans ce travail ainsi que dans l'Article 1 présenté dans le Chapitre 3, nous avons également choisi de maintenir dans les analyses les mesures collectées au moment de la visite de diagnostic des cas, afin d'étudier les comportements alimentaires et les facteurs cardiométaboliques en phase prodromale de la démence jusqu'à l'entrée effective dans le processus démentiel. Une stratégie alternative aurait pu être d'ignorer l'information obtenue au moment du diagnostic, qui est particulièrement sujette à des biais de mesure (les déments ayant évidemment des troubles de la mémoire). Néanmoins, nous souhaitons capter dans ces analyses une éventuelle « causalité inverse » qui survient lorsque des individus malades (comme les déments) modifient leurs comportements (notamment alimentaires). Exclure l'information obtenue au moment du diagnostic aurait sous-estimé de telles relations. Nous avons donc fait le choix de conserver cette information, en reconnaissant la présence potentielle d'erreurs de mesure plus importantes pour ces consommations évaluées chez des sujets déments au moment de leur diagnostic.

4.5.4. Gestion des données manquantes

Si le sujet n'avait pas répondu à une partie des questions d'un sous-questionnaire, les valeurs manquantes étaient imputées à zéro. Cette méthode d'imputation peut engendrer une sous-estimation des valeurs de consommation moyennes. Il aurait été possible d'effectuer une analyse de sensibilité en effectuant une imputation soit en considérant l'autre scénario

extrême, c'est-à-dire en remplaçant la valeur zéro par la valeur la plus élevée de la variable considérée, soit en utilisant une technique d'imputation multiple, puis de comparer les résultats obtenus. Toutefois, ces situations n'étaient pas fréquentes et il est donc peu vraisemblable que cela ait impacté les résultats de façon importante. Enfin, il est à noter que la consommation de produits laitiers avait été prise en considération au départ, mais l'information était absente pour deux fréquentiels, à T4 et T7, et les modèles ne convergeaient pas ou très mal. Ils n'ont donc pas pu être présentés.

4.6. Conclusion

La cascade de changements physiopathologiques qui conduit à la démence semble s'accompagner d'une diminution de certaines consommations alimentaires (poissons, fruits, légumes) à l'approche du diagnostic. Le fait que les différences ne soient marquées et ne s'accroissent que très près du diagnostic suggère que la progression de la maladie a probablement modifié les comportements alimentaires, un phénomène qualifié de « causalité inverse » en épidémiologie. Ces résultats sont corroborés par ceux obtenus avec le statut pondéral dans l'ensemble de la cohorte 3C (partie 1, Chapitre 3), où les cas de démence présentaient une perte de poids plus rapide que les témoins en phase prodromale de démence. Dans leur ensemble, ces résultats ne sont pas en faveur d'une relation causale entre les apports en fruits, légumes, poisson, glucides et viande chez le sujet âgé et le risque de démence, mais plutôt dans le sens d'une causalité inverse liée aux troubles cognitifs et à la progression de la maladie. Ainsi, en phase pré-démence, la progression de la maladie modifie les comportements alimentaires des sujets pré-démence et ceci aurait un impact sur leur IMC. De façon plus large, ces résultats donnent à penser que les études axées sur les facteurs de risque de la démence à un âge avancé peuvent être sujettes à un biais de causalité inverse.

Toutefois, notre travail n'exclut pas pour autant l'hypothèse de relation causale à des âges d'exposition plus précoces, dès le milieu de vie. La forme des trajectoires observées dans ce travail tendrait à évoquer que si on disposait de données au-delà de 10 ans en amont du diagnostic (donc chez des sujets plus jeunes), des différences significatives entre cas et

témoins auraient peut-être émergé. D'ailleurs, c'est ce que nous avons observé dans la NHS (partie 2, Chapitre 3), où les trajectoires de scores d'adhérence à l'A-MeDi ont été représentées 15 ans en amont de la première évaluation cognitive et où les cas de déclin cognitif présentaient des scores moyens plus faibles tout au long du suivi. Au total, il est possible que les relations entre nutrition et démence soient bien présentes dès le milieu de vie et que cette relation s'intensifie en fin de vie (pour un facteur protecteur comme le MeDi ; la relation pouvant au contraire s'inverser dans le cas d'un facteur délétère comme le surpoids, comme vu au Chapitre 3) à cause d'un déclin plus marqué des apports alimentaires chez les futurs déments.

Chapitre 5

Modélisation conjointe de l'histoire d'exposition variant dans le temps et d'un marqueur répété : identification des fenêtres critiques d'exposition

Sommaire

5.1. Approche de modélisation	276
5.1.1. Spécification du modèle conjoint	278
5.1.2. Spécification des poids approximés par splines	280
5.1.3. Estimation du modèle en deux étapes	281
5.1.4. Variabilité dans les estimations	283
5.2. Etude de simulation	285
5.2.1. Schéma de génération	285
5.2.2. Différents scénarii pour les trajectoires d'effets	287
5.2.3. Modèles d'estimation	289
5.2.4. Résultats des simulations	290
5.2.5. Conclusion	297
5.3. Application dans la NHS	298
5.3.1. Echantillon d'étude	298
5.3.2. Description de l'échantillon	299
5.3.3. Modélisation	299
5.3.4. Résultats	300
5.4. Conclusion générale	302

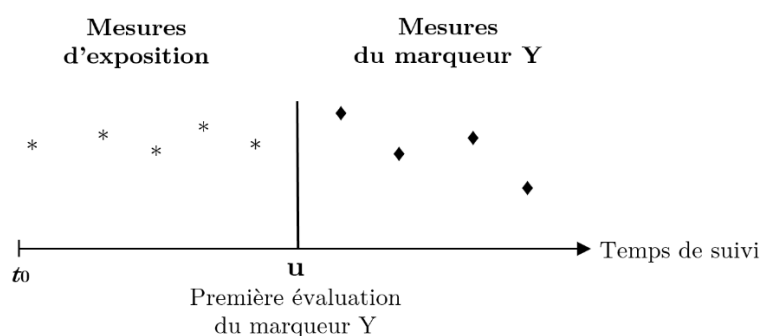
Dans les Chapitres 3 et 4, nous avons présenté des travaux sur les trajectoires de facteurs de risque décrites selon le temps et contrastées en fonction du statut de démence ou de déclin cognitif. Ces trajectoires apportent des informations cruciales pour l'identification de fenêtres critiques d'exposition. Toutefois, leur modélisation ne permet pas de quantifier l'effet de l'histoire d'exposition à ce facteur sur l'évènement d'intérêt. Pourtant, considérer des associations temporelles permettrait d'aller encore plus loin dans l'identification de fenêtres clés d'intervention. Des travaux épidémiologiques ont quantifié l'effet ajusté d'une exposition à un temps donné, à l'aide d'indices cumulés d'exposition non pondérés ou pondérés sur la survenue d'un évènement de santé. Toutefois, comme précisé dans le Chapitre 2, cette littérature reste limitée à des évènements binaires ou de survie et ne considère que des données d'exposition complètes et non-bruitées. Une exception concerne la contribution récente de Mauff et coll. (332) qui propose l'application d'un modèle conjoint afin de considérer une exposition mesurée de façon intermittente et avec erreur sur un temps d'évènement. Cependant ce modèle se limite à une exposition mesurée de façon concomitante avec l'évènement d'intérêt, alors que pour la démence, les fenêtres critiques d'exposition sont probablement bien en amont de toute évaluation du risque ; les fenêtres d'intérêt sont donc séparées. L'intérêt de considérer des fenêtres temporelles d'étude de l'exposition et de l'évènement différentes ne se limite pas à la démence et au vieillissement cognitif, et s'étend à la recherche des facteurs étiologiques des maladies chroniques de façon générale, dans une perspective épidémiologique vie-entière. Il y a donc un réel besoin de proposer des alternatives méthodologiques aux approches existantes pour l'étude d'expositions cumulées.

Ce chapitre expose le dernier travail de thèse, une approche de modélisation conjointe de l'histoire d'une exposition et d'un marqueur répété, observés sur des fenêtres de temps non-concomitantes. Nous avons mené plusieurs études de simulations afin de valider la procédure d'estimation du modèle et évaluer des écarts aux hypothèses. Dans les sections suivantes, nous exposons d'abord le modèle statistique et sa procédure d'estimation, puis nous détaillons l'étude de simulation et enfin une application épidémiologique réalisée dans la cohorte NHS, sur l'histoire cumulée d'IMC depuis le milieu de vie et le déclin aux performances cognitives globales après 70 ans.

5.1. Approche de modélisation

Notre approche est consacrée à l'analyse de données longitudinales d'une exposition et d'un marqueur d'intérêt quantitatifs non concomitants. Nous considérons les mesures d'expositions collectées dans la cohorte depuis t_0 (souvent l'entrée dans l'étude) jusqu'au temps de la première évaluation du marqueur d'intérêt (temps u) et l'ensemble des mesures répétées du marqueur, collectées depuis u (Figure 5.1, panel A). A partir de ces données, notre approche propose de modéliser conjointement l'histoire de l'exposition et le marqueur longitudinal afin d'obtenir les trajectoires des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et sur la pente du marqueur longitudinal (Figure 5.1, panel B).

A) Mesures longitudinales non-concomitantes



B) Trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition

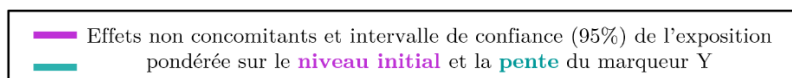
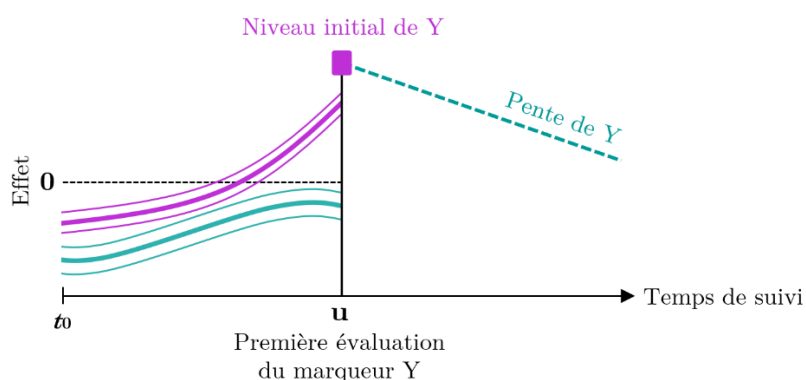


Figure 5.1. Représentations théoriques des mesures répétées d'exposition et du marqueur considérées dans notre approche (panel A) pour représenter les trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et l'évolution du marqueur (panel B).

5.1.1. Spécification du modèle conjoint

5.1.1.1. Modèle linéaire mixte pour l'exposition

Notons E_{il} les valeurs d'exposition observées au temps t_{Eil} ($l = 1, \dots, m_i$) du sujet i ($i = 1, \dots, N$) où m_i représente le nombre de mesures pour le sujet i . Au temps t_{Eil} , la valeur d'exposition observée supposée bruitée peut s'écrire de la façon suivante :

$$E_{il} = \mathbf{E}_i^*(t_{Eil}) + \varepsilon_{il} \quad (5.1)$$

$$\text{avec } \varepsilon_{il} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2), \varepsilon_{il} \perp \varepsilon_{il'}$$

avec $\mathbf{E}_i^*(t_{Eil})$ la vraie valeur de l'exposition au temps d'observation t_{Eil} et ε_{il} l'erreur de mesure indépendante. La trajectoire de la vraie valeur de l'exposition peut être décrite par un modèle linéaire mixte en temps continu t_E comme suit :

$$\mathbf{E}_i^*(t_E) = \beta_0 + X_i^\top \beta_1 + F(t_E)^\top \beta_2 + (X_i \otimes F(t_E))^\top \beta_3 + b_{0i} + F(t_E)^\top b_{1i} \quad (5.2)$$

$$\text{avec } b_i \sim N(0, B)$$

où β_0 et les vecteurs $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ représentent les paramètres des effets fixes ; X_i le vecteur des variables explicatives continues et/ou catégorielles du sujet i ; $F(t_E)$ la fonction multivariée du temps t_E ; b_{0i} et le vecteur b_{1i} représentent les effets aléatoires individuels supposés multivariés normaux.

5.1.1.2. Histoire d'exposition : indice cumulé d'exposition pondéré

Le WCIE, développé au Chapitre 2, a été utilisé pour résumer l'histoire d'exposition des individus. Dans notre cas, l'exposition est considérée jusqu'au temps u qui correspond à la première évaluation du marqueur répété d'intérêt. La date index u étant fixe, nous avons appliqué la formulation générale du WCIE au niveau sous-jacent d'exposition:

$$\text{WCIE}_i(t_0, u) = \sum_{t_E=t_0}^u \omega(t_E) \mathbf{E}_i^*(t_E) \quad (5.3)$$

avec $w(t_E)$ la fonction de pondération assignée aux expositions passées entre t_0 et u et $E_i^*(t_E)$ la vraie valeur de l'exposition (non bruitée) définie en (5.2). Ce WCIE va ensuite être inclus dans le modèle linéaire mixte du marqueur longitudinal en tant que variable explicative.

5.1.1.3. Modèle linéaire mixte pour le marqueur répété d'intérêt

Notons Y_{ij} la valeur observée du marqueur d'intérêt pour le sujet i au temps de mesure t_{ij} ($j = 1, \dots, n_i$) où n_i représente le nombre de mesures du marqueur pour le sujet i . La trajectoire du marqueur est décrite par un modèle linéaire mixte défini de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
 Y_{ij} = & \alpha_0 + U_i^T \alpha_1 + \alpha_2 t_{ij} + \gamma_I \text{WCIE}_{I_i} \\
 & + t_{ij} U_i^T \alpha_3 + \gamma_S \text{WCIE}_{S_i} t_{ij} \\
 & + c_{0i} + c_{1i} t_{ij} + \tilde{\epsilon}_{ij}
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

avec $\tilde{\epsilon}_{ij} \sim N(0, \sigma_{\tilde{\epsilon}}^2)$, $\tilde{\epsilon}_{ij} \perp \tilde{\epsilon}_{ij'}$, $c_i \sim N(0, \tilde{B})$ et $c_i \perp \tilde{\epsilon}_i$

où α_0 , γ_I , γ_S et les vecteurs α_1 , α_2 , α_3 représentent les paramètres des effets fixes; U_i le vecteur des variables explicatives continues et/ou catégorielles du sujet i associées au marqueur ; t_{ij} le temps de suivi ; WCIE_{I_i} l'histoire d'exposition entre t_0 et u comprenant une fonction de poids associée au **niveau initial de Y** que nous noterons $w_I(t_E)$; WCIE_{S_i} l'histoire d'exposition entre t_0 et u comprenant une fonction de poids associée à **la pente de Y** notée $w_S(t_E)$; c_i les effets aléatoires individuels et $\tilde{\epsilon}_{ij}$ les erreurs de mesure indépendantes. Pour la suite, nous distinguerons les paramètres liés à l'intercept de Y par l'indice « **I** » et ceux liés à la pente de Y par « **S** ».

5.1.1.4. Effets dépendants du temps de l'histoire d'exposition

A partir du modèle (5.4), les effets dépendants du temps de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur répété, qui nous intéressent tout particulièrement, peuvent être calculés de la façon suivante :

$$\gamma_I^*(t_E) = \gamma_I \boldsymbol{w}_I(t_E) \quad (5.5)$$

$$\gamma_S^*(t_E) = \gamma_S \boldsymbol{w}_S(t_E) \quad (5.6)$$

Concrètement, $\gamma_I^*(t_E)$ s'interprète comme la différence moyenne du niveau initial de Y pour l'augmentation d'une unité de l'exposition au temps t_E lorsque les trajectoires de celle-ci entre t_0 et u sont similaires en tout temps (antérieur comme postérieur à t_E) sauf en t_E et pour des variables X_i identiques. De façon quasi-semblable, $\gamma_S^*(t_E)$ correspond à la différence de pente du marqueur Y par unité de temps pour l'augmentation d'une unité de l'exposition au temps t_E lorsque les trajectoires sont similaires en tout temps, sauf au temps d'exposition t_E et pour des variables X_i identiques.

5.1.2. Spécification des poids approximés par splines

Comme énoncé dans le Chapitre 2, dans de nombreux contextes épidémiologiques la forme fonctionnelle de la fonction de poids n'est pas connue. En conséquence, nous proposons dans cette approche de partir directement sur une fonction de pondération souple estimée à partir des données par régression sur une base de splines. Nous pouvons noter la fonction associée à l'intercept ($\boldsymbol{w}_I(t_E)$ défini en (5.5)) et celle associée à la pente du marqueur longitudinal ($\boldsymbol{w}_S(t_E)$ défini en (5.6)) comme suit :

$$\boldsymbol{w}_I(t_E) = \sum_{k=1}^K \theta_{I_k} B_k(t_E) \quad (5.7)$$

$$\boldsymbol{w}_S(t_E) = \sum_{k=1}^K \theta_{S_k} B_k(t_E) \quad (5.8)$$

où $B_k (k=1, \dots, K)$ les K fonctions de bases splines qui incluent un intercept. Pour simplifier, nous avons noté ici les mêmes fonctions de splines mais elles peuvent aussi être différentes entre (5.7) et (5.8) ; θ_{I_k} et θ_{S_k} représentent les coefficients à estimer de la combinaison linéaire de la base splines correspondante.

Dès lors que la fonction de poids est estimée à partir de données, le modèle statistique en (5.4) n'est identifiable qu'avec l'ajout de contraintes. En effet, il n'est pas possible d'identifier

sans contraintes à la fois les γ et les $w(t_E)$ définissant les effets dépendants du temps $\gamma^*(t_E)$ présentés en (5.5) et (5.6). Pour cela, certains auteurs ont proposé de contraindre les fonctions de poids $w(t_E)$ et d'estimer les paramètres moyens γ (39,367). Dans notre travail, nous avons choisi de directement estimer les effets dépendants du temps sans contraindre les poids et avons donc fixé les γ moyens à 1. Ainsi dans la suite, $\gamma^*(t_E)=w(t_E)$. On estime donc $2 \times K$ paramètres pour les effets dépendants du temps.

Par ailleurs, pour faciliter l'étape d'estimation, il est envisageable d'inclure dans le modèle une variable dépendante du temps D_k qui, si les bases de splines sont les mêmes, peut s'écrire de la façon suivante:

$$D_k = \sum_{t_E=t_0}^u B_k(t_E) \mathbf{E}_i^*(t_E) \quad \text{avec} \quad k = 1, \dots, K \quad (5.9)$$

Ainsi, à partir de la formule (5.9) on peut redéfinir le modèle linéaire mixte (5.4) comme suit :

$$\begin{aligned} Y_{ij} = & \alpha_0 + U_i^T \alpha_1 + \alpha_2 t_{ij} + \sum_{k=1}^K \theta_{\mathbf{I}k} D_{\mathbf{I}k} \\ & + U_i^T \alpha_3 t_{ij} + \sum_{k=1}^K \theta_{\mathbf{S}k} D_{\mathbf{S}k} t_{ij} \\ & + c_{0i} + c_{1i} t_{ij} + \tilde{\epsilon}_{ij} \end{aligned} \quad (5.10)$$

$$\text{avec } \tilde{\epsilon}_{ij} \sim N(0, \sigma_{\tilde{\epsilon}}^2), \tilde{\epsilon}_{ij} \perp \tilde{\epsilon}_{ij'}, c_i \sim N(0, \tilde{B}) \text{ et } c_i \perp \tilde{\epsilon}_i$$

où $\alpha, \theta_{\mathbf{I}}, \theta_{\mathbf{S}}, U_i, t_{ij}, D_{\mathbf{I}k}, D_{\mathbf{S}k}, c$ et $\tilde{\epsilon}_{ij}$ ont été définis précédemment, et $\alpha, \theta_{\mathbf{I}}, \theta_{\mathbf{S}}$ et B sont les paramètres à estimer.

Dans ce cas, les effets dépendants du temps de l'histoire d'exposition sur le niveau initial et la pente du marqueur Y peuvent être calculés comme suit :

$$\gamma_{\mathbf{I}}^*(t_E) = \sum_{k=1}^K \theta_{\mathbf{I}k} B_k(t_E) \quad (5.11)$$

$$\gamma_{\mathbf{S}}^*(t_E) = \sum_{k=1}^K \theta_{\mathbf{S}k} B_k(t_E) \quad (5.12)$$

5.1.3. Estimation du modèle en deux étapes

On note $\phi_E = (\beta, \sigma_{\epsilon}, B)$ et $\phi_Y = (\alpha, \sigma_{\tilde{\epsilon}}, \tilde{B}, \theta_{\mathbf{I}1}, \dots, \theta_{\mathbf{I}K}, \theta_{\mathbf{S}1}, \dots, \theta_{\mathbf{S}K})$ les vecteurs de paramètres à estimer dans les modèles linéaires mixtes de l'exposition (5.2) et du marqueur longitudinal

(5.10). Il est attendu que tous ces paramètres soient estimés conjointement. Toutefois, cette estimation est complexe. Pour faciliter l'estimation des paramètres, une méthode d'estimation en deux temps est envisageable. Dans un modèle conjoint où les variables sont mesurées sur des périodes identiques, cette méthode peut induire des biais (368). Toutefois, dans notre cas où les fenêtres de l'exposition et du marqueur sont non-concomitantes, il est probable que cette méthode d'estimation plus simple, en deux temps, n'engendre pas trop de biais. C'est ce que nous vérifierons plus tard au moyen de l'étude de simulations.

5.1.3.1. Etape 1

Modèle linéaire mixte de l'exposition

Les paramètres $\varnothing_E = (\beta, \sigma_\varepsilon, B)$ pour l'exposition sont estimés par la méthode de maximisation de la vraisemblance à partir du modèle linéaire mixte suivant :

$$E_{il} = \beta_0 + \beta_1 + F(t_{Eil})^\top \beta_2 + (X_i \otimes F(t_{Eil})^\top)^\top \beta_3 + b_{0i} + F(t_E)^\top b_{1i} + \varepsilon_{il} \quad (5.13)$$

$$\text{avec } \varepsilon_{il} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2), \varepsilon_{il} \perp \varepsilon_{il'}, b_i \sim N(0, B) \text{ et } b_i \perp \varepsilon_i$$

où $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, X_i, F(t_E), b_i$ ont été définis précédemment.

Histoire d'exposition et prédictions individuelles

A partir des paramètres estimés des effets fixes $\hat{\beta}$ et des prédictions des effets aléatoires calculés a posteriori \hat{b}_i dans le modèle (5.13), les prédictions individuelles de l'exposition peuvent être calculées sur une grille de temps t_E (ex. tous les 2 ans) comme suit :

$$\hat{E}_i(t_E) = \hat{\beta}_0 + X_i^\top \hat{\beta}_1 X_i + F(t_E)^\top \hat{\beta}_2 + (X_i \otimes F(t_E)^\top)^\top \hat{\beta}_3 + \hat{b}_{0i} + F(t_E)^\top \hat{b}_{1i} \quad (5.14)$$

En suivant la même méthodologie développée dans la partie 5.1.2., on peut, en considérant deux bases de splines différentes définir alors les deux covariables dépendantes du temps :

$$\hat{D}_{Ik} = \sum_{t_E=0}^u B_k(t_E) \hat{E}_i(t_E) \quad \text{avec } k = 1, \dots, K \quad (5.15)$$

$$\widehat{D}_{S_k} = \sum_{t_E=0}^u B_k(t_E) \widehat{E}_i(t_E) \quad \text{avec } k = 1, \dots, K \quad (5.16)$$

Ces deux covariables vont être ensuite utilisées dans le modèle linéaire mixte du marqueur.

5.1.3.2. Etape 2

Modèle linéaire mixte du marqueur longitudinal

Dans la deuxième étape, on remplace D_{I_k} par \widehat{D}_{I_k} et D_{S_k} par \widehat{D}_{S_k} dans le modèle linéaire mixte du marqueur défini en (5.10). A partir de ce nouveau modèle, on estime les paramètres $\Phi_Y = (\alpha, \sigma_{\tilde{\varepsilon}}, \tilde{B}, \theta_{I_1}, \dots, \theta_{I_K}, \theta_{S_1}, \dots, \theta_{S_K})$ par la méthode classique de maximisation de la vraisemblance. A partir des paramètres estimés on peut alors calculer la trajectoire d'effets estimés de l'histoire d'exposition en chaque temps t_E :

$$\hat{\gamma}_I^*(t_E) = \sum_{k=1}^K \hat{\theta}_{I_k} B_k(t_E) \quad (5.17)$$

$$\hat{\gamma}_S^*(t_E) = \sum_{k=1}^K \hat{\theta}_{S_k} B_k(t_E) \quad (5.18)$$

5.1.4. Variabilité dans les estimations

Pour calculer les intervalles de confiance des effets de l'histoire d'exposition en chaque temps t_E , nous avons d'abord utilisé la méthode Delta. Notons que cette méthode ne tient compte que de la variabilité des estimations de l'étape 2. En considérant $\gamma(t_E) = g(\theta)$, en chaque temps t_E , nous avons appliqué la formule suivante pour récupérer l'estimation des matrices de variance-covariance des effets :

$$\text{Var}(\hat{\gamma}_I^*(t_E)) \approx \nabla g(\hat{\theta}_I(t_E))^\top \widehat{\text{VarCov}}(\hat{\theta}_I) \nabla g(\hat{\theta}_I(t_E)) \quad (5.19)$$

$$\text{Var}(\hat{\gamma}_S^*(t_E)) \approx \nabla g(\hat{\theta}_S(t_E))^\top \widehat{\text{VarCov}}(\hat{\theta}_S) \nabla g(\hat{\theta}_S(t_E)) \quad (5.20)$$

avec $\nabla g(\hat{\theta}_I(t_E))$ et $\nabla g(\hat{\theta}_S(t_E))$ les gradients suivant θ de $\hat{\gamma}_I^*$ et $\hat{\gamma}_S^*$ au temps t_E , respectivement, et $\widehat{\text{VarCov}}(\hat{\theta}_I)$ et $\widehat{\text{VarCov}}(\hat{\theta}_S)$ les matrices de variance-covariance estimées des

estimateurs $\hat{\theta}_{I1}, \dots, \hat{\theta}_{IK}$ et $\hat{\theta}_{S1}, \dots, \hat{\theta}_{SK}$ au temps t_E respectivement. Comme g est une fonction linéaire des θ , les gradients peuvent être calculés facilement.

Ainsi, les intervalles de confiance à 95% pour chacun de ces effets au temps t_E se calculent de la façon suivante :

$$\text{IC}_{95\%}(\hat{\gamma}_I^*(t_E)) = \hat{\gamma}_I^*(t_E) \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(\hat{\gamma}_I^*(t_E))} \quad (5.21)$$

$$\text{IC}_{95\%}(\hat{\gamma}_S^*(t_E)) = \hat{\gamma}_I^*(t_E) \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(\hat{\gamma}_S^*(t_E))} \quad (5.22)$$

Cette première façon de calculer les variances des effets dépendants du temps ne tient pas compte de la variabilité issue de la première étape d'estimation (pour $\hat{\mathbf{E}}$) et est donc susceptible de sous-estimer la variance réelle des estimations. Nous avons envisagé d'utiliser dans un second temps une méthode de Bootstrap paramétrique pour estimer la variabilité totale de la trajectoire d'effets. Cependant, cette méthode n'est pas présentée dans la thèse car elle est en cours d'évaluation/réalisation.

5.2. Etude de simulation

Nous avons évalué les performances de notre méthode d'estimation par simulation. La méthodologie d'une étude de simulation consiste à générer un jeu de données selon un modèle dit « de génération » et à estimer les paramètres du modèle dit « d'estimation » sur ces données. Cette technique est répliquée un grand nombre de fois. Nous présentons ci-dessous le schéma des simulations.

5.2.1. Schéma de génération

Nous avons choisi un schéma pour le modèle de génération proche de celui de la cohorte NHS, où les visites de suivi ont été réalisées tous les deux ans et où des mesures répétées de l'IMC et du TICS ont été collectées sur 25 ans et 6 ans de suivi, respectivement, au cours de deux fenêtres d'observation successives (Figure 5.1.). Nous avons également mimé deux

caractéristiques principales des participantes à cette étude : l'âge à l'entrée dans l'étude et le niveau d'éducation, considéré en binaire.

Dans un échantillon de N sujets, nous avons simulé les valeurs observées d'exposition E_{il} à partir des temps de mesure t_{Eil} , i pour le sujet, l pour la mesure, et les valeurs du marqueur d'intérêt Y_{ij} , à partir des temps de mesure t_{ij} , j pour la mesure. Nous avons considéré le modèle de génération suivant :

Pour chaque sujet i ,

1. on simule les variables explicatives non dépendantes du temps X_1 (l'âge) suivant une loi normale $N(51,3)$ et X_2 (le niveau d'éducation) suivant une loi de Bernoulli de paramètre $p=0.25$;
2. on simule les effets aléatoires b_i pour l'exposition à partir d'une loi normale multivariée centrée $N(0,B)$ avec $B=LL^T$ où la matrice de Cholesky L est paramétrée pour assurer que la matrice B soit définie positive ;
3. on simule le vecteur des temps d'observation de l'exposition t_{Eil} ($l = 1, \dots, 13$) autour de temps de visites théoriques réalisées tous les 2 ans entre 0 et 25 ans de suivi et auxquels on ajoute une incertitude v de loi uniforme $U(-0.5,0.5)$ (ainsi, les temps de visite de chaque participante ne sont pas identiques) ;
4. à chaque temps de mesure t_{Eil} , on simule des données manquantes suivant une loi de Bernoulli de paramètre $p=0.10$;
5. à chaque temps de mesure t_{Eil} , on simule l'erreur de mesure indépendante ε_{il} à partir d'une loi normale $N(0, 0.92)$;
6. pour chaque mesure l , on calcule la valeur observée bruitée de l'exposition E_{il} :

$$E_{il} = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + F(t_{Eil})^T \beta_3 + b_{0i} + F(t_{Eil})^T b_{1i} + \varepsilon_{is} \quad (5.23)$$

avec $F(t_{Eil})$ une fonction du temps flexible approximée par splines cubiques naturelles avec 4 nœuds internes et avec des bornes extérieures resserrées à 5% et 95% de la distribution ;

7. on simule aussi les vraies valeurs de l'exposition (non bruitées) $\mathbf{E}^*_i(t_E)$ à des temps fictifs t_E ($t_E = 0, 1, \dots, 24, 25$) fixés chaque année :

$$\mathbf{E}_i^*(t_E) = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + F(t_E)^\top \beta_3 + b_{0i} + F(t_E)^\top b_{1i} \quad (5.24)$$

8. on simule les effets aléatoires c_i pour le marqueur longitudinal à partir d'une loi normale multivariée centrée $N(0, C)$ avec $C = \tilde{L}\tilde{L}^\top$ où la matrice de Cholesky \tilde{L} est paramétrée pour assurer que la matrice C soit définie positive ;
9. on simule le vecteur des temps d'observation du marqueur t_{ij} ($j = 1, \dots, 4$) autour de temps de visites théoriques réalisées tous les 2 ans entre 25 ans et 31 ans de suivi et auxquels on ajoute une incertitude v de loi uniforme $U(-0.5, 0.5)$. A noter que nous nous sommes assurés que t_{i1} était égal à $t_{E\mathbb{N}3}$;
10. à chaque temps de mesure t_{ij} , on simule des données manquantes suivant une loi de Bernoulli de paramètre $p=0.03$;
11. à chaque temps de mesure t_{ij} , on simule l'erreur de mesure indépendante $\tilde{\epsilon}_{ij}$ suivant une loi normale $N(0, 2.05)$;
12. pour chaque mesure j , à partir de fonctions de poids prédéfinies (cf. section suivante), on définit l'observation du marqueur Y_{ij} :

$$\begin{aligned} Y_{ij} = & \alpha_0 + \alpha_1 X_{1i} + \alpha_2 X_{2i} + \alpha_3 t_{ij} + \sum_{t_E=0}^{25} \gamma_1^*(t_E) \mathbf{E}_i^*(t_E) \\ & + \alpha_4 X_{1i} t_{ij} + \alpha_5 X_{2i} t_{ij} + \sum_{t_E=0}^{25} \gamma_S^*(t_E) \mathbf{E}_i^*(t_E) t_{ij} \\ & + c_{0i} + c_{1i} t_{ij} + \tilde{\epsilon}_{ij} \end{aligned} \quad (5.25)$$

Toutes les valeurs de paramètres définies ci-dessus et les paramètres $\rho = (\text{vec}(L), \text{vec}(\tilde{L}), \beta, \alpha)^\top$ ont été choisis à partir de l'estimation du modèle de génération des données sur les données NHS en considérant comme exposition l'IMC et comme marqueur le TICS.

5.2.2. Différents scenarii pour les trajectoires d'effets

Lors de la génération des données, trois scenarii de trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition sur l'intercept et la pente du marqueur qui pourraient être pertinents dans la démence, ont été envisagés.

5.2.2.1. Scenario 1

Effets constants au cours du temps avec γ_I^* fixé à -0.05 pour l'intercept et γ_S^* fixé à -0.01 pour la pente (Figure 5.2.).

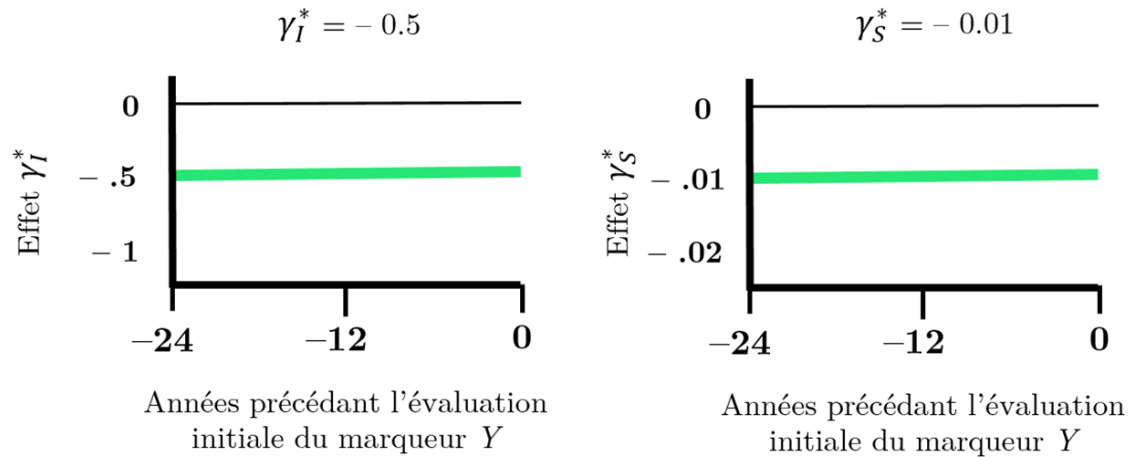


Figure 5.2. Trajectoires d'effets constants de l'histoire d'exposition sur le niveau initial (panel gauche) et la pente (panel droit) du marqueur d'intérêt selon le scenario 1.

5.2.2.2. Scenario 2

Trajectoires d'effets prenant la forme de la fonction de répartition de la loi normale centrée réduite $X \sim N(0,1)$ sur la partie supérieure (au-delà de 0) et considérant tout au long de la fenêtre d'exposition des effets négatifs compris entre - 0.05 et 0 pour l'intercept et des effets négatifs compris entre - 0.015 et 0 pour la pente (Figure 5.3).

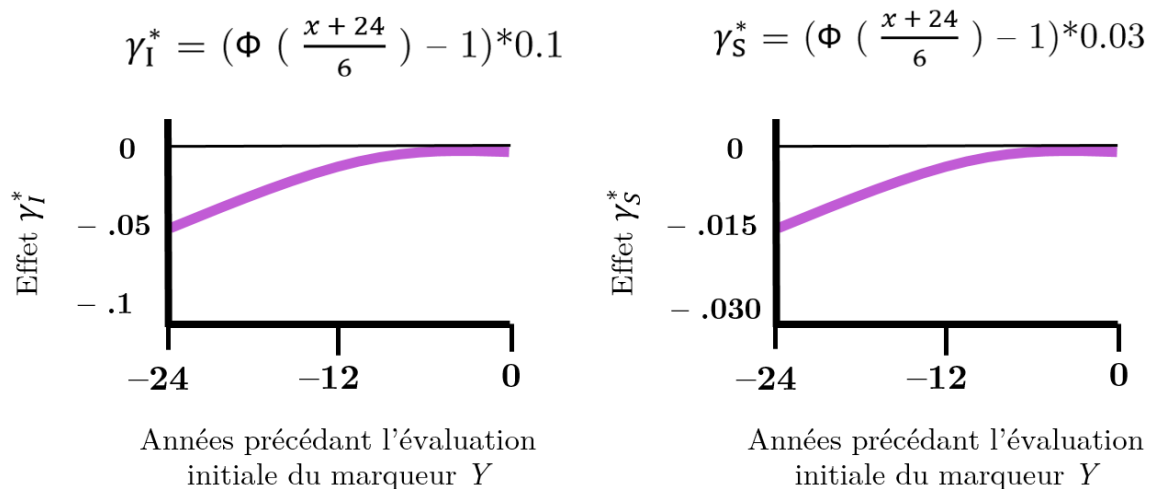


Figure 5.3. Formules et trajectoires d'effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial (panel gauche) et la pente (panel droit) du marqueur d'intérêt selon le scenario 2.

5.2.2.3. Scenario 3

Trajectoires imitant les associations observées entre IMC et TICS dans la NHS, avec des effets négatifs loin en amont de la première évaluation du marqueur Y qui deviennent positifs à l’approche de l’évaluation initiale de Y (Figure 5.4). Cette trajectoire est obtenue à partir d’une fonction du temps approximée par splines cubiques naturelles à 4 nœuds internes et avec des bornes resserrées à 5% et 95% de la distribution.

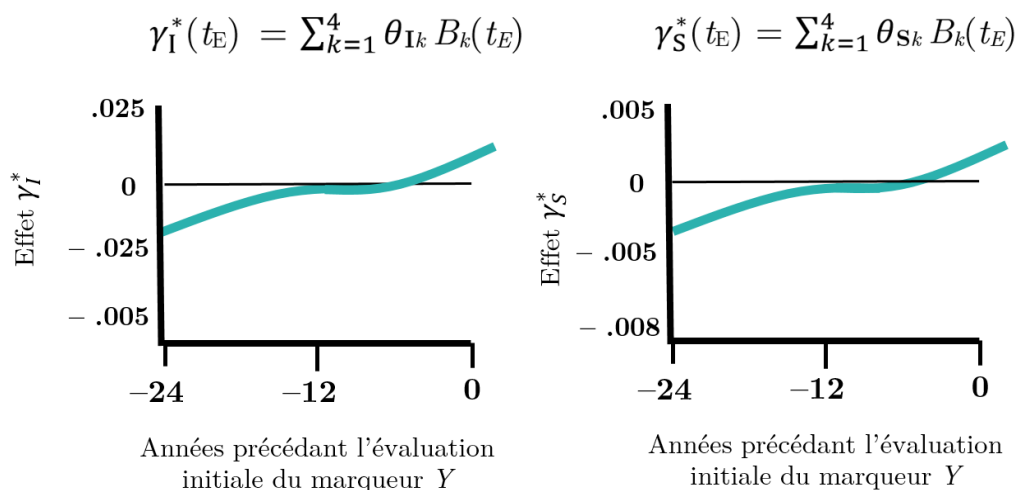


Figure 5.4. Formules et trajectoires d’effets de l’histoire d’exposition sur le niveau initial (panel gauche) et la pente (panel droit) du marqueur d’intérêt selon le scénario 3.

5.2.3. Modèles d’estimation

Pour chacun des trois scénarii présentés ci-dessus, nous avons simulé 500 répliques d’un jeu de données de 1000 sujets selon le modèle de génération présenté au-dessus. Nous avons ensuite appliqué un modèle d’estimation sur ces données simulées; l’objectif étant d’évaluer si notre méthode d’estimation permet de retrouver correctement les paramètres utilisés pour générer les données.

Sur les données simulées, nous avons appliqué pour l’exposition un modèle linéaire mixte d’estimation similaire à celui présenté en (5.24) dans le modèle de génération. Concernant le marqueur, le modèle linéaire mixte d’estimation est semblable à celui présenté en (5.25) dans le modèle de génération, à la différence que les vraies valeurs de l’exposition $\mathbf{E}_i^*(t_E)$ sont

remplacées par les prédictions individuelles d'exposition. Celles-ci sont calculées à partir des paramètres estimés dans le modèle d'estimation (5.13) à des temps t ($t = 0, \dots, 25$) fixés chaque année (calcul de prédictions individuelles développé en (5.14)). La trajectoire d'effet de l'exposition sur l'intercept et la pente du marqueur ont été systématiquement approchées par des splines cubiques naturelles avec un intercept, 2 nœuds internes et des bornes resserrées à 5% et 95%. En conséquence, dans le modèle d'estimation du marqueur nous avons inclus deux covariables intermédiaires dépendantes du temps (pour l'intercept et la pente) de la même manière que nous l'avons développé en (5.9) et (5.10). Les effets dépendants du temps de l'histoire d'exposition sur le niveau initial $\hat{\gamma}_I^*(t_E)$ et sur la pente $\hat{\gamma}_S^*(t_E)$ du marqueur ont ensuite été calculés de la même façon que nous l'avons développé en (5.17) et (5.18). Enfin, les intervalles de confiance à 95% des trajectoires d'effets ont été calculés par la méthode Delta présentée en section 5.1.4 (qui ne tient pas compte de la variabilité de la première étape d'estimation).

5.2.4. Résultats des simulations

Pour chaque scénario, nous avons tout d'abord représenté graphiquement les distributions des 500 trajectoires d'effets estimés $\hat{\gamma}_I^*(t_E)$ et $\hat{\gamma}_S^*(t_E)$ dans les 25 années précédant la première évaluation du marqueur, à intervalle de 1 an, à l'aide de boîtes à moustaches afin d'évaluer le biais dans l'estimation de la trajectoire théorique. Nous avons aussi représenté le taux de couverture empirique de l'intervalle de confiance à 95 % de chaque effet, c'est à dire le pourcentage de fois où la vraie valeur de l'effet est dans l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation. Si l'inférence est correcte, l'intervalle de taux de couverture autorisé pour 500 simulations doit être aux environs de 95%. De plus, nous avons aussi confronté les vraies valeurs des 18 paramètres du modèle du marqueur aux estimations moyennes et aux écart-types empiriques et asymptotiques obtenus à partir des 500 simulations, ainsi que les taux de couverture. Quel que soit le scénario, les modèles d'estimation ont convergé à 100%. L'ensemble de ce projet a été réalisé sous le logiciel **R** et l'estimation des modèles linéaires mixtes a été réalisée en utilisant la fonction **hlme** du package **lcmm** (310).

5.2.4.1. Scenario 1

Pour le premier scénario, les trajectoires théoriques d'effets de l'histoire d'exposition sont constantes au cours du temps. Quelle que soit l'année de recul depuis l'évaluation initiale du marqueur (année 0), les distributions des effets estimées de l'histoire d'exposition sur l'intercept et la pente sont bien centrées autour des vraies valeurs avec des étendues relativement faibles (Figure 5.5, panel haut). De plus, les taux de couverture des effets sont très corrects, avec des valeurs proches de la valeur attendue à 95% (valeurs obtenues comprises entre 92% et 98%) (Figure 5.5, panel bas). Concernant les paramètres du modèle du marqueur, les estimations ne sont pas biaisées, les variances correctement estimées et les taux de couverture sont satisfaisants (Tableau 5.1).

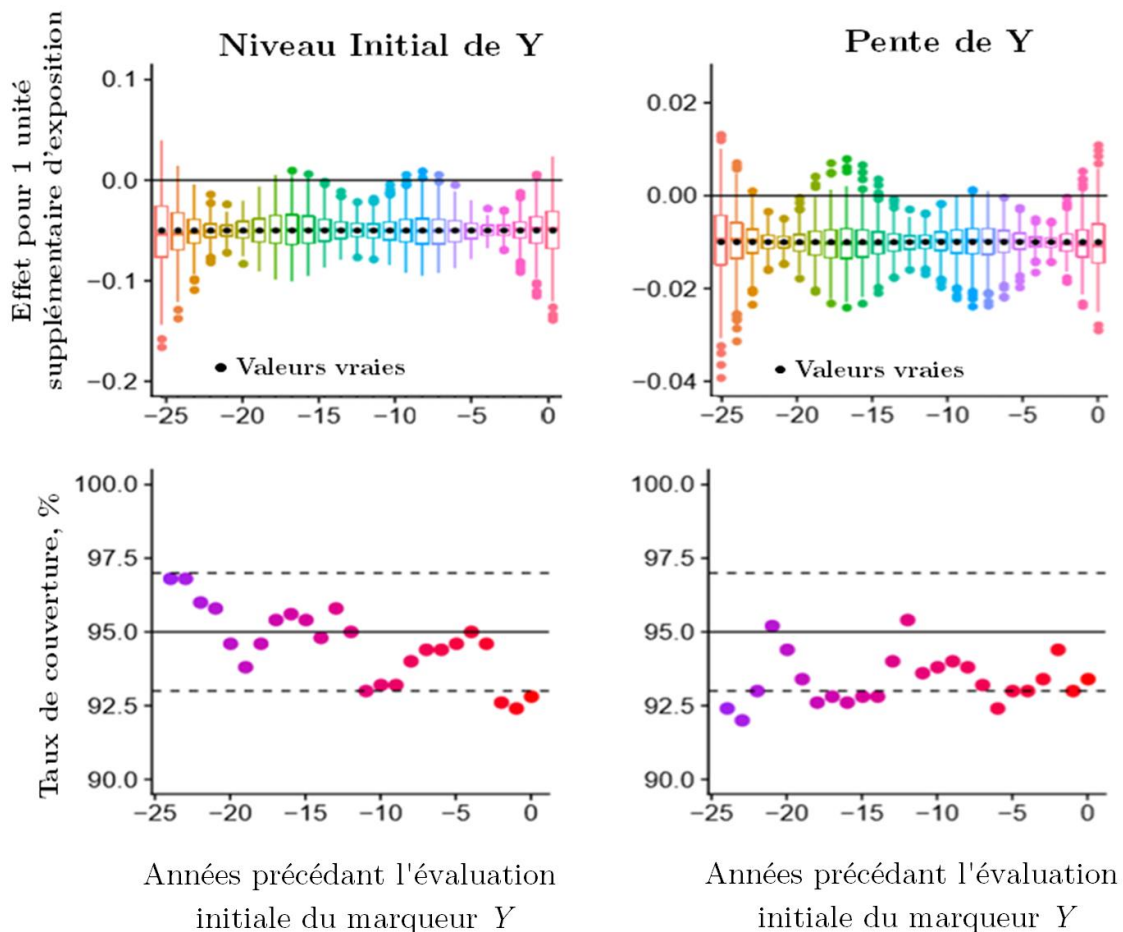


Figure 5.5. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial (panel haut gauche) et la pente (panel haut droit) du marqueur d'intérêt pour 500 simulations de 1000 sujets, au cours des 25 années précédant l'évaluation initiale du marqueur, et taux de couverture correspondants (panels bas) pour le Scenario 1.

Tableau 5.1. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 1.

Paramètre	Vraie valeur	Estimation moyenne	ET empirique	ET asymptotique	Taux de couverture, %
Intercept	41.054	40.572	1.547	1.474	92.6
Temps	1.142	1.068	0.336	0.325	93.6
Education	0.505	0.510	0.182	0.186	94.6
Age initial	-0.123	-0.122	0.027	0.027	95.8
Temps*Education	-0.003	-0.004	0.041	0.041	95.6
Temps*Age initial	-0.024	-0.025	0.006	0.006	94.0
Chol(σ_{11})[†]	1.849	1.683	0.823	0.081	92.0
Chol(σ_{12})[†]	0.071	0.077	0.048	0.030	93.6
Chol(σ_{22})[†]	0.304	0.152	0.264	0.031	92.3
σ_ε	2.047	2.023	0.318	0.033	95.2

ET : écart-type empirique.

[†] paramètres de la matrice de Cholesky.

5.2.4.2. Scenario 2

Dans le second scénario, les trajectoires d'effets simulées prennent la forme d'une fonction de répartition d'une loi normale centrée, avec des valeurs négatives d'effets loin en amont de l'évaluation initiale du marqueur (année 0) et qui se rapprochent de zéro au cours du temps. A nouveau, quelle que soit l'année d'exposition, les distributions estimées des effets de l'histoire d'exposition sur l'intercept et la pente sont bien centrées autour des valeurs théoriques et les taux de couverture sont compris entre 92% et 97% (Figure 5.6). De plus, les paramètres estimés moyens et les écart-types sont proches des vraies valeurs et les taux de couverture sont très satisfaisants (Tableau 5.2).

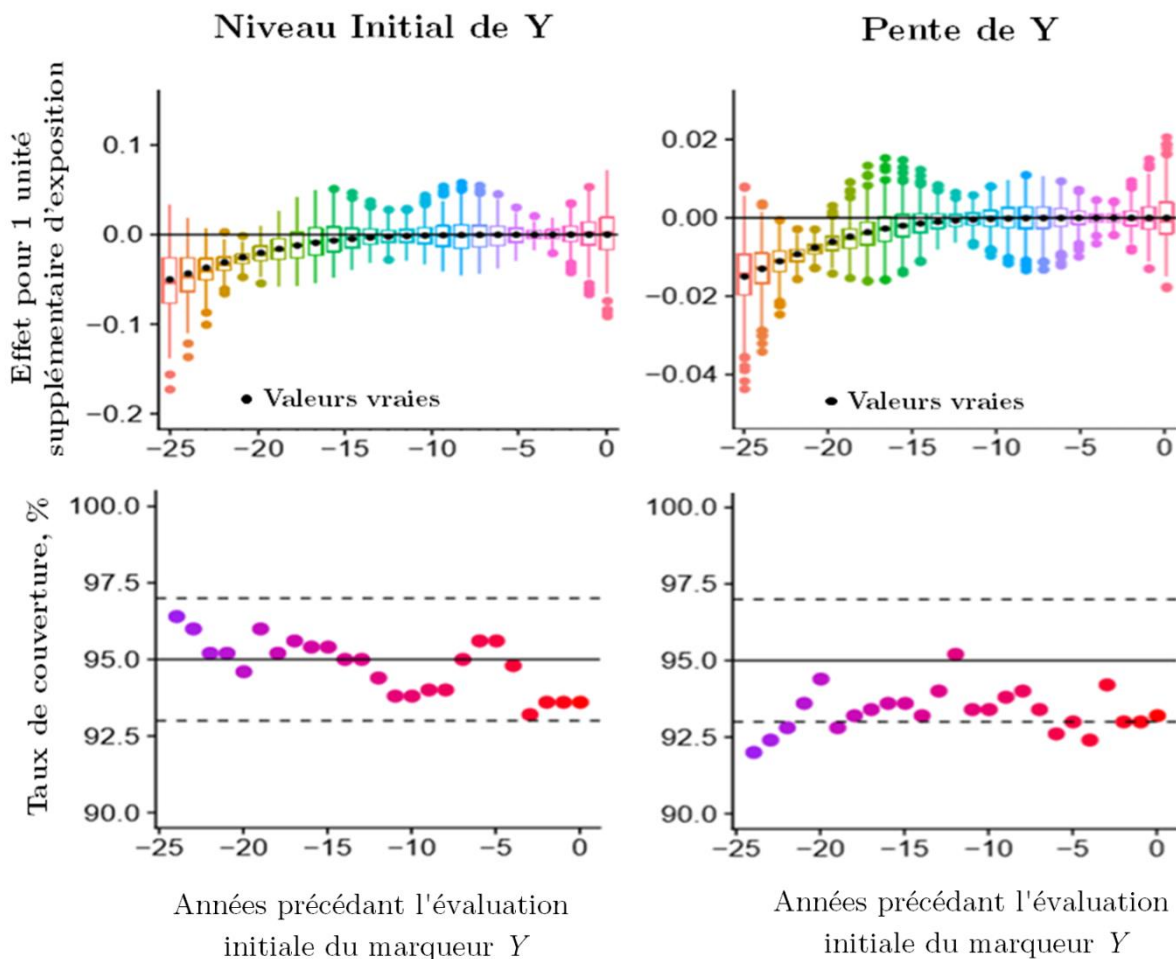


Figure 5.6. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial (panel haut gauche) et la pente (panel haut droit) du marqueur d'intérêt pour 500 simulations de 1000 sujets, au cours des 25 années précédant l'évaluation initiale du marqueur, et taux de couverture correspondants (panels bas) pour le Scenario 2.

Tableau 5.2. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 2.

Paramètre	Vraie valeur	Estimation moyenne	ET empirique	ET asymptotique	Taux de couverture, %
Intercept	41.054	40.897	1.497	1.462	92.4
Temps	1.142	1.123	0.322	0.323	94.6
Education	0.505	0.508	0.183	0.185	96.4
Age initial	-0.123	-0.122	0.027	0.027	95.8
Temps*Education	-0.003	-0.004	0.041	0.041	95.2
Temps*Age initial	-0.024	-0.025	0.006	0.006	94.4
$\text{Chol}(\sigma_{11})^\dagger$	1.849	1.813	0.335	0.081	93.0
$\text{Chol}(\sigma_{12})^\dagger$	0.071	0.075	0.033	0.030	93.6
$\text{Chol}(\sigma_{22})^\dagger$	0.304	0.264	0.144	0.031	91.6
$\sigma \tilde{\varepsilon}$	2.047	2.048	0.032	0.033	95.8

ET : écart-type empirique.

[†] paramètres de la matrice de Cholesky.

5.2.4.3. Scenario 3

Dans le dernier scénario, les trajectoires d'effets imitent celles observées avec l'histoire de l'IMC sur le TICS dans la NHS. Les distributions des trajectoires estimées d'effets de l'histoire d'exposition sur l'intercept et la pente du marqueur sont bien centrées autour des valeurs théoriques avec toutefois une légère différence pour l'effet sur le niveau initial du marqueur à -25 ans (Figure 5.7, panel haut). Les taux de couverture restent encore généralement bons ; les effets ajustés de l'histoire d'exposition sur la pente du marqueur s'approchent toutefois des 100% entre -13 ans et -10 ans (Figure 5.7, panel bas). Les paramètres du modèle pour le marqueur semblent à nouveau être bien estimés (Tableau 5.3).

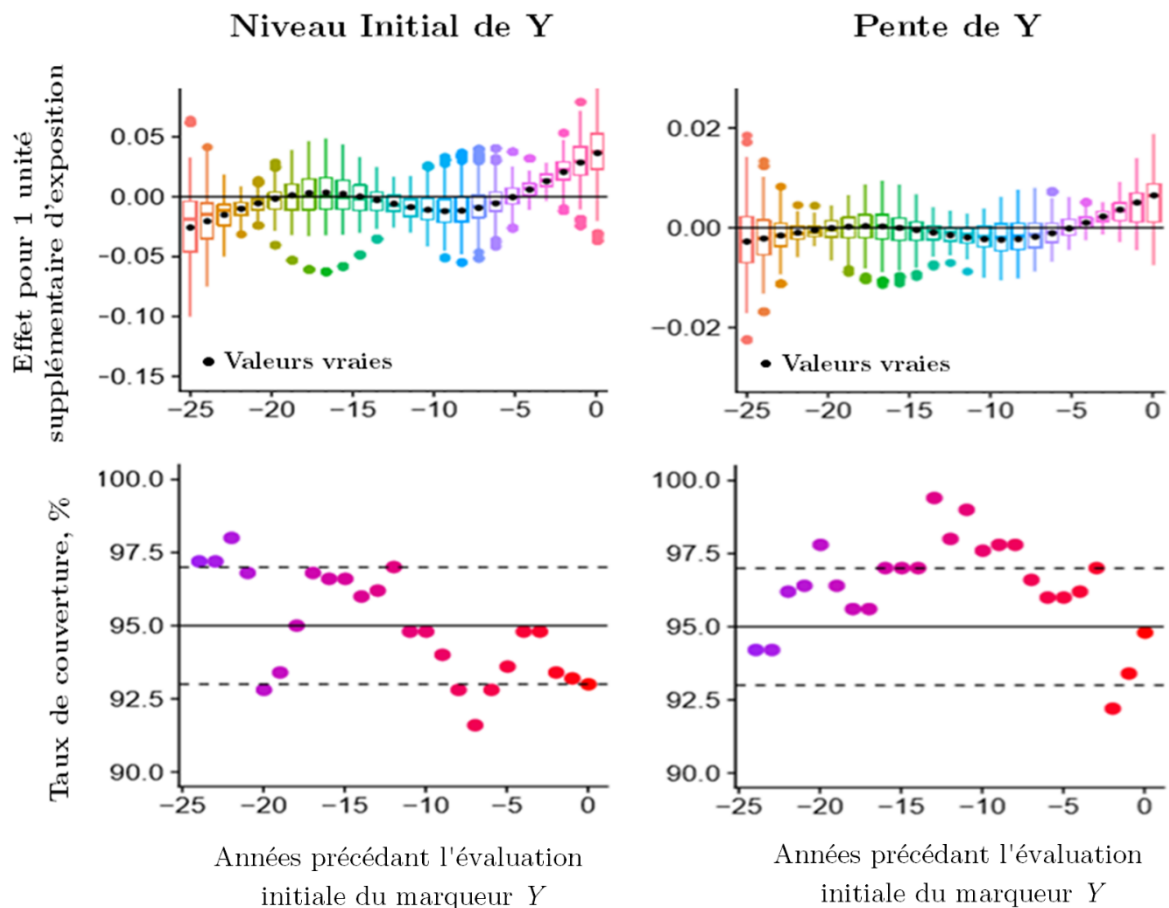


Figure 5.7. Boîtes à moustaches des effets de l'histoire d'exposition sur le niveau initial (panel haut gauche) et la pente (panel haut droit) du marqueur d'intérêt pour 500 simulations de 1000 sujets, au cours des 25 années précédant l'évaluation initiale du marqueur, et taux de couverture correspondants (panels bas) pour le Scenario 3.

Tableau 5.3. Estimations du modèle pour le marqueur répété dans le Scenario 3.

Paramètre	Vraie valeur	Estimation moyenne	ET empirique	ET asymptotique	Taux de couverture, %
Intercept	41.054	40.976	1.511	1.463	92.6
Temps	1.142	1.151	0.318	0.324	96.8
Education	0.505	0.485	0.167	0.185	98.0
Age initial	-0.123	-0.121	0.026	0.027	94.8
γ_{I1}	0.021	0.019	0.046	0.049	96.6
γ_{I2}	-0.025	-0.023	0.039	0.038	92.8
γ_{I3}	-0.005	-0.005	0.016	0.018	98.0
γ_{I4}	0.039	0.039	0.021	0.022	92.8
Temps*Education	-0.003	-0.005	0.040	0.040	96.8
Temps*Age initial	-0.024	-0.025	0.006	0.006	95.6
Temps*γ_{S1}	0.003	0.002	0.010	0.011	95.6
Temps*γ_{S2}	-0.005	-0.004	0.008	0.009	97.8
Temps*γ_{S3}	0.0001	0.001	0.003	0.004	98.8
Temps*γ_{S4}	0.006	0.006	0.005	0.005	90.6
Chol(σ_{11})[†]	1.849	1.842	0.090	0.081	91.2
Chol(σ_{12})[†]	0.071	0.075	0.034	0.030	94.0
Chol(σ_{22})[†]	0.304	0.286	0.097	0.031	94.6
σ_{ε}	2.047	2.047	0.039	0.033	90.2

ET : écart-type empirique.

[†] paramètres de la matrice de Cholesky.

5.2.5. Conclusion

Cette étude de simulation montre que la méthode d'estimation semble retrouver de façon fiable la forme de trajectoire d'effet simulé, que l'on soit dans le cas d'un effet constant au cours du temps ou d'un effet qui varie avec le temps. En particulier, le fait de scinder l'estimation en deux parties ne semble pas engendrer de biais dans ce cas où les fenêtres d'étude sont différentes.

La méthode d'estimation de la variance, par la méthode Delta, semble aussi donner des taux de couverture assez satisfaisants. Cela n'était pas attendu du fait que cette technique ignore la variabilité des estimations de la première étape. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la variance de l'exposition prédite est très faible au regard de la variabilité dans la deuxième étape. Pour évaluer cela, il serait possible de modifier notre modèle de génération en considérant moins de mesures répétées ou encore de plus grandes variances. On pourra aussi évaluer plus précisément la deuxième technique de calcul de la variance par Bootstrap qui tient compte de la variabilité dans les deux étapes.

5.3. Application dans la NHS

5.3.1. Echantillon d'étude

La NHS est une cohorte d'infirmières composée de 121700 femmes âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion en 1976, qui a été détaillée dans le Chapitre 2 en section 2.2.2. Pour rappel, cette cohorte collecte des données tous les deux ans, dont l'IMC, depuis l'inclusion (Figure 5.8). En 1995-2001, une sous-étude sur la cognition a été menée auprès de 19415 femmes âgées de 70 ans et plus sans antécédents d'AVC. Les fonctions cognitives globales ont été évaluées à l'aide d'une batterie de tests cognitifs, dont le TICS, un test des fonctions cognitives globales. Quatre évaluations répétées ont été effectuées sur 6 ans de suivi.

Pour notre échantillon d'étude, nous avons sélectionné les femmes (i) n'ayant pas de données manquantes concernant l'âge et le niveau d'étude, et avec au moins (ii) une mesure d'IMC entre l'inclusion et la première évaluation cognitive et (iii) une mesure de TICS (Figure 5.8).

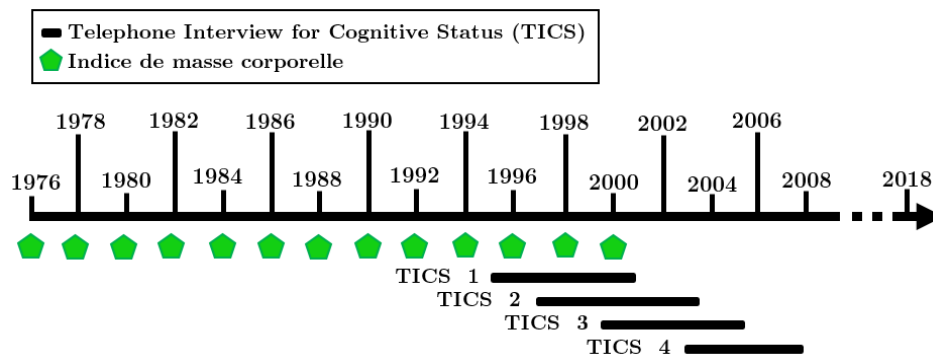


Figure 5.8. Données longitudinales non-concomitantes de corpulence (IMC) et de performances cognitives (TICS) dans la cohorte Nurses' Health Study, utilisées dans notre approche (États-Unis, 1976-2008).

5.3.2. Description de l'échantillon

Au total, les 19415 participantes du volet cognitif de la NHS ont été incluses dans notre échantillon. La moyenne d'âge des femmes était de 50,9 ans (écart-type [ET] = 2,6) à l'inclusion et de 74,2 ans (ET=2,3) à la première évaluation cognitive. La majorité des femmes détenait leur diplôme d'infirmière (77,7%), 16,5% avaient obtenu une Licence et 5,8% un Master ou un Doctorat. Les niveaux d'IMC moyens à l'inclusion et à la première évaluation cognitive étaient de 24,3 kg/m² (ET=3,7) et 26,1 kg/m² (ET=4,8), respectivement. Le nombre moyen de mesures d'IMC étaient de 11,4 (ET=1,7) sur une fenêtre d'observation variant entre 19 et 25 ans selon l'année d'entrée dans la sous-étude cognitive des femmes. La majorité des participantes (58,9%) était entrée dans cette sous-étude en 2000 et 40,3% avant 2000. Le score moyen du TICS à la première évaluation était de 33,8 points (ET=2,6) et le nombre moyen de mesures TICS était de 3,5 (ET=0,7) sur un suivi moyen de 5,7 ans (ET=1,9).

5.3.3. Modélisation

Nous avons appliqué les modèles d'estimation définis en section 5.2.3. Notons IMC_{il} les valeurs observées de l'IMC au temps t_{Eil} ($l = 1, \dots, m_i$) et $TICS_{ij}$ les valeurs observées de TICS au temps t_{ij} ($j = 1, \dots, n_i$) du sujet i ($i = 1, \dots, N$). Le modèle linéaire mixte pour l'IMC est défini comme suit :

$$IMC_{il} = \beta_0 + \beta_1 \text{age}0_i + \beta_2 \text{education}_i + F(t_{Eil}) + b_{0i} + b_{1i}F(t_{Eil}) + \varepsilon_{il} \quad (5.26)$$

$$\text{avec } \varepsilon_{il} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2), \varepsilon_{il} \perp \varepsilon_{il'}, b_i \sim N(0, B) \text{ et } b_i \perp \varepsilon_i$$

où **age0** représente l'âge initial à l'inclusion en années ; **education** le niveau de diplôme en deux catégories (Diplôme d'infirmière *vs.* Licence, Master ou Doctorat) ; $F(t_{Eil})$ une fonction du temps approximée par splines cubiques naturelles avec 4 nœuds internes et avec des bornes resserrées à 5% et 95% de la distribution ; b_i les paramètres des effets aléatoires et ε_i les erreurs de mesures indépendantes.

Le modèle linéaire mixte du TICS est quant à lui défini de la façon suivante :

$$TICS_{ij} = \alpha_0 + \alpha_1 \text{age}0_i + \alpha_2 \text{education}_i + \alpha_3 t_{ij} + \sum_{k=1}^K \theta_{I_k} \widehat{D}_{I_k} \quad (5.27)$$

$$+ \alpha_4 \text{age}0_i t_{ij} + \alpha_5 \text{education}_i t_{ij} + \sum_{k=1}^K \theta_{S_k} \widehat{D}_{S_k}$$

$$+ c_{i0} + c_{i1} t_{ij} + \tilde{\varepsilon}_{ij}$$

$$\text{avec } \tilde{\varepsilon}_{ij} \sim N(0, \sigma_{\tilde{\varepsilon}}^2), \tilde{\varepsilon}_{ij} \perp \tilde{\varepsilon}_{ij'}, c_i \sim N(0, \tilde{B}) \text{ et } c_i \perp \tilde{\varepsilon}_i$$

où α , θ_I , θ_S représentent les paramètres des effets fixes ; **age0**, **education** les variables explicatives définis précédemment ; t_{ij} le temps de suivi depuis la première évaluation du TICS ; \widehat{D}_{I_k} et \widehat{D}_{S_k} les variables intermédiaires dépendantes du temps (voir développement en section 5.1.3.1.); c_i les paramètres des effets aléatoires et $\tilde{\varepsilon}_i$ les erreurs de mesures indépendantes.

A partir de l'estimation classique des paramètres du modèle, nous avons représenté les trajectoires d'effets dépendant du temps de l'histoire d'exposition au cours des 24 années d'observation de l'IMC précédant l'évaluation cognitive à intervalle de 1 an. Notons que pour cette application, les variances d'estimation ont été obtenues selon la méthode Delta.

5.3.4. Résultats

Les trajectoires d'effets de l'IMC sur le niveau initial du TICS et son évolution, ajustées sur l'histoire de l'exposition, sont représentées en Figure 5.9.

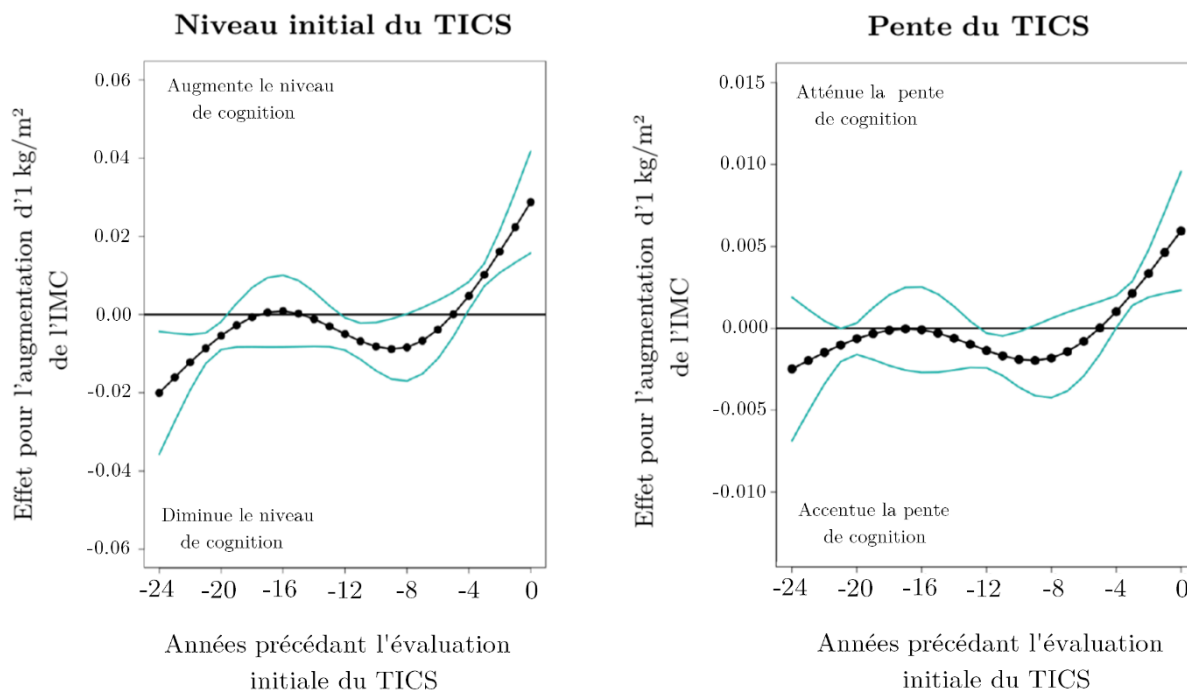


Figure 5.9. Trajectoires d'effets de l'histoire de l'indice de masse corporelle (IMC) sur le niveau initial (panel gauche) et la pente (panel droit) du score *Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS) dans les 24 années précédant l'évaluation cognitive initiale, Nurses' Health Study (N=19415), États-Unis (1976-2000). Les intervalles de confiance à 95% des effets sont représentés en bleu et ont été obtenus à partir de la méthode Delta.

Les résultats montrent qu'un IMC plus élevé en milieu de vie (~40-50 ans) serait associé à un niveau cognitif plus faible vingt ans plus tard, tandis qu'un IMC élevé à des âges plus avancés (~60-70 ans) serait associé à un meilleur niveau cognitif, toute histoire d'exposition égale par ailleurs (Figure 5.9., panel gauche). Concrètement, à âge et un niveau d'étude identiques et à trajectoires d'IMC égales en tout temps, sauf à -24 ans en amont de l'évaluation cognitive, une unité supplémentaire d'IMC est associée à un niveau initial du TICS plus bas de 0,02 points en moyenne (IC95%=-0,037; -0,005). Au contraire, à âge et niveau d'étude identiques et à trajectoires d'IMC égales en tout temps, sauf à la première

évaluation du TICS, une unité supplémentaire d'IMC est associée à un niveau initial du TICS plus élevé de 0,03 point en moyenne (IC95%=0,015; 0,040).

En ce qui concerne la trajectoire d'effets ajustée de l'IMC sur la pente du TICS, son évolution est semblable à celle de l'intercept, mais les effets sont globalement moindres et ne sont significatifs qu'à l'approche de la première évaluation cognitive (Figure 5.9., panel droit). En effet, à âge et niveau d'étude identiques et à trajectoires d'IMC égales en tout temps, sauf à -24 ans en amont de l'évaluation princeps du TICS, une unité supplémentaire d'IMC semble associée à une diminution moyenne de -0,003 point du TICS par an mais pas de façon significative (IC95%=-0,006; 0,002). De plus, à âge et niveau d'étude identiques et pour une trajectoire d'IMC similaire en tout temps sauf au moment de l'évaluation initiale du TICS, l'augmentation d'une unité de l'IMC est associée à une évolution moyenne de 0,006 point du TICS par an (IC95%=0,002; 0,095).

5.4. Conclusion générale

Les premiers résultats obtenus pour valider notre approche en deux étapes sont très satisfaisants. En effet, les études de simulation ont montré que quel que soit le scénario des trajectoires d'effets générés, les modèles d'estimation considérant une fonction de pondération souple approximée par splines pour l'histoire d'exposition se rapprochaient toujours de la trajectoire théorique avec des taux de couvertures très corrects. Il en était de même pour l'ensemble des paramètres estimés dans le modèle du marqueur longitudinal.

Toutefois, des points d'amélioration devront être réalisés. Notre approche en deux étapes induit une variabilité dans les estimations. Or, la méthode Delta que nous avons appliquée dans un premier temps pour obtenir les variances des effets de l'histoire d'exposition en chaque temps permet de considérer uniquement la variabilité des estimations générée lors de deuxième étape. Pour améliorer la qualité de nos estimateurs et naturellement diminuer nos intervalles de confiance, il sera nécessaire d'appliquer une méthode de Monte Carlo de Bootstrap paramétrique qui est la plus adaptée (369). Par ailleurs, le schéma de génération que nous avons appliqué s'inspire de celui de la cohorte NHS qui est relativement optimal :

intervalles courts entre deux mesures, suivi long de l'exposition, échantillon de grande taille, peu de données manquantes. Il serait intéressant d'évaluer notre approche pour des schémas d'étude avec un suivi plus court et avec des données de moindre qualité qui, en fait, se rapprocheraient sans doute de la réalité de nombreuses cohortes. Par exemple, une cohorte de 300 individus où les visites seraient réalisées tous les 4 ou 5 ans avec 15% de données manquantes sur l'exposition et/ou le marqueur répété.

Parmi les perspectives envisagées, cette approche pourrait être adaptée pour des variables d'exposition et/ou des marqueurs non Gaussiens. Nous n'avons pas ce problème dans l'application sur l'IMC et le TICS, mais l'utilisation de marqueurs non Gaussiens peut être fréquente. Cette méthodologie pourrait également être adaptée pour une évolution non-linéaire du marqueur longitudinal ou encore pour des données dont la collecte de l'exposition et du marqueur d'intérêt sont en partie concomitantes. D'un point de vue plus épidémiologique, il serait également très intéressant de pouvoir considérer dans un même modèle plusieurs histoires d'exposition qui peuvent être liées et représenter leurs trajectoires d'effets. L'ensemble de ces points nécessiteront des développements statistiques particuliers.

Au total, cette méthode reste un outil précieux pour identifier des fenêtres critiques d'exposition au cours de la vie lorsqu'on s'intéresse à des marqueurs longitudinaux. De plus, en ne faisant pas d'hypothèses a priori sur la forme de la fonction de pondération dans la construction de l'histoire de l'exposition, non seulement cette méthode offre une grande souplesse pour capter des relations dynamiques complexes au cours de la vie, mais elle permet également d'être appliquée dans la majorité des contextes épidémiologiques lorsque la forme des effets n'est pas encore connue.

Chapitre 6

Discussion générale

Sommaire

6.1. Discussion épidémiologique	303
6.1.1. Pouvons-nous parler de causalité ?	303
6.1.2. Essai et causalité ? Pas si simple	305
6.2. Discussion méthodologique	306
6.2.1. Trajectoires de facteurs de risque : quel seuil recommander ?	306
6.2.2. Trajectoires d'effets	307
6.2.3. Un facteur après l'autre	308
6.2.4. Diffusion des méthodes statistiques	308
6.3. Défis de santé publique pour le futur	309
6.4. Conclusion générale	310

Les trajectoires obtenues dans ces travaux de thèse confirment, avec une approche dynamique, les travaux antérieurs suggérant qu'avec le vieillissement, les relations entre les facteurs de mode de vie, la santé cardiométabolique et la santé cognitive se complexifient. La relation de causalité qui relie ces facteurs au risque de démence semble changer en fonction du temps de mesure de l'exposition. Dès la quarantaine, nos travaux évoquent une relation dans le sens causal entre facteurs de mode de vie/santé cardiométabolique et risque de démence. Par contre, aux âges plus avancés, certaines relations pourraient devenir bidirectionnelles, le mode de vie influençant la santé cognitive, et le vieillissement cognitif modifiant à son tour les comportements. Par exemple, nous avons montré que la diminution des niveaux d'activité physique était plus rapide à l'approche de l'évaluation cognitive chez les cas de déclin cognitif dans la NHS, comparée aux témoins. Les cas de déclin cognitif présentaient des niveaux d'IMC plus élevés en milieu de vie, comparés aux témoins, et une décélération de la prise de poids a été observée uniquement chez les cas à l'approche de l'évaluation cognitive. Chez la personne âgée dans 3C, la perte de poids qui accompagne naturellement le vieillissement devenait plus importante chez les cas pré-déments, environ 8 ans en amont du diagnostic. Ces trajectoires caractéristiques chez les cas étaient accompagnées par des niveaux de tensions artérielles plus bas à l'approche de diagnostic.

Dans une perspective de santé publique, si nos travaux sont confirmés dans d'autres études observationnelles prospectives au long cours et par des études d'intervention, il serait pertinent de recommander précocement (dès la quarantaine) l'adoption d'une alimentation de type Méditerranéen et d'une activité physique régulière pour retarder le déclin cognitif lié à l'âge. En effet, l'adoption d'un régime sain et d'une activité physique d'intensité modérée est accessible à une grande majorité d'individus et ne fait appel ni à des restrictions alimentaires, ni à des efforts physiques particuliers : la marche régulière à elle seule, à hauteur de 30 minutes par jour, présenterait des effets bénéfiques sur la préservation des fonctions cognitives. De plus, nos résultats mettent en évidence la nécessité d'un contrôle précoce du surpoids et de l'obésité pour limiter ou retarder les troubles cognitifs et l'apparition de la démence. Comme le nombre de personnes obèses a connu une augmentation majeure au cours des dernières décennies, nos résultats suggèrent que l'épidémie d'obésité

(l’OMS compte 1.9 milliards d’adultes obèses en 2016 (177)) pourrait entraîner une hausse des taux de démence lorsque les générations actuelles auront atteint l’âge de la retraite. Par ailleurs, nos résultats dans la cohorte 3C pourraient avoir une implication clinique directe pour la prise en charge de la santé cardiométabolique chez la personne âgée. En effet, la perte de poids et la diminution de la pression artérielle en phase prodromique de la démence pourraient refléter des changements précoces impliqués par la maladie. Ainsi, la corpulence et la tension artérielle devraient être des cibles prioritaires de monitoring et de prise en charge non seulement dès la quarantaine, pour la prévention primaire de nombreuses maladies chroniques, y compris la démence (comme suggéré par plusieurs travaux épidémiologiques), mais aussi après 65 ans (comme suggéré par nos résultats dans 3C), pour éviter une aggravation de la fragilisation physiologique liée au vieillissement général et cognitif, et, peut-être, retarder la survenue de la démence. Toutefois, il reste à démontrer par une étude clinique que la prise en charge de la perte de poids et de la diminution de pression artérielle qui sont possiblement des prodromes de la démence retarde effectivement le diagnostic.

Dans l’ensemble, nos travaux mettent en exergue l’intérêt des analyses longitudinales au long cours de facteurs de risque dans le contexte des maladies liées au vieillissement. En effet, dans le cadre de la démence le processus pré-déméntiel est long, il se compte en années, voire en décennies avant l’apparition des premiers signes cliniques, et cela a de grandes implications dans les stratégies analytiques. Comme nous l’avons montré il est possible que le processus insidieux de la maladie vienne impacter le comportement ou les paramètres biologiques du sujet pré-démént dès 10 ans en amont du diagnostic.

6.1. Discussion épidémiologique

6.1.1. Pouvons-nous parler de causalité ?

Globalement, nos travaux vont dans le sens de l’hypothèse de recherche qui formule une relation causale entre le mode de vie (corpulence, activité physique, alimentation) et le

vieillesse cognitive, mais uniquement lorsque les facteurs sont mesurés à des âges pas trop avancés (50-60 ans). Aux âges mûrs, la relation semble devenir bidirectionnelle, voire plus forte dans le sens de la causalité inverse en fin de vie (perte de poids, baisse de la tension artérielle, diminution de l'activité physique).

L'étude des trajectoires permet d'adresser un des critères majeurs de causalité de Bradford Hill, la temporalité : pour qu'une relation entre un facteur de risque et une maladie soit causale, l'exposition doit précéder la maladie dans le temps (370). Toutefois, cela ne reste évidemment pas un critère suffisant pour établir la causalité. En effet, nos résultats se basent uniquement sur des données de cohortes observationnelles et aucune conclusion ferme sur la causalité n'est possible avec un tel schéma d'étude. En théorie, seule une étude d'intervention devrait établir de façon formelle une relation causale, mais dans le domaine de la démence une intervention peut être complexe à mener, nous y revenons juste après.

Un autre critère de causalité de Bradford Hill est la réplication de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie dans plusieurs études d'observation (370). Ce critère est d'autant plus fort si les études ont été réalisées dans des populations ou contextes différents. Toutefois, il ne constitue pas un critère nécessaire et suffisant car des résultats différents entre les études peuvent provenir de différences méthodologiques voire de la simple variabilité aléatoire entre les études.

Dans les études en population, des techniques ont été proposées pour traiter spécifiquement le problème de facteurs de confusion variant dans le temps. Cependant elles ne sont pas simples à mettre en pratique dans le cas de trajectoires de facteurs de risque. Notamment, les méthodes basées sur les modèles structurels marginaux (371), très prisées en épidémiologie, nécessitent que les données soient très équilibrées (c.-à-d. temps de mesures constants et peu de données manquantes), ce qui est rarement le cas en pratique. Des travaux de recherche méthodologiques sont donc nécessaires pour aller plus loin dans cette direction.

6.1.2. Essai et causalité ? Pas si simple.

La réponse classique aux préoccupations de la causalité est la mise en œuvre d'un essai d'intervention randomisé. Pour être efficaces dans le monde entier, les interventions préventives doivent être réalisables, peu coûteuses, être sûres et faciles à mettre en œuvre dans un large éventail d'environnements. Pour cela, les interventions axées sur le mode de vie, en particulier les interventions multidomaines ciblant la stimulation cognitive, l'exercice physique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, pourraient être un élément clé pour réduire la prévalence de la démence. En effet, contrairement aux traitements pharmacologiques qui peuvent être prohibitifs dans les pays à faible revenu, surtout si leur indication dépend de critères biomarqueurs, les interventions sur le mode de vie sont applicables dans presque tous les milieux. Toutefois, dans l'ensemble les essais n'ont fourni à ce jour aucune preuve cohérente d'efficacité pour aucune intervention précise, notamment à cause de la méconnaissance des facteurs de risque et des périodes de vie où l'action serait à prioriser.

Classiquement, une étude d'intervention randomisée et contrôlée a pour objectif initial de montrer des effets sur les symptômes à court terme et est conçue pour mesurer les effets individuels dans un cadre strict, plutôt que les effets à long terme sur une population. Or, et comme le soutiennent ces travaux de recherche, la quarantaine pourrait être un moment crucial pour les facteurs de risque de la démence. Ainsi, bien que l'étude randomisée contrôlée classique fournisse le plus haut niveau de preuve, elle ne semble pas adaptée pour l'observation d'effets qui ne peuvent devenir évidents qu'après plusieurs années d'exposition à l'intervention, comme le mode de vie, et qui, au niveau collectif, pour une diminution très modérée de l'exposition à certains facteurs de risque pourrait entraîner une réduction drastique du nombre de cas de démence parce que l'exposition à ces facteurs de mode de vie est répandue. De plus, comme de nombreux facteurs de risque liés au mode de vie sont interconnectés, la réduction simultanée de plusieurs facteurs pourrait procurer des avantages encore plus importants.

Dans tous les cas, même si ces études d'intervention sont finalement adaptées, le succès de ces stratégies préventives dépendra également de la capacité de la communauté scientifique à impliquer d'autres acteurs influents, tels que les industriels et, peut-être, les décideurs, pour faciliter l'accès à des interventions spécifiques pour l'ensemble de la population. Dans le cas contraire, ils pourraient être des freins importants. A titre d'exemple (hors contexte des essais), nous pouvons mentionner la mise en application du Nutri-Score, un système d'étiquetage nutritionnel récent de cinq couleurs (allant de A à E et du vert au rouge) conçu dans le cadre du Programme National Nutrition Santé pour favoriser le choix des consommateurs vers des produits plus sains. Initialement obligatoire, il a finalement été rendu optionnel et remodelé selon les désirs de nombreux industriels, ce qui impute inévitablement à son efficacité (372,373).

6.2. Discussion méthodologique

6.2.1. Trajectoires de facteurs de risque : quel seuil recommander ?

La première étape essentielle de ce projet de thèse a été d'étudier les trajectoires de facteurs de risque cardiométaboliques et de mode de vie en phase préclinique (depuis l'âge adulte) et prodromale (chez le sujet âgé) de la démence et du vieillissement cérébral, en les contrastant selon le statut démentiel. Pour cela, nous avons appliqué des modèles linéaires mixtes qui permettent de tirer parti de la richesse des données longitudinales de cohortes et de tenir compte de la temporalité des facteurs d'exposition.

Dans notre approche par régression, les trajectoires de facteurs de risque sont estimées en fonction d'un profil de covariables de notre échantillon d'étude (les variables d'appariement utilisées pour créer l'échantillon cas-témoin). Pour représenter les trajectoires moyennes des différents facteurs dans les deux groupes de cas et témoins, nous avons systématiquement considéré le profil moyen pour ces variables d'appariement. Dans 3C le profil correspondait à une femme âgée de 76 ans à l'inclusion et avec un niveau d'étude inférieur au Lycée d'un

centre de la cohorte moyen. Dans la NHS, il s'agissait d'une femme âgée de 51 ans à l'inclusion et qui avait comme plus haut diplôme, le diplôme d'infirmière. Bien que cela n'ait pas d'implication sur les contrastes entre les trajectoires des cas et des témoins, les niveaux moyens des trajectoires sont spécifiques à ce profil. Notre approche n'avait pas pour vocation à établir des seuils d'exposition à risque, mais à modéliser le continuum d'évolution des facteurs cardiométaboliques ou de mode de vie en phase prodromale de la démence/du vieillissement cognitif, pour comprendre comment ces dynamiques étaient susceptibles de différer suivant la survenue de l'évènement d'intérêt. Ainsi, une limite de notre approche est qu'elle ne permet pas de définir des valeurs seuils à recommander aux cliniciens, qui sont pourtant une information essentielle en intervention.

6.2.2. Trajectoires d'effets

Pour compléter nos travaux sur les trajectoires de facteurs de risque qui ne permettent pas de quantifier l'effet temporel du facteur de risque d'exposition sur un évènement de santé d'intérêt, nous avons également étudié au cours de cette thèse les trajectoires d'effets de l'histoire d'une exposition pour un marqueur d'intérêt répété. Cette approche ouvre un champ des possibles pour l'épidémiologie vie-entière. Pourtant son utilisation a pour le moment été principalement limitée aux données de cohorte rétrospectives professionnelles ou aux études issues des bases administratives pharmacologiques. Une raison probable est que jusqu'à présent, la méthode nécessitait que les expositions soient observées de façon complète. Dès lors qu'on s'intéresse à des expositions collectées dans les études cohortes prospectives, les données complètes deviennent rares, d'autant plus si le suivi est long. D'autre part, toute exposition est mesurée avec erreur et ne pas la prendre en compte peut induire des biais dans les estimations (331).

En combinant la théorie des modèles mixtes à la théorie du WCIE, nous avons proposé une autre approche qui permet à la fois de traiter des expositions qui comportent des données manquantes intermittentes et prendre en compte le fait que l'exposition est mesurée avec erreur de mesure. De plus nous avons proposé d'estimer la trajectoire d'effets de l'exposition de façon souple par des fonctions splines. Ainsi, notre méthodologie peut s'adapter à tout

type d'exposition de longue durée, quelle que soit la forme de la trajectoire d'association avec l'événement d'intérêt et la fréquence d'observation de l'exposition.

6.2.3. Un facteur après l'autre

Une caractéristique importante de la survenue de la démence est qu'elle est multifactorielle et résulte d'interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux tout au long de la vie. Dans nos travaux de recherche, nous avons considéré l'évolution temporelle de facteurs de risque individuels. Des ajustements ont été établis sur quelques caractéristiques afin de limiter de potentiels biais de confusion (sexe, niveau d'éducation), mais le lien entre les facteurs d'exposition eux-mêmes et leurs possibles interactions temporelles n'ont pas pu être pris en compte. En effet, étudier simultanément plusieurs variables d'exposition d'intérêt dépendantes du temps nécessiterait le développement de méthodes statistiques non disponibles à ce jour. Une piste de recherche intéressante pourrait être par exemple la méthode du « Bayesian kernel Machine Regression » qui a été proposée récemment pour étudier les relations complexes entre des expositions mesurées à un seul temps et un événement d'intérêt (374). Étendre cette méthodologie à des expositions dépendantes du temps permettrait d'appréhender simultanément un ensemble d'expositions (alimentation, activité physique, facteurs cardiométaboliques) en lien avec la survenue de démence ou déclin cognitif. Néanmoins, une compréhension précise des trajectoires et des effets de chaque exposition prise séparément, telle que nous l'avons réalisée dans ces travaux de thèse, était une première étape essentielle vers l'investigation de relations multifactorielles complexes.

6.2.4. Diffusion des méthodes statistiques

L'utilité d'une méthode est une chose, mais faut-il également qu'elle soit accessible. Or, justement, les approches que nous proposons font appel à des modèles qui sont déjà développés et accessibles à tous grâce aux packages R existants en libre accès. De plus, nous avons toujours pris soin de faciliter cette utilisation en partageant en annexe des articles le code R commenté pour guider l'utilisateur. Par ailleurs, nos approches n'ont de valeur que

si les données en ont aussi. En effet, le point de départ de ces méthodes est l'existence de données longitudinales en quantité mais surtout de qualité.

6.3. Défis de santé publique pour le futur

Le défi princeps de santé publique est d'améliorer notre compréhension des processus du cycle de vie reliant les expositions modifiables et les principales maladies et d'utiliser cette information pour éclairer les interventions efficaces tout au long de la vie. Bien que les interventions préventives au début de la vie puissent avoir des avantages plus importants que les interventions comparables plus tard dans la vie, la plupart des résultats pour la santé des adultes reflète probablement une interaction continue entre les facteurs biologiques, environnementaux et sociaux. De plus, comme nos travaux de recherche en témoignent, un des défis actuels majeurs pour la recherche sur le vieillissement cérébral et la démence, est la disponibilité de données longitudinales de qualité au long cours, idéalement depuis l'enfance et tout au long du parcours de vie. A ce jour, on compte seulement 14 grandes cohortes d'enfants à travers le monde, dont 6 spécialisées dans le domaine de l'éducation ou de l'épidémiologie (375). Ces cohortes ont émergé après la seconde guerre mondiale dans plusieurs pays, notamment aux États-Unis, Canada et Australie, mais c'est la Grande-Bretagne qui est considérée comme le pays précurseur avec la mise en place en 1946 de *The 1946 National Birth Cohort*, toujours en cours (375). Les participants ont réalisé des évaluations cliniques répétées mais sont encore aujourd'hui trop jeunes (environ 70 ans) pour pouvoir être étudiés dans le champ de la recherche sur la démence. Il existe aussi, et en plus grand nombre, des cohortes de sujets adultes (30-55 ans) à l'inclusion telles que la Whitehall II (376) en Angleterre, l'étude ARIC (377) et la NHS (378) aux États-Unis disposant de données cliniques sur le vieillissement cérébrales et dont les participants sont suffisamment âgés à ce jour pour qu'ils soient étudiés dans le champ de la démence. Qu'en est-il en France ? En France, deux grandes cohortes ont été menées mais uniquement chez la personne âgée de plus de 65 ans. Il s'agit de l'étude 3C sur laquelle nous avons travaillé et de l'étude Personnes Agées Quid (PAQUID) (116). Toutefois, le projet Constances

(Consultants des Centres d'examens de santé, www.constances.fr) mené conjointement par l'Inserm et l'Assurance maladie et qui a débuté en 2011 pourrait répondre à ce manque dans les années futures. En effet, Constances est une enquête épidémiologique qui prévoit de suivre 200 000 sujets volontaires âgés entre 18 et 69 ans et contiendra des données cliniques sur le vieillissement et la MA après 65 ans.

6.4. Conclusion générale

L'originalité de cette thèse a été d'étudier en phases préclinique/prodromale de la démence l'évolution d'un large éventail de facteurs de risque modifiables liés à la santé cardiométabolique et au mode de vie sur une fenêtre de vie large, grâce notamment à l'utilisation de données longitudinales d'une grande richesse de deux cohortes en population (3C et NHS). Ainsi, nous avons contribué à mieux comprendre la dynamique au long cours de ces facteurs et surtout d'identifier des trajectoires caractéristiques chez les futurs déments dans la cohorte 3C ou chez des femmes avec un déclin cognitif plus important au-delà de 70 ans dans la NHS. Cette thèse aura également permis de proposer des solutions statistiques pour l'étude des trajectoires de facteurs de risques et de leurs effets dynamiques dans le temps. Ces méthodologies, développées pour l'étude de la démence, présentent une grande utilité dans la compréhension des dynamiques des facteurs dans l'histoire naturelle de la maladie mais répondent également à un besoin plus général dans l'épidémiologie vie-entière des maladies chroniques.

Références bibliographiques

1. World Population Prospects: The 2017 Revision | United Nations Department of Economic and Social Affairs [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf
2. Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1082-3.
3. OMS. Projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence [Internet]. 2016 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273320>
4. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2017;13(1):1-7.
5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10113):2673-734.
6. Dartigues J-F, Berr C, Helmer C, Letenneur L. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences.* 2002;18(6-7):737-43.
7. Robine JM, Jagger C. What Do We Know About the Cognitive Status of Supercentenarians? In: Finch CE, Robine J-M, Christen Y, éditeurs. *Brain and Longevity.* Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 145-52. (Research and Perspectives in Longevity).
8. den Dunnen WFA, Brouwer WH, Bijlard E, Kamphuis J, van Linschoten K, Eggen-Meijer E, et al. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging.* 2008;29(8):1127-32.
9. Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In: *The handbook of aging and cognition*, 2nd ed. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2000. p. 1-90.
10. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12(3):292-323.
11. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119-28.
12. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu É. Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Transport.* 2011;1(V99):Y85.
13. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248(3):111-22.
14. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9533):387-403.

15. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med.* 2014;275(3):229-50.
16. Paulson HL, Igo I. Genetics of Dementia. *Semin Neurol.* 2011;31(5):449-60.
17. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(11):653-66.
18. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):1013-20.
19. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1039-47.
20. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.
21. Hanson AJ, Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, Wilkinson CW, Baker LD, et al. Effect of apolipoprotein E genotype and diet on apolipoprotein E lipidation and amyloid peptides: randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2013;70(8):972-80.
22. Berr C, Vercambre M-N, Akbaraly TN. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer: aspects méthodologiques et nouvelles perspectives. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2009;7 Spec No 1:7-14.
23. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):184-90.
24. Suemoto CK, Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation. *Int J Obes 2005.* 2015;39(9):1383-9.
25. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62(10):1556-60.
26. Chuang Y-F, An Y, Bilgel M, Wong DF, Troncoso JC, O'Brien RJ, et al. Midlife adiposity predicts earlier onset of Alzheimer's dementia, neuropathology and presymptomatic cerebral amyloid accumulation. *Mol Psychiatry.* 2016;21(7):910-5.
27. Feart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive health: an update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(1):51-62.
28. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1006-15.
29. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14(2):178-86.

30. Amieva H, Andrieu S, Berr C, Buée L, Checler F, Clément S. Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. [Internet]. INSERM; 2007 [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: <http://lara.inist.fr/handle/2332/1310>
31. Briard P. Les troubles de l'alimentation de la personne âgée. Importance de la prise en charge du goût dans la prévention et la correction de la dénutrition. [Internet]. 2008 [cité 2 mars 2016]. Disponible sur: <http://ehpad.org/Bibliotheque/Memoires/memoires-2007-2008/Le%20gout%20de%20.....vieillir%20....%20-%20Memoire%20de%20Philippe%20Briard.pdf>
32. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008;64(5):492-8.
33. Pérès K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo J-M, Rouch I, Dartigues J-F, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):37-44.
34. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:730-5.
35. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain J Neurol*. 2014;137(Pt 4):1167-75.
36. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2709.
37. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk for Dementia. *JAMA*. 2019;321(10):957-68.
38. Vacek PM. Assessing the effect of intensity when exposure varies over time. *Stat Med*. 1997;16(5):505-13.
39. Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics*. 2000;56(4):1105-8.
40. Abrahamowicz M, Bartlett G, Tamblyn R, du Berger R. Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):393-403.
41. Sylvestre M-P, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med*. 2009;28(27):3437-53.
42. Lacourt A, Lévêque E, Guichard E, Gilg Soit Ilg A, Sylvestre M-P, Leffondré K. Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma. *Occup Environ Med*. 2017;74(9):691-7.
43. Lévêque E, Lacourt A, Luce D, Sylvestre M-P, Guénel P, Stücker I, et al. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: results from the ICARE case-control study. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):586-92.
44. Brémaud N. Lear délire ? *Inf Psychiatr*. 2015;Volume 91(5):403-12.

45. Ternaux FC et J-P. Encyclopédie historique des neurosciences [Internet]. De Boeck Supérieur; 2008 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie-historique-des-neurosciences--9782804158989.htm>
46. Porro A, Cristini C. « Histoire des évolutions démentielles », Geneviève Arfeux-Vaucher éd., Les démences au croisement des non-savoirs. Chemins de la complexité. [Internet]. Presses de l'EHESP. 2012 [cité 11 juin 2019]. 197-208 p. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-demences-au-croisement-des-non-savoirs--9782810901050-page-197.htm>
47. Reed G, Daumerie N, Marsili M, Desmons P, Lovell A, Garcin V, et al. Développement de la CIM-11 de l'OMS dans les pays francophones. *Inf Psychiatr*. 2013; 89(4):303-9.
48. Garrabé J. La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies: historique comparatif. *Inf Psychiatr*. 2013; 89(4):319-26.
49. American Psychiatric Association, Ed. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR). Washington, DC [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23594/epdf>
50. Derouesné C. Mental disorders due to brain lesions in the DSM-5 in the light of the previous versions. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. 2013;11(4):403-15.
51. Mukadam N, Livingston G. Reducing the stigma associated with dementia: approaches and goals. *Aging Health*. 2012;8(4):377-86.
52. Prince M, Jackson MJ, Ferri DCP, Sousa R, Albanese DE, Ribeiro MWS, et al. World Alzheimer Report 2009.
53. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1206-9.
54. Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;30(4):847-56.
55. Tanzi RE, Kovacs DM, Kim TW, Moir RD, Guenette SY, Wasco W. The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 1996;3(3):159-68.
56. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*. 2016;139(11):2983-93.
57. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2004;62(7):1148-55.
58. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;119(4):421-33.
59. OPEPS. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé par Mme Cécile Gallez [Internet]. 2005 [cité 7 août 2019]. Report No.: Enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 6 juillet sous le numéro 2454. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>

60. Inserm. Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007 [cité 10 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/72>
61. Verhülsdonk S, Quack R, Höft B, Lange-Asschenfeldt C, Supprian T. Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):282-7.
62. Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl.* 2005;(146):8-14.
63. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2002;59(11):1764-7.
64. Larson EB, Shadlen M-F, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):501-9.
65. Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, Massman PJ, Chan W. Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19(4):178-83.
66. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol.* 2005;62(5):779-84.
67. Xie J, Brayne C, Matthews FE, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ.* 2008;336(7638):258-62.
68. Arrighi HM, Neumann PJ, Lieberburg IM, Townsend RJ. Lethality of Alzheimer disease and its impact on nursing home placement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(1):90-5.
69. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44.
70. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
71. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011;7(3):263-9.
72. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991;41(7):1006-9.
73. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
74. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011;7(3):270-9.

75. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(4):252-65.
76. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-6.
77. Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9170):2125.
78. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999;52(7):1397-403.
79. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
80. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2011;7(3):280-92.
81. Linden MV der, Juillerat A-C. L'avènement du modèle biomédical du vieillissement cérébral et cognitif: le mythe de la maladie d'Alzheimer. *PSY-Theor Debats Synth.* 2014;17-40.
82. Xuan Thuan T. Le Chaos et l'harmonie. La fabrication du réel; [Internet]. Gallimard; 2000 [cité 25 juin 2019]. 672 p. (Folio essais; vol. 366). Disponible sur: <http://www.gallimard.fr/Catalogue/GALLIMARD/Folio/Folio-essais/Le-Chaos-et-l-harmonie>
83. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci.* 1999;2(3):260-5.
84. Rapoport SI. Integrated phylogeny of the primate brain, with special reference to humans and their diseases. *Brain Res Brain Res Rev.* 1990;15(3):267-94.
85. Dormont D. L'imagerie médicale dans le diagnostic des maladies neurodégénératives. Laennec. 2012;Tome 60(4):30-9.
86. Duyckaerts C, Hauw JJ, Piette F, Rainsard C, Poulain V, Berthaux P, et al. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathol (Berl).* 1985;66(1):72-4.
87. Hubbard BM, Anderson JM. Age, senile dementia and ventricular enlargement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44(7):631-5.
88. Colliot O, Chételat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology.* 2008;248(1):194-201.
89. Chupin M, Hammers A, Bardin E, Colliot O, Liu RSN, Duncan JS, et al. Fully automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala from MRI using hybrid prior knowledge. *Med*

Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv. 2007;10(Pt 1):875-82.

90. Pariente J, Payoux P, Querbes O, Barbeau E-J, Puel M, Chollet F, et al. Mettre la maladie d'Alzheimer en images. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2009;9(52):196-202.
91. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol.* 1977;116(2):207-25.
92. Brion JP, Passareiro H, Nunez J, Flament Durand J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Liege).* 1985;95:229-35.
93. Ksiezak-Reding H, Liu WK, Yen SH. Phosphate analysis and dephosphorylation of modified tau associated with paired helical filaments. *Brain Res.* 1992;597(2):209-19.
94. Köpke E, Tung YC, Shaikh S, Alonso AC, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 1993;268(32):24374-84.
95. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9533):387-403.
96. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature.* 1987;325(6106):733-6.
97. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1991;82(4):239-59.
98. Duyckaerts C, Colle MA, Dessi F, Grignon Y, Piette F, Hauw JJ. The progression of the lesions in Alzheimer disease: insights from a prospective clinicopathological study. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:119-26.
99. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(5):362-81.
100. Duyckaerts C, Brion JP, Hauw JJ, Flament-Durand J. Quantitative assessment of the density of neurofibrillary tangles and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Comparison of immunocytochemistry with a specific antibody and Bodian's protargol method. *Acta Neuropathol (Berl).* 1987; 73(2):167-70.
101. Terry RD. Cell Death or Synaptic Loss in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(12):1118-9.
102. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. *Alzheimer's disease.* *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1:15056.
103. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic

- criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(10):1095-7.
104. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41(4):479-86.
 105. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet Lond Engl*. 2001;357(9251):169-75.
 106. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.
 107. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2012;8(1):1-13.
 108. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Stewart WF. A change point model for estimating the onset of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Stat Med*. 2000;19(11-12):1555-66.
 109. Dean DC, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A, et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurol*. 2014;71(1):11-22.
 110. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):87-96.
 111. OMS | Faits marquants sur le vieillissement [Internet]. WHO. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>
 112. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9704):1821-30.
 113. WHO, éditeur. Dementia: a public health priority. Geneva; 2012. 102 p.
 114. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
 115. EuroCoDe, European Collaboration on Dementia. Accessible sur http://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/reporting/docs/2008_dementiayearbook_en.pdf [Internet]. 2008. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/reporting/docs/2008_dementiayearbook_en.pdf
 116. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol*. 1994;23(6):1256-61.

117. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015.
118. Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol.* 2010;17(2):252-9.
119. He W, Muenchrath M, U.S. Census Bureau, & American Community Survey Reports. 90+ in the United States: 2006-2008 [Internet]. Washington, DC, USA; 2011 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.census.gov/library/publications/2011/acs/acs-17.html>
120. Eibly EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology.* 1994;44(9):1593-600.
121. Commenges D, Joly P, Letenneur L, Dartigues JF. Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. *Stat Med.* 2004;23(2):199-210.
122. Helmer C, Grasset L, Pérès K, Dartigues JF. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;28-29:467-73.
123. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016;12(3):272-80.
124. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet Lond Engl.* 2013;381(9882):2016-23.
125. Wu Y-T, Lee H-Y, Norton S, Chen C, Chen H, He C, et al. Prevalence studies of dementia in mainland china, Hong Kong and taiwan: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(6):e66252.
126. Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, et al. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* 2016;7:11398.
127. Loeff M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obes Silver Spring Md.* 2013;21(1):E51-55.
128. Tom SE, Hubbard RA, Crane PK, Haneuse SJ, Bowen J, McCormick WC, et al. Characterization of dementia and Alzheimer's disease in an older population: updated incidence and life expectancy with and without dementia. *Am J Public Health.* 2015;105(2):408-13.
129. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(5):1977-81.
130. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278(16):1349-56.

131. Lahiri DK. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci MN*. 2004;23(3):225-33.
132. Walker KA, Hoogeveen RC, Folsom AR, Ballantyne CM, Knopman DS, Windham BG, et al. Midlife systemic inflammatory markers are associated with late-life brain volume: The ARIC study. *Neurology*. 2017;89(22):2262-70.
133. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, Zandi PP, Breitner JCS. Apolipoprotein E ϵ 4 Count Affects Age at Onset of Alzheimer Disease, but Not Lifetime Susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(5):518-24.
134. Breitner JC, Jarvik GP, Plassman BL, Saunders AM, Welsh KA. Risk of Alzheimer disease with the epsilon4 allele for apolipoprotein E in a population-based study of men aged 62-73 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12(1):40-4.
135. Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM, et al. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*. 2006;59(1):182-5.
136. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):177-83.
137. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*. 1997;48(1):132-8.
138. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(3):728-33.
139. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*. 1999;52(1):78-84.
140. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1737-46.
141. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JCS, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(2):195-204.
142. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. 1997;48(6):1517-21.
143. Ptok U, Barkow K, Heun R. Fertility and number of children in patients with Alzheimer's disease. *Arch Womens Ment Health*. 2002;5(2):83-6.
144. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol*. 2010;67(1):114-21.

145. Katz MJ, Lipton RB, Hall CB, Zimmerman ME, Sanders AE, Verghese J, et al. Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26(4):335-43.
146. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1178-89.
147. Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester. *Neurobiol Aging.* 2000;21:S203.
148. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271(13):1004-10.
149. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol.* 2000;151(11):1064-71.
150. Ngandu T, von Strauss E, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology.* 2007;69(14):1442-50.
151. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology.* 2007;68(3):223-8.
152. Liu Y, Julkunen V, Paaajanen T, Westman E, Wahlund L-O, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology.* 2012;54(9):929-38.
153. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology.* 2018;90(15):695-703.
154. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(11):701-10.
155. EClipSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 8):2210-6.
156. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(3):308-16.
157. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-94.
158. Lefèvre-Arbogast S, Wagner M, Proust-Lima C, Samieri C. Nutrition and Metabolic Profiles in the Natural History of Dementia: Recent Insights from Systems Biology and Life Course Epidemiology. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(3):256-69.
159. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.

160. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3119-25.
161. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
162. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;120(3):287-96.
163. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277(10):813-7.
164. Shah NS, Vidal J-S, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2012;59(4):780-6.
165. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*. 2005;28(4):202-8.
166. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-74.
167. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
168. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-9.
169. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain J Neurol*. 2007;130(Pt 8):1988-2003.
170. OMS | Rapport mondial sur le diabète [Internet]. 2016 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1*
171. Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2012;47(11):858-64.
172. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014;82(13):1132-41.
173. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng C-L, Miller DR, Pogach LM. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2263-72.
174. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(5):493-503.

175. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1300-6.
176. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2014;37(2):507-15.
177. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. 2018 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
178. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Geneva: World Health Organization; 2008.
179. Hu FB. Obesity epidemiology. Oxford; New York: Oxford University Press; 2008. 498 p.
180. DeBette S, Beiser A, Hoffmann U, Decarli C, O'Donnell CJ, Massaro JM, et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol.* 2010;68(2):136-44.
181. Lieb W, Beiser AS, Vasani RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA.* 2009;302(23):2565-72.
182. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998;15(7):539-53.
183. Gao L, Chen Q, Zhou X, Fan L. The role of hypoxia-inducible factor 1 in atherosclerosis. *J Clin Pathol.* 2012;65(10):872-6.
184. Shobab LA, Hsiung G-YR, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):841-52.
185. Martin C, Preedy V. Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline - 1st Edition [Internet]. 2014 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/diet-and-nutrition-in-dementia-and-cognitive-decline/martin/978-0-12-407824-6>
186. Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(1):176-96.
187. Hamilton L, Greiner R, Salem N, Kim HY. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids.* 2000;35(8):863-9.
188. Carrié I, Clément M, de Javel D, Francès H, Bourre JM. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res.* 2000;41(3):465-72.
189. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:52.

190. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res.* 1990;31(2):237-47.
191. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55(11):1449-55.
192. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain J Neurol.* 2004;127(Pt 1):212-9.
193. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-55.
194. Nissou M-F, Guttin A, Zenga C, Berger F, Issartel J-P, Wion D. Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1,25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericytes. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;42(3):789-99.
195. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2012;65(6):577-83.
196. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):716-27.
197. Wright CM. Biographical notes on Ancel Keys and Salim Yusuf: origins and significance of the seven countries study and the INTERHEART study. *J Clin Lipidol.* 2011;5(6):434-40.
198. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189-96.
199. U.S. Department of Health and Human Services ; U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th ed.2015 [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/>
200. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.
201. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
202. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.
203. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):163-73.

204. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):152-8.
205. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2010;22(2):483-92.
206. Deschamps V, Barberger-Gateau P, Peuchant E, Orgogozo JM. Nutritional factors in cerebral aging and dementia: epidemiological arguments for a role of oxidative stress. *Neuroepidemiology.* 2001;20(1):7-15.
207. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1364-70.
208. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2015;11(9):1023-31.
209. Gu Y, Scarmeas N, Stern Y, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, et al. MEDITERRANEAN DIET IS ASSOCIATED WITH SLOWER RATE OF HIPPOCAMPAL ATROPHY: A LONGITUDINAL STUDY IN COGNITIVELY NORMAL OLDER ADULTS. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016;12(7):P193-4.
210. Rainey-Smith SR, Gu Y, Gardener S, Doecke JD, Villemagne VL, Brown BM, et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: Data from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):238.
211. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269(1):107-17.
212. Kalpouzos G, Chételat G, Baron J-C, Landeau B, Mevel K, Godeau C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2009;30(1):112-24.
213. Miklossy J. Cerebral hypoperfusion induces cortical watershed microinfarcts which may further aggravate cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2003;25(6):605-10.
214. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004;3(6):343-53.
215. Archer T. Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(4):221-38.
216. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3017-22.
217. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ.* 2001;322(7300):1447-51.

218. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):735-41.
219. Liu S, Jones RN, Glymour MM. Implications of Lifecourse Epidemiology for Research on Determinants of Adult Disease. *Public Health Rev.* 2010;32(2):489-511.
220. Nishi A, Kawachi I, Koenen KC, Wu K, Nishihara R, Ogino S. Lifecourse epidemiology and molecular pathological epidemiology. *Am J Prev Med.* 2015;48(1):116-9.
221. Xu G, Bai F, Lin X, Wang Q, Wu Q, Sun S, et al. Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *BioMed Res Int.* 2017;2017:4368474.
222. Guan J-W, Huang C-Q, Li Y-H, Wan C-M, You C, Wang Z-R, et al. No association between hypertension and risk for Alzheimer's disease: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Alzheimers Dis JAD.* 2011;27(4):799-807.
223. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass.* 2011;22(5):646-59.
224. Lennon MJ, Makkar SR, Crawford JD, Sachdev PS. Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;71(1):307-316.
225. Li G, Rhew IC, Shofer JB, Kukull WA, Breitner JCS, Peskind E, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1161-7.
226. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C, et al. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology.* 2017;89(18):1886-93.
227. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1):49-55.
228. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology.* 2003;61(12):1667-72.
229. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 2019;322(6):535-45.
230. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol.* 2001;58(10):1640-6.
231. Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke.* 2004;35(8):1810-5.
232. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low Diastolic Pressure and Risk of Dementia in Very Old People: A Longitudinal Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(3):213-9.

233. Stewart R, Xue Q-L, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233-40.
234. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Östling S, Waern M, Guo X, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012;59(4):796-801.
235. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2017;8:165-78.
236. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e426-437.
237. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2008;9(3):204-18.
238. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(3):739-55.
239. Sabia S, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):601-7.
240. Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, Blennow K, et al. 37 Years of Body Mass Index and Dementia: Effect Modification by the APOE Genotype: Observations from the Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;48(4):1119-27.
241. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009;66(3):336-42.
242. Gustafson D. BMI and dementia: feast or famine for the brain? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(6):397-8.
243. Wotton CJ, Goldacre MJ. Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study. *Postgrad Med J*. 2014;90(1068):547-51.
244. Tolppanen A-M, Ngandu T, Kåreholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;38(1):201-9.
245. de Bruijn RFAG, Bos MJ, Portegies MLP, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132.
246. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):321-6.

247. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):431-6.
248. Strand BH, Langballe EM, Rosness TA, Engedal K, Bjertness E. Does midlife obesity really lower dementia risk? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):498-9.
249. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology.* 2007;69(8):739-46.
250. Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, Brandt J, Albert M, Blacker D, et al. Change in body mass index before and after Alzheimer's disease onset., Change in body mass index before and after Alzheimer's disease onset. *Curr Alzheimer Res Curr Alzheimer Res.* 2014;11, 11(4, 4):349, 349-56.
251. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss: a comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2013;9(6):649-56.
252. Bell SP, Liu D, Samuels LR, Shah AS, Gifford KA, Hohman TJ, et al. Late-Life Body Mass Index, Rapid Weight Loss, Apolipoprotein E epsilon4 and the Risk of Cognitive Decline and Incident Dementia. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):1259-67.
253. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Elbaz A. Does midlife obesity really lower dementia risk? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):498.
254. Stewart R, Masaki K, Xue Q-L, Peila R, Petrovitch H, White LR, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol.* 2005;62(1):55-60.
255. Gao S, Nguyen JT, Hendrie HC, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V, et al. Accelerated weight loss and incident dementia in an elderly African-American cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):18-25.
256. Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, et al. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;28(1):163-71.
257. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17(1):14-20.
258. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005;64(2):277-81.
259. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75-80.
260. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(3):e117-122.

261. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PWF, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1053-7.
262. Mielke MM, Zandi PP, Shao H, Waern M, Östling S, Guo X, et al. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology.* 2010;75(21):1888-95.
263. Rönnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(6):460-6.
264. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol [Internet].* 2017 [cité 14 sept 2017]; Disponible sur: <http://jamanetwork.com.gate2.inist.fr/journals/jamaneurology/fullarticle/2646624>
265. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA.* 1999;282(3):254-60.
266. Stewart R, White LR, Xue Q-L, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol.* 2007;64(1):103-7.
267. Toro P, Degen C, Pierer M, Gustafson D, Schröder J, Schönknecht P. Cholesterol in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a birth cohort over 14 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264(6):485-92.
268. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology.* 2005;65(10):1597-603.
269. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes.* 2009;58(1):71-7.
270. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484-91.
271. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-8.
272. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995;311(7018):1457-60.
273. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014;17(12):2769-82.
274. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiol Camb Mass.* 2013;24(4):479-89.
275. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence¹²³. *Adv Nutr.* 2016;7(5):889-904.

276. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-91.
277. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;39(2):271-82.
278. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep [Internet]*. 23 janv 2017 [cité 24 août 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256032/>
279. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007;44(4):335-40.
280. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093-100.
281. Samieri C, Okereke OI, E Devore E, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr*. 2013;143(4):493-9.
282. Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, Kirkpatrick SI, Hiza HAB, Kuczyński KJ, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(4):569-80.
283. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009;39(1):3-11.
284. Carvalho A, Rea IM, Parimon T, Cusack BJ. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2014;9:661-82.
285. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014;14:510.
286. Brown BM, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Mondal A, Gupta VB, Rainey-Smith SR, et al. Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e191.
287. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):705-11.
288. Tolppanen A-M, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11(4):434-443.e6.
289. Iso-Markku P, Waller K, Vuoksima E, Heikkilä K, Rinne J, Kaprio J, et al. Midlife Physical Activity and Cognition Later in Life: A Prospective Twin Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;54(4):1303-17.

290. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MMB, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004;292(12):1454-61.
291. Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;31(3):569-80.
292. Gross AL, Lu H, Meoni L, Gallo JJ, Schrack JA, Sharrett AR. Physical Activity in Midlife is not Associated with Cognitive Health in Later Life Among Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;59(4):1349-58.
293. Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley & Sons; 1987. 462 p.
294. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982;963-974.
295. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66(3):470-87.
296. Gross AL, Power MC, Albert MS, Deal JA, Gottesman RF, Griswold M, et al. Application of Latent Variable Methods to the Study of Cognitive Decline When Tests Change over Time. *Epidemiol Camb Mass*. 2015;26(6):878-87.
297. Faucett CL, Thomas DC. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: a Gibbs sampling approach. *Stat Med*. 1996;15(15):1663-85.
298. Proust-Lima C, Séne M, Taylor JMG, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: a review. *Stat Methods Med Res*. 2014;23(1):74-90.
299. Jacqmin-Gadda H, Joly P, Commenges D, Binquet C, Chêne G. Penalized likelihood approach to estimate a smooth mean curve on longitudinal data. *Stat Med*. 2002;21(16):2391-402.
300. Diggle PJ. An approach to the analysis of repeated measurements. *Biometrics*. 1988;44(4):959-71.
301. Dempster AP, Laird NM, Rubin DB. Maximum Likelihood from Incomplete Data Via the EM Algorithm. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1977;39(1):1-22.
302. Fletcher R. *Practical Methods of Optimization*, second edition. Chapitre 3. [Internet]. John Wiley and Sons. New York; 2000 [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118723203>
303. Lindström M, Bates D. Newton-Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data. *J Am Stat Assoc*. 1988;83(404):1014-22.
304. Verbeke G, Lesaffre E. The effect of misspecifying the random-effects distribution in linear mixed models for longitudinal data. *Comput Stat Data Anal*. 1997;23(4):541-56.
305. Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Dartigues J-F. Random change point model for joint modeling of cognitive decline and dementia. *Biometrics*. 2006;62(1):254-60.
306. Hedeker D, Gibbons R. *Longitudinal Data Analysis* [Internet]. 2006 [cité 20 sept 2019]. (Wiley Series in Probability and Statistics. John Wiley & Sons, Hoboken). Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Longitudinal+Data+Analysis-p-9780471420279>

307. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. Longitudinal Data Analysis [Internet]. 2009 [cité 20 sept 2019]. (Handbooks of Modern Statistical Methods. CRC Press, Boca Raton). Disponible sur: <https://www.crcpress.com/Longitudinal-Data-Analysis/Fitzmaurice-Davidian-Verbeke-Molenberghs/p/book/9781584886587>
308. Proust-Lima C, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H. A nonlinear latent class model for joint analysis of multivariate longitudinal data and a binary outcome. *Stat Med*. 2007;26(10):2229-45.
309. Eilers PHC, Marx BD, Durbán M. Twenty years of P-splines. *SORT-Stat Oper Res Trans*. 2015;39(2):149-186-186.
310. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. ArXiv150300890 Stat [Internet]. 3 mars 2015 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1503.00890>
311. Proust-Lima C, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Misuse of the linear mixed model when evaluating risk factors of cognitive decline. *Am J Epidemiol*. 2011;174(9):1077-88.
312. Carrière I, Farré A, Proust-Lima C, Ryan J, Ancelin ML, Ritchie K. Chronic and remitting trajectories of depressive symptoms in the elderly. Characterisation and risk factors. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017;26(2):146-56.
313. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol*. 2007;165(3):344-50.
314. Proust-Lima C, Amieva H, Letenneur L, Orgogozo J-M, Jacqmin-Gadda H, Dartigues J-F. Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychol Aging*. 2008;23(3):608-20.
315. Mura T, Proust-Lima C, Jacqmin-Gadda H, Akbaraly TN, Touchon J, Dubois B, et al. Measuring cognitive change in subjects with prodromal Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(4):363-70.
316. Edjolo A, Proust-Lima C, Delva F, Dartigues J-F, Pérès K. Natural History of Dependency in the Elderly: A 24-Year Population-Based Study Using a Longitudinal Item Response Theory Model. *Am J Epidemiol*. 2016;183(4):277-85.
317. Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models for Longitudinal Data [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2000 [cité 28 nov 2019]. (Springer Series in Statistics). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781441902993>
318. WOODWARD M. EPIDEMIOLOGY – Study Design and Data Analysis. *Stat Med*. 1999;20(1):161-2.
319. Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23(5):587-90.
320. Schlesselman JJ. Case Control Studies: Design, Conduct, Analysis. Oxford, New York: Oxford University Press; 1982. 368 p. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics).

321. Taylor JM. Choosing the number of controls in a matched case-control study, some sample size, power and efficiency considerations. *Stat Med.* 1986;5(1):29-36.
322. Liqueur B, Commenges D. Correction of the P-value after multiple coding of an explanatory variable in logistic regression. *Stat Med.* 2001;20(19):2815-26.
323. Reed LJ, Berkson J. The Application of the Logistic Function to Experimental Data. 1929. 779 p.
324. Cox D. Regression models and life tables (with Discussion). *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34:187-220.
325. Wang M, Liao X, Laden F, Spiegelman D. Quantifying risk over the life course - latency, age-related susceptibility, and other time-varying exposure metrics. *Stat Med.* 2016;35(13):2283-95.
326. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholz B. Multiplicative Models and Cohort Analysis. *J Am Stat Assoc.* 1983;78(381):1-12.
327. Thomas DC. Models for exposure-time-response relationships with applications to cancer epidemiology. *Annu Rev Public Health.* 1988;9:451-82.
328. Sylvestre M-P, Abrahamowicz M, Čapek R, Tamblyn R. Assessing the cumulative effects of exposure to selected benzodiazepines on the risk of fall-related injuries in the elderly. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(4):577-86.
329. Langholz B, Thomas D, Xiang A, Stram D. Latency analysis in epidemiologic studies of occupational exposures: application to the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am J Ind Med.* 1999;35(3):246-56.
330. Ramsay JO. Monotone Regression Splines in Action. *Stat Sci.* 1988;3(4):425-41.
331. Prentice RL. Covariate measurement errors and parameter estimation in a failure time regression model. *Biometrika.* 1982;69(2):331-42.
332. Mauff K, Steyerberg EW, Nijpels G, van der Heijden AAWA, Rizopoulos D. Extension of the association structure in joint models to include weighted cumulative effects. *Stat Med.* 2017;36(23):3746-59.
333. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology.* 2003;22(6):316-25.
334. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1:385-401.
335. Benton AL. Manuel pour l'application clinique du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Paris; 1965.
336. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1973;123(575):467-70.
337. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955;19(5):393-4.
338. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol.* 1987;3(1):13-36.

339. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):637-9.
340. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV). 4th ed. Press. Washington, DC: American Psychiatric; 1994.
341. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
342. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Faure H, Arnaud J, Duport N, et al. « The SU.VI.MAX Study »: a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. SUPplementation on VItamines et Minéraux AntioXydants. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 1999;37(9-10):925-30.
343. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302(6):638-48.
344. Belanger CF, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. The nurses' health study. *Am J Nurs.* 1978;78(6):1039-40.
345. Bao Y, Bertolio ML, Lenart EB, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Origin, Methods, and Evolution of the Three Nurses' Health Studies. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1573-81.
346. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol.* 1983;117(6):651-8.
347. Brandt J, Spencer M, Folstein M. The Telephone Interview for Cognitive Status. *Cogn Behav Neurol.* 1988;1(2):111.
348. Ferrucci L, Del Lungo I, Guralnik JM, Bandinelli S, Benvenuti E, Salani B, et al. Is the telephone interview for cognitive status a valid alternative in persons who cannot be evaluated by the Mini Mental State Examination? *Aging Milan Italy.* 1998;10(4):332-8.
349. Pachana NA, Alpass FM, Blakey JA, Long NR. A comparison of the MMSE and the TICS-m in hearing-impaired older adults. *Australas J Ageing.* 2006;25(2):89-93.
350. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F. Effects of Moderate Alcohol Consumption on Cognitive Function in Women. *N Engl J Med.* 2005;352(3):245-53.
351. Hu FB, Satija A, Rimm EB, Spiegelman D, Sampson L, Rosner B, et al. Diet Assessment Methods in the Nurses' Health Studies and Contribution to Evidence-Based Nutritional Policies and Guidelines. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1567-72.
352. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1985;122(1):51-65.
353. Willett Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1998.
354. USDA. USDA Food Composition Databases Show Foods List [Internet]. Washington, DC: USDA; [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>

355. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence and mortality of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093-100.
356. Parr C, Hjartåker A, Scheel I, Lund E, Laake P, Veierød M. Comparing methods for handling missing values in food-frequency questionnaires and proposing k nearest neighbours imputation: effects on dietary in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC). *Public Health Nutr*. 2008;11(4):361-70.
357. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(1):1-67.
358. Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Corsano KA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol*. 1994;23(5):991-9.
359. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):71-80.
360. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66(3):470-87.
361. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MMB, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004;292(12):1454-61.
362. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk of Dementia. *JAMA*. 2019;321(10):957-68.
363. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(3):271-81.
364. Brunner E, Stallone D, Juneja M, Bingham S, Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr*. 2001;86(3):405-14.
365. PNNS. Etude nationale nutrition santé ENNS, 2006 [Internet]. 2006. Disponible sur: file:///C:/Users/mw2/Downloads/26327_7069-rapp-inst-enns-web.pdf
366. Commenges D, Proust-Lima C, Samieri C, Liqueur B. A Universal Approximate Cross-Validation Criterion for Regular Risk Functions. *Int J Biostat* [Internet]. 2015 [cité 30 mai 2016];11(1). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/ijb.2015.11.issue-1/ijb-2015-0004/ijb-2015-0004.xml>
367. Lévêque E, Lacourt A, Luce D, Sylvestre M-P, Guénel P, Stücker I, et al. Time-dependent effect of intensity of smoking and of occupational exposure to asbestos on the risk of lung cancer: results from the ICARE case-control study. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):586-92.
368. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Guedj J. Nonlinear Mixed-effect Models for Prostate-specific Antigen Kinetics and Link with Survival in the Context of Metastatic Prostate Cancer: A Comparison by Simulation of Two-stage and Joint Approaches. *AAPS J*. 2015;17(3):691-9.

369. Metropolis N, Ulam S. The Monte Carlo method. *J Am Stat Assoc.* 1949;44(247):335-41.
370. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
371. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11(5):550-60.
372. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Adoption of the Nutri-score system in France to reduce the incidence of noncommunicable diseases. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2017;22:111.
373. Hercberg S, Galan P, Julia C. [Nutri-Score: towards a victory of public health?]. *Rev Prat.* 2019;69(2):133-4.
374. Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostat Oxf Engl.* 2015;16(3):493-508.
375. Pirus C, Leridon H. Les grandes cohortes d'enfants dans le monde. *Population.* 2010;Vol. 65(4):671-730.
376. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet Lond Engl.* 1991;337(8754):1387-93.
377. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol.* 1989;129(4):687-702.
378. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health.* 1997;6(1):49-62.

Annexes

Annexe 1. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition revised), American Psychiatric Association, 2000.

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V édition), American Psychiatric Association, 2013.

Trouble neurocognitif majeur

A. Présence d'un déclin cognitif significatif à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :

1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un déclin cognitif significatif.
2. l'existence d'une diminution importante des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.

B. Le déclin cognitif retentit sur l'autonomie dans les activités quotidiennes (c'est-à-dire nécessite au minimum une assistance dans les activités instrumentales complexes comme payer ses factures ou gérer ses médicaments).

C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un delirium (syndrome confusionnel dans la terminologie française).

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Trouble neurocognitif mineur

A. Présence d'un déclin cognitif modéré à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :

1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un léger déclin cognitif
2. l'existence d'une diminution modérée des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.

B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec l'autonomie dans la vie quotidienne (c'est-à-dire les IADL comme payer ses factures ou ses médicaments sont préservés, mais nécessitent un plus grand effort, des stratégies compensatrices ou un ajustement).

C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un delirium (syndrome confusionnel dans la terminologie française).

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple, épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Annexe 3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), McKhann, 1984.

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 4. Article de thèse « Profils nutritionnels et métaboliques dans l'histoire naturelle de la démence : perspectives récentes des systèmes biologie et de l'épidémiologie vie entière »

Author's personal copy

Current Nutrition Reports
<https://doi.org/10.1007/s13668-019-00285-1>

CARDIOVASCULAR DISEASE (JHY WU, SECTION EDITOR)



Nutrition and Metabolic Profiles in the Natural History of Dementia: Recent Insights from Systems Biology and Life Course Epidemiology

Sophie Lefèvre-Arbogast^{1,2} · Maude Wagner^{1,2} · Cécile Proust-Lima^{1,2} · Cécilia Samieri^{1,2}

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose of Review Worldwide, approximately 50 million people have dementia (mostly Alzheimer's disease). Dementia results from a multicomponent pathophysiology that follows complex dynamics over many years before symptoms become apparent. Nutrition may represent a target of choice for the primary prevention of dementia; however, there is still no firm answer on how to prevent dementia efficiently.

We provide a broad overview of recent studies leveraging system biology and life-long epidemiology to address the multidimensionality and dynamical patterns underlying dementia and improve knowledge on the link between nutrition, cardiometabolic health and dementia risk.

Recent Findings The aging of reference population-based cohort studies, the increasing availability of cutting-edge biomarkers (e.g., brain imaging, metabolomics) and the refinement of statistical tools to model complex exposures and dynamical health outcomes have yielded substantial progress in the understanding of dementia.

Summary Systems biology coupled with life-course epidemiology will pave the way toward novel precision nutrition approaches for prevention and management of dementia.

Keywords Dementia · Alzheimer's disease · Cognitive aging · Life course epidemiology · Amino acids · Biomarkers · Cardiometabolic factors · Cognitive function · Healthy lifestyle · Lifelong exposures · Lipidomics · Lipids · Metabolomics

Introduction

In 2015, 47 million people were estimated to have dementia worldwide. Despite a decreasing incidence reported in Europe and the USA [1–3], because of the gradual increase in life expectancy and the aging population, the prevalence of dementia continues to increase rapidly and could reach 230 million cases by 2050 [4] unless a preventive strategy can be identified and implemented [5]. The most frequent form of dementia is Alzheimer's disease (AD), accounting for two thirds of cases, followed by vascular dementia. However, AD is seldom a pure form, and most dementia cases

develop from a mixture of AD and vascular neuropathology. No curative, disease-modifying treatment for any form of dementia has been identified, and there is general agreement that primary prevention should be a priority to lower the rate of dementia [6].

Despite decades of research, there is still no definitive answer on how to prevent dementia effectively [5]. A first potential reason is the multiplicity of risk factors. Among the seven modifiable risk factors included in a pooled analysis of population-attributable risks (PAR) of AD (yielding a combined PAR of approximately 30% worldwide), three (diabetes, hypertension, and obesity) reflected poor cardio-metabolic health, which is a primary "risk pathway" for dementia/AD. Surprisingly, nutrition was not included, although diet determines cardio-metabolic health and is practically actionable for prevention [7, 8]. Moreover, it is likely that the combined effects of risk factors encompass their isolated effects (e.g., combining seven cardiovascular health metrics at optimal level was associated with a 70% lower risk of dementia in the Three-City study [9]); however, few studies have examined risk factors concurrently in relation to cognitive aging and dementia.

A second reason for the difficulty in determining dementia prevention relies on the complexity of the

This article is part of the Topical Collection on *Cardiovascular Disease*

✉ Cécilia Samieri
cecilia.samieri@u-bordeaux.fr

¹ Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR U1219, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

² Inserm U1219, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saïgnat, 33076 Bordeaux, France

Published online: 16 July 2019

Springer

underlying pathological model, which combines multidimensionality (i.e., several pathological components) and a highly dynamical pattern (i.e., with components co-evolving and influencing each other over time). AD is based on multiple neuropathological components evolving silently over years before the clinical diagnosis of dementia is made in older age; thus, it is very likely that prevention may be effective only through a long-course perspective, targeting individuals in the preclinical phase of the disease [10]. Characterizing the life course trajectories of neuropathological components and the time frame for lifestyle influences on the natural history of AD will be critical to identify the optimal time frame for prevention.

Recent advances in epidemiological research have improved our understanding of the multidimensionality and dynamical patterns underlying dementia. On the one hand, the increasing use of systems biology approaches has enabled refining the assessment of biomarkers in biofluids and allowed deeper investigation of biomarkers of both disease and exposures (and related biochemical changes). For example, in contrast to classical approaches that focus on single exposures/compounds, metabolomics have allowed simultaneous investigation of hundreds of metabolites in blood, hoping to draw a comprehensive map of biological system failures in AD [11].

On the other hand, paralleling the emergence of life course epidemiology, the aging of several large-scale cohort studies on cardiovascular disease and dementia established decades ago has allowed the modeling of long-term trajectories of risk factors and disease biomarkers in dementia, thereby providing important clues to the natural history of the disease.

In this review paper, we analyze how the use of systems biology and the increasing building on life course epidemiological data have improved our understanding of the role of nutrition and cardio-metabolic health in cognitive aging. One section will decipher the multidimensionality of exposure/disease by reviewing studies on metabolomics biomarkers (i.e., molecules of molecular weight < 1500 Da, including lipids and excluding most proteins) and cognitive aging. Another section will examine the temporality of the relation of exposure with disease by reviewing recent findings of large cohorts on the relation of nutrition and metabolic profiles across the course of one's life with cognitive aging.

For metabolomics studies, because our primary interest is on early biomarkers/pathways in the preclinical phase of dementia, we will focus on prospective studies rather than cross-sectional studies. Moreover, given that the purpose of metabolomics studies is generally agnostic and does not differentiate candidate exposures/pathways, the reviewed studies will encompass nutrition/metabolic profiles. However, the discussion of findings will be specifically focused on nutrition and cardio-metabolic health.

Deciphering the Multidimensionality of Exposures and Pathophysiology in Dementia Through Systems Biology Approaches

Thus far, many of the metabolomics studies conducted in the field of dementia have been cross-sectional; studies have compared the metabolome of individuals who have clinical dementia (or who have cognitive impairment) with non-demented (or non-cognitively impaired) control subjects. Because a critical aspect of biomarker discovery pertains to the detection of early/preclinical dementia, we focused the review on prospective studies ($N > 50$) examining metabolomics in the biofluids (generally blood) of individuals free of dementia at the time of sampling, in relation to subsequent cognitive decline or onset of dementia (Table 1) [11–26]. Metabolomics studies include two types of biochemical analyses: *targeted metabolomics* assesses a list of known metabolites, whereas *untargeted metabolomics* investigates all detectable compounds in a biofluid (including hundreds to thousands of molecules, many of which being unknown in existing databases). Table 1 reviews firstly *targeted metabolomics* studies, by differentiating the following: (i) agnostic approaches that explore the whole set of metabolites measured by the targeted platform, in relation to an outcome (also referred to as “semi-targeted” approaches), and (ii) candidate metabolite approaches that focus on a few candidate metabolites only (either of a specific class or deriving from a discovery phase conducted on a cross-sectional analysis). Secondly, Table 1 presents *untargeted metabolomics* studies, which are always fully agnostic. Primary analytical technologies include nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrometry (MS) coupled with chromatographic techniques. In the text below, we summarized key findings by relevant pathways.

Amino Acids: Mitochondrial Bioenergetics and Glutamate Homeostasis

Branched-Chain Amino Acids

Several metabolomics studies evidenced very early blood markers of altered mitochondrial bioenergetics and of glutamate neurotoxicity in dementia. In the largest metabolomics study conducted to date, comprising a discovery stage in four cohorts and a replication stage in four independent cohorts, Tynkkynen et al. reported an association between the branched-chain amino acids (BCAAs) isoleucine, leucine, and valine, and a lower risk of dementia/AD (Table 1, study 1) [12•]. Consistently, higher serum levels of valine were related to lower cognitive decline and lower brain atrophy (but not to risk of AD) over 5 years in MCI participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-

Table 1 Prospective discovery and/or validation studies of metabolomics alterations in preclinical/prodromal phases of dementia

Study (first and last authors, year, country, cohort)	Objectives	Design (N, age at baseline, outcome)	Metabolomics measures (analytical platform, biofluid, metabolites)	Statistical analysis	Main findings
Targeted metabolomics (biochemical analysis of a set of target metabolites)					
Agnostic exploration of the whole set of target metabolites					
Study 1. Fynkynen J, Chouraki V, Seshadri S and Salamaa V; 2018; Finland, Netherlands, UK, USA, Estonia; 8 cohorts	1) Discovery in preclinical dementia (4 cohorts: FINRISK 1997, DILGOM, Whitehall and EGCUT) 2) Replication in preclinical dementia (4 independent cohorts: Health 2000, Rotterdam, ERF, FHS) 3) Replication in meta-analysis of all cohorts	1) N = 15,161 non-demented participants (mean age 57 years); 329/181 incident dementia/AD over an average of mean follow-up of 11 years 2) N = 7,462 non-demented participants (mean age 62 years); 666/466 incident dementia/AD over an average of mean follow-up of 9 years 3) N = 22,623 non-demented participants (mean age 59 years); 995/745 incident dementia/AD over a mean of median follow-up of 10 years	Targeted NMR-based metabolomics (Nightingale*) on fasted/semi-fasted serum/plasma samples (baseline); except for the FHS cohort (LC-MS-based metabolomics on baseline fasted plasma samples).	1) Single analyte meta-analyses: Cox proportional hazard models (correction for multiple comparisons) 2) Replication of associations of each metabolite in Cox proportional hazard models 3) Single analyte meta-analyses: Cox proportional hazard models	2) Replication of the branched-chain amino acids (BCAA; leucine and valine) in the Rotterdam study 3) ↑ ratios of cholesterol esters relative to total lipids in large HDL (L-HDL-CE-%) and total cholesterol to total lipids in very large VLDL (XL-VLDL-C-%) ↓ BCAA (isoleucine, leucine, valine), creatinine, cholesterol in small VLDL (S-VLDL-C) and triglycerides to total lipids ratio in very large VLDL (XL-VLDL-TG-%)
Study 2. Chouraki V and Seshadri S; 2017; USA; the Framingham Offspring Cohort	Discovery in preclinical dementia	N = 2,067 non-demented participants (mean age 55 years); 93/68 incident dementia/AD over a mean follow-up of 16 years	Targeted LC/MS-based metabolomics on fasted plasma samples (baseline)	Single analyte analysis; Cox proportional hazard models (correction for multiple comparisons)	↑ Anthranilic acid and glutamic acid ↓ Taurine and hypoxanthine
Study 3. Toledo J and Kaddurah-Daouk R, for the ADNI and AD Metabolomics Consortium; 2017; USA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-1 (ADNI-1)	1) Discovery in prodromal dementia 2) Replication of valine in preclinical dementia (Rotterdam Study, [RS])	1) N = 358 MCI (median age 75 years) in prospective analysis; progression from MCI to AD, brain volumes change (MRI) and cognitive change (ADAS-Cog13) over a median follow-up of 3 years. 2) N = 2,752 non-demented participants (mean age 74 years); 342 incident AD over a median follow-up of 10 years	Targeted LC/MS-based metabolomics (Biocrates [†]) on fasted serum samples (baseline)	1) Single analyte analysis: Cox proportional hazard models and mixed-effects models (correction for multiple comparisons) 2) Replication of association in a Cox proportional hazard model	1) ↑ PC ae 40:3, PC ae 42:4, PC ae 44:4, SM (OH) 14:1 SM 16:0, SM 20:2 ↓ Valine and alpha-aminoadipic acid 2) Replication of valine in RS
Study 4. Mapstone M and Federoff H; 2014; USA; Rochester/Orange County Aging study	1) Discovery in preclinical dementia 2) Internal validation in preclinical dementia	1) N = 71 non-demented participants (mean age 82 years) in prospective analysis; 18 converters to either aMCI or AD over a mean follow-up of 1.5 years 2) N = 30 non-demented participants (mean age 81 years); 10 converters to aMCI/AD over a mean follow-up of 3 years	Targeted LC/MS-based metabolomics (Biocrates [†]) on fasted plasma samples (baseline)	1) Single analyte analysis: between-group comparisons (correction for multiple comparisons) LASSO-regularized logistic regression 2) Internal validation of predictive ability by AUROC	1) ↓ PC ae 38:4, proline, lysine, serotonin, taurine, dihydroxyphenylalanine, phenylalanine A 10-metabolite panel predicted conversion to aMCI/AD: ↓ Phosphatidylcholines (PC aa 36:6, PC aa 38:0, PC aa 38:6, PC aa 40:1, PC aa 40:2, PC ae 40:6, lysoPC

Table 1 (continued)

Study (first and last authors, year, country, cohort)	Objectives	Design (N, age at baseline, outcome)	Metabolomics measures (analytical platform, biofluid, metabolites)	Statistical analysis	Main findings
Study 5. Fiandaca M and Federoff H; 2015; USA; Rochester/Orange County Aging study	<ol style="list-style-type: none"> 1) Extension of Mapstone et al. (2014); discovery in preclinical dementia 2) Internal validation in preclinical dementia 	<ol style="list-style-type: none"> 1) N = 71 non-demented participants (mean age 82 years); 18 converters to aMCI/AD over a mean follow-up of 1.5 years 2) N = 30 non-demented participants (mean age 81 years); 10 converters to aMCI/AD over a mean follow-up of 3 years 	Targeted LC/MS-based metabolomics (Biocrates ¹) on fasted plasma samples (baseline)	<ol style="list-style-type: none"> 1) LASSO-regularized logistic regression 2) Internal validation of predictive ability by AUROC 	<p>(18:2), and acylcarnitines (C3 and C16:1-OH)</p> <p>2) AUC = 0.92 in internal validation</p> <p>1) Extension of the previous 10-metabolite signature (Mapstone et al. 2014) to 24 metabolites. ↓ 7 phosphatidylcholines (PC aa 32:0, PC aa 34:0, PC aa 34:4, PC aa 36:4, PC aa 38:3, PC aa 40:5, PC ae 42:1), 6 acylcarnitines (C5, C5-OH/C3-DC-M, C9, C10:2, C18:1-OH), the amino acid asparagine and the biogenic amine asymmetric dimethylarginine (ADMA)</p> <p>↑ 3 acylcarnitines (C10:1, C12:1, and C16:2)</p> <p>2) AUC = 0.99 in internal validation</p>
Study 6. Casanova R and Thambisetty M; 2016; USA, Iceland; Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) and Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-RS)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Replication of Mapstone et al. (2014) in preclinical dementia (2 independent cohorts) 2) Novel discovery in preclinical dementia (BLSA) 3) Replication in preclinical dementia (AGES-RS) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) N = 192 non-demented participants (mean ages 78 years); 93 incident AD over a mean follow-up of 5 years 2) N = 200 non-demented participants (mean age 77 years); 100 incident AD over a mean follow-up of 5 years 	Targeted LC/MS-based metabolomics (Biocrates ¹) on fasted plasma samples (baseline)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Replication of predictive ability by AUROC 2) Four machine learning methods: Elastic Net- and LASSO-regularized logistic regressions, random forest and support vector machines 	<p>1) The 10-metabolite signature of Mapstone et al. (2014) yielded AUCs = 0.64 and 0.40 in BLSA and AGES-RS respectively</p> <p>2) Metabolites consistently important in discrimination between converters and healthy controls in BLSA included acylcarnitines (C3, C5-DC/C6-OH), creatinine, methionine, ornithine, serine, taurine, threonine, glucose, phosphatidylcholines (PC aa 36:4, PC aa 38:4, PC ae 30:2, PC ae 42:5, PC ae 44:4)</p> <p>3) AUC = 0.47 in AGES-RS</p>
Study 7. Li D and Alonso A; 2017; USA; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study	<ol style="list-style-type: none"> 1) Replication of Mapstone et al. (2014) in preclinical dementia (independent cohort) 2) Novel discovery in preclinical dementia 	N = 221 non-demented participants (mean age 71 years); 77/18 converters to MCI/dementia over a mean follow-up of 7 years; change in a composite score of cognition (executive function, processing speed, global cognition, and verbal memory)	Targeted LC/MS-based metabolomics (Biocrates ¹) on fasted plasma samples (baseline and 7-year follow-up)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Replication of predictive ability by AUROC; replication of associations in logistic and linear regressions 2) Single analyte analysis: multinomial logistic regression (control, MCI, dementia) and linear regression models 	<p>1) The 10-metabolite signature of Mapstone et al. (2014) yielded an AUC = 0.61 in ARIC</p> <p>↑ lyso PC(18:2) (opposite direction of Mapstone)</p> <p>↓ Propionyl-L-carnitine (C3) (change in global cognitive performance)</p> <p>2) No association passed multiple testing corrections</p>

Table 1 (continued)

Study (first and last authors, year, country, cohort)	Objectives	Design (N, age at baseline, outcome)	Metabolomics measures (analytical platform, biofluid, metabolites)	Statistical analysis	Main findings
Study 8. Protisi P and Richard M; 2018; UK; MRC National Survey of Health and Development (NSHD, the British 1946 birth cohort)	Discovery in preclinical dementia	N = 663 participants (aged 60–64 years) in prospective analysis; change in short-term verbal memory and processing speed between ages 60–64 and age 69	Targeted NMR-based metabolomics (Nightingale*) on serum samples (baseline)	(correction for multiple comparisons) Single analyte analysis: linear regression models (correction for multiple comparisons)	↑ Ratio of free cholesterol to total lipids in very large HDL (XL-HDL-FC-%) (decline in short-term verbal memory in females)
Exploration of a few candidates from the whole set of target metabolites					
Study 9. Varma V and Thambisetty M; 2018; USA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)	Prospective replication in preclinical and prodromal dementia, of 26 candidate metabolites discovered in cross-sectional analysis	1) N = 207 non-demented participants from BLSA (mean age 79 years); 92 incident AD over a mean follow-up of 4 years; change in cognitive performance (language, visuospatial ability, attention) over follow-up 2) N = 366 MCI from ADNI (mean age 75 years); incident AD over an average follow-up of 3 years	26 candidate metabolites (discovery on cross-sectional analysis of brain tissue samples at autopsy); LC/MS-based metabolomics (Biocrates*) on fasted serum samples (baseline)	1) Single analyte analysis: Cox proportional hazard models 2) Single analyte analysis: Cox proportional hazard models or linear mixed effect regression models	1) ↑ SM C18:1 ↓ PC aa 38:4 in non-demented but ↑ in MCI participants 2) ↑ Sphingomyelins (SM 16:0, SM 16:1, SM (OH) 14:1) and PC ae 34:2 ↑ SM 26:1, PC ae 40:1, lysoPC (18:0) and arginine (decline in language) ↑ SM 18:1 and PC aa 40:6 (decline in attention) ↓ Spermidine and arginine (decline in visuospatial ability)
Study 10. van der Lee S and van Duijn C; 2017; Finland, Netherlands, Germany, UK, USA, Estonia; 11 cohorts.	Prospective replication in preclinical dementia, of 15 candidate metabolites discovered in cross-sectional analysis (eight cohorts including six independent of discovery)	N = 25,872 non-demented participants (mean age 55 years); 1990/1356 incident dementia/AD over an average mean follow-up of 11 years	15 candidate metabolites (discovery on cross-sectional analysis of cognitive ability); mainly NMR-based metabolomics (Nightingale*) on fasted/semi-fasted serum/plasma samples (baseline)	Single analyte meta-analyses: Cox proportional hazard models or logistic regression models	↑ Glutamine ↓ Docosahexaenoic acid (DHA), free cholesterol in small-HDL (S-HDL-FC) and subfractions of medium-size HDL (phospholipids (M-HDL-PL), total cholesterol (M-HDL-C), and cholesterol esters (M-HDL-CE))
Study 11. Dorninger F and Berger J; 2018; Austria; Vienna Transdambue Aging (VITA) study	Discovery in preclinical AD	N = 174 non-demented participants (mean age 76 years); 22 incident probable AD over up to 7.5 years	Specific choline phospholipids (plasmalogen, lyso-PAF, lysoPC); LC/MS-based metabolomics on fasted plasma samples (baseline and 7.5 year-follow-up or at diagnosis of probable AD)	Single analyte analysis: between-group comparisons	↑ lyso-PAF ↓ lysoPC and plasmalogen Significant increase of all choline phospholipids upon normal aging and more pronounced upon development of AD.
Study 12. Mielke M and Carlson M; 2010; USA; Women's Health and Aging Study (WHAS) II	Discovery in preclinical dementia	N = 100 non-cognitively impaired women (mean age 74 years); 26 to 39% of incident cognitive impairment (< 10e percentile) in	Ceramides and sphingomyelins; LC/MS-based metabolomics on non-fasting serum samples (baseline)	Single analyte analysis: Cox proportional hazard models	↑ Total SM, Cer 16:0, Cer 18:0, Cer 22:0, Cer 24:0, Cer 24:1, stearylceramide and sulfatide (decline in verbal delayed memory)

Table 1 (continued)

Study (first and last authors, year, country, cohort)	Objectives	Design (N, age at baseline, outcome)	Metabolomics measures (analytical platform, biofluid, metabolites)	Statistical analysis	Main findings
Study 13. Mielke M and Carlson M; 2012; USA; Women's Health and Aging Study (WHAS) II	Discovery in preclinical dementia	N = 99 non-demented women (mean age 74 years); 27/18 incident dementia/AD over a mean follow-up of 8 years	Ceramides and sphingomyelins; LC/MS-based metabolomics on non-fasting serum samples (baseline)	Single analyte analysis; Cox proportional hazard models	↑ (inverse U-shape) Cer 16:0, Cer 20:0, Cer 22:0 and stearoyl (decline in verbal immediate memory and processing speed) ↑ Cer 16:0, Cer 24:0, lactosylceramide
Study 14. Mielke M and Resnik S; 2017; USA; Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)	Discovery in preclinical dementia	N = 992 non-demented participants (mean age 63 years); 192 incident AD over a mean follow-up of 14 years	Ceramides and sphingomyelins; LC/MS-based metabolomics on fasted plasma samples (baseline)	Single analyte analysis; Cox proportional hazard models stratified by sex	↑ Most ceramides (in particular Cer 16:0), SM 18:0, SM 18:1, SM 20:1, SM 22:1 (men) ↓ Most SM (in particular SM 16:0 and SM 22:1) (women)
Untargeted metabolomics (biochemical analysis of all detectable metabolites)					
Study 15. Bressler J and Boerwinkle E; 2017; UK; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)	Discovery in preclinical dementia	N = 1,534 non-demented participants (mean age 53 years); 141 incident hospitalized dementia over a median follow-up of 17 years; 6y-change in cognitive function (difference between 6y follow-up and baseline tests in verbal memory, processing speed, and verbal fluency)	Untargeted GC/MS and LC/MS-based metabolomics (Metabolon) on fasted serum samples (baseline)	Single analyte analysis; Cox proportional hazard models and linear regression models (correction for multiple comparisons)	↑ Two unnamed compounds and three steroid hormones (5 alpha-androstan-3-beta, 17 beta-diol-disulfate, pregnen-diol disulfate; and 4-androsten-3 beta, 17 beta-diol disulfate 1) ↑ N-Acetyl-1-methylhistidine (decline in verbal memory); ↓ Unnamed compound and docosapentaenoate (DPA, 22:5 n-6) (decline in processing speed).
Study 16. Oresic M and Soininen H; 2011; Finland; (longitudinal study databases gathered in the University of Kuopio)	Discovery in prodromal dementia	N = 143 MCI (mean age 72 years) in prospective analysis; 52 incident AD over a mean follow-up of 2 years	Untargeted LC/MS and GC/MS based-metabolomics on fasted serum samples (baseline)	Combination of regularized logistic regression and AIC-based step-wise selection	A panel of 3 metabolites predicted progression from MCI to AD: ↑ PC(16:0/16:0), an unidentified carboxylic acid and 2,4-dihydroxybutanoic acid; Other good panel also included lysoPC(16:0), PC(16:0/20:5), PC(18:0/20:4) or PC(O-18:1/16:0)

*The Nightingale's platform detects over 220 metabolic biomarkers, including amino acids, glycolysis measures, ketone bodies, and fatty acids, as well as the lipid concentrations and compositions of 14 lipoprotein subclasses

†The Biocrates' AbsoluteIDQ® p180 Kit covers up to 188 metabolites including hexoses, amino acids, biogenic amines, acylcarnitines, glycerophospholipids, and sphingolipids
AD Alzheimer's disease, AIC Akaike information criterion, AUROC area under the receiver operator characteristics curve, BCAA branched-chain amino acids, C cholesterol, CE cholesterol ester, Cer ceramide, DHA docosahexaenoic acid, DPA docosapentaenoic acid, FC free cholesterol, GC gas chromatography, HDL high-density lipoprotein, L large, LASSO least absolute shrinkage and selection operator, C liquid chromatography, lyso-PAF lyso-platelet-activating factor, M medium, MCI mild cognitive impairment, MS mass spectrometry, NMR nuclear magnetic resonance, PC aa/PC phosphatidylcholine, PC ae/PC(O-) phosphatidylcholine ether, PL phospholipid, S small, SM sphingomyelin, TG triglycerides, VLDL very low-density lipoprotein, XL very large

1 cohort [11]; this association was validated with risk of AD in the Rotterdam Study in the same analysis (study 3) [11]. Moreover, propionyl-L-carnitine (C3-acylcarnitine), a by-product of valine and isoleucine oxidation [27], was included in a 10-metabolite panel predicting progression to amnesic MCI or AD in initially non-demented individuals (study 4) [14]. Although the panel yielded poor discriminative performance in two external populations [16, 17], C3-acylcarnitine was the only metabolite robustly validated for prediction of dementia and cognitive decline, respectively, in these two subsequent studies.

BCAAs are essential amino acids that cannot be synthesized by the human body and are dependent on dietary protein intake from meat, poultry, fish, dairy products, beans, or legumes (with gut microbiota synthesis as a complementary source). Circulating BCAA is influenced by genetic background and metabolic disturbances (e.g., insulin resistance) [28]. BCAA crosses the blood-brain barrier (BBB) and serves in brain tissue as an energy substrate for mitochondria and a nitrogen donor for neurotransmitter synthesis; BCAA may thus be critical to maintain normal brain function and avoid neurodegeneration with aging. Specifically, BCAA is implicated in the synthesis and homeostasis of the major excitatory neurotransmitter glutamate (which when released in excess may become neurotoxic). However, intriguingly, studies have reported associations between increased BCAA and higher risks of the metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes [29, 30]—risk factors generally associated with a higher risk of dementia [31]. Whether elevated BCAA causes insulin resistance (through mTOR overactivation) or results from insulin resistance-induced disruption of enzymes implicated in BCAA catabolism remains unclear [28]. Thus, overall, the relationship between BCAA and metabolic versus cognitive health has been contradictory in the literature.

Glutamate and Taurine

Additional evidence for mitochondrial disturbance and alterations in brain glutamate metabolism early in dementia and AD was provided by Chouraki et al. in the Framingham Offspring cohort study (Table 1, study 2) [13]. The study reported increased glutamate in the serum of non-demented participants in whom dementia developed during the following 16 years compared with control subjects, as well as variations in two potential modulators of glutamate excitotoxicity, anthranilic acid (increased in those for whom dementia develops), and taurine (one of the most abundant amino acids in the brain; found decreased in incident dementia cases) [13]. This is consistent with two other prospective studies, which also found decreased taurine levels in preclinical dementia (studies 4 and 6) [14, 16]. Taurine may preserve mitochondrial function and prevent neurodegeneration through multiple

pathways, including antioxidant and antiapoptotic mechanisms and involvement in calcium homeostasis and osmoregulation [32]. Taurine is provided by animal products in the human diet and can be synthesized from cysteine and methionine by vitamin B6-dependent enzymes. Experimental studies suggest that taurine supplementation may ameliorate cognitive impairment in mice with AD [33], but evidence is still weak, and additional studies are needed to clarify the potential of taurine in the prevention of dementia in older persons.

Lipids: Neuronal Membrane Integrity and Inflammation

Lipids represent 50 to 60% of total brain weight, mostly under the form of polyunsaturated fatty acids in phospholipids of neuronal membranes or in the gain of myelin. Lipids are essential to the structure and function of the brain, and most lipid classes are implicated in AD pathogenesis. For example, cholesterol is linked to amyloid production and clearance, and both cholesterol and sphingomyelins, a specific class of phospholipids, are important constituents of lipid rafts. Numerous studies have identified perturbed lipid metabolism in early AD stages in brain tissue, cerebrospinal fluid, and blood [34]. Lipidomics has enabled revisiting the lipid-to-AD relationship in a holistic way, as reviewed recently by several groups [34, 35]. Overall, metabolomics studies found differences in blood levels of lipoprotein cholesterol, long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA), and phospholipids in individuals in whom cognitive impairment or dementia later developed compared to those who remained cognitively healthy. However, the findings have been mixed. Given that a variety of analytical lipidomics platforms (with measurements of lipids at different levels of classification and detail (i.e., class [e.g., total phospholipid]), class in lipoprotein (e.g., phospholipid in high-density lipoprotein (HDL) of small particle size), subclass (e.g., total phosphatidylcholine [PC]), specific species, possibly including fatty acid composition [e.g., PC 38:5 or PC (16:0/22:5)], fatty acid isomers [e.g., docosapentaenoic acid (DPA) 22:5 n-6]), and the absence of replication stage in most studies, results have been difficult to compare, and more prospective studies, including a replication stage, are clearly warranted.

HDL Cholesterol

Epidemiological studies conducted before the emergence of *omics* technologies have reported associations of higher cholesterol in total plasma or in low-density lipoprotein (LDL-C) with greater cognitive decline or dementia risk [36, 37], whereas higher HDL-C has been related to lower incident dementia or AD [37, 38]; however, findings have been largely inconsistent. Lipoproteins are heterogeneous classes of particles, and recent evidence suggests that the atheroprotective and anti-inflammatory properties attributed to HDL-C may also depend on particle size and number [39]. In metabolomic

studies with measurement of lipoprotein fractions (using the NMR platform Nightingale for all studies reviewed here—studies 1, 8, 10) [12, 18, 20], HDL-C sometimes emerged as one of the lipids significantly associated with the risk of cognitive outcomes—but again, with inconsistent results. For example, increased cholesterol in large and very large HDL particles was associated with a short-term cognitive decline in women (Table 1, study 8 [18]) and with a higher dementia risk in the meta-analysis from Tynkkynen et al. (study 1) [12]. In contrast, in another meta-analysis based on a candidate metabolomics approach (using a cross-sectional study as untargeted discovery phase, study 10), higher cholesterol in small and medium HDL particles was associated with a lower dementia risk [20].

Phospholipids (Phosphatidylcholines and Sphingomyelins)

Phospholipids (PL) are the most important cell membrane (polar) lipids. They include glycerophospholipids (with the two most abundant phosphatidylcholines [PC] and phosphatidylethanolamines [PE]) and sphingomyelins (SM) (composed of ceramides [Cer]). Although each of these PL classes has a specific and important role for brain functioning, they have not been equally investigated in relation to cognitive outcomes in metabolomics studies. For example, all (but one [study 16] [26]) agnostic studies reviewed here and including PL (studies 3, 4, 5, 6, 7, and 9 in Table 1 [11, 14–17, 19]) have used the LC-MS Biocrates platform, which covers PC and SM but not PE and Cer species. In these studies, and in studies focusing on candidate PC and sphingolipids (studies 11, 12, 13, and 14 [21–24]), many changes in PC and SM phospholipids have been reported in early dementia stages. However, the exact species involved and the direction of associations have remained un-replicated, and research conducted so far should be considered mostly exploratory. Moreover, PE, in particular plasmalogen PE, have been found specifically depleted in the brain of AD patients [40] and would clearly warrant investigation in future lipidomics studies.

Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids

LCPUFA are enriched in phospholipids of neuronal membranes where they play important functional roles; moreover, they exert multiple neuroprotective pathways, including modulation of synaptic plasticity and of inflammatory mediators [41]. Epidemiological studies have reported associations between higher intakes of PUFA, in particular the ω 3-LCPUFA docosahexaenoic acid (DHA), and lower risk of cognitive impairment, as summarized in a recent meta-analysis of 21 cohorts [42]. Two of the reviewed metabolomics studies (studies 10 and 15 [20, 25]; including one [study 15] using an untargeted approach) found lower levels of the ω 3- and ω 6-LCPUFA DHA and DPA with a higher risk of cognitive impairment and

dementia [20, 25]. DHA and DPA are found in fish and vegetable oil, respectively, and can also be synthesized from the essential ω 3- and ω 6-fatty acids linolenic acid and linoleic acid. However, the biosynthesis of DHA from its precursor is very limited in humans, and DHA is provided mainly by the intake of seafood in the diet [43].

Overall, although metabolomics provides an unprecedented opportunity to map the multiple biological system failures occurring in dementia/AD, it is also limited by intrinsic large heterogeneity, which hampers reliability and reproducibility of measurements and replicability of findings. Most studies have used targeted metabolomics leveraging a specific platform, and comparability with findings obtained with a different platform is limited. Moreover, although they have better potential for replication, studies using targeted approaches ignore some parts of the metabolome and therefore do not capture the system globally. Given that the metabolome varies over time [21] across sex [24], and according to both exposures and disease status, another source of inconsistencies among studies may arise from differences in the disease stage of participants at the time when metabolomics is evaluated [21, 22]. Certainly, longitudinal approaches with metabolomics preceding the onset of disease are critical for the discovery of early biomarkers/pathways.

Deciphering the Dynamics of Exposure and Pathophysiology Trajectories in Dementia Through Life Course Epidemiology Approaches

Epidemiological research conducted during the past two decades has established a role for several protective and risk factors in late-onset AD and other dementias [5]. As with many chronic diseases, the epidemiology of dementia is now theorized with a life course perspective, with specific time windows for the influence of risk factors across the life span (see Fig. 1). However, this life course model has remained largely hypothetical, and deciphering the time windows for the effects of each risk factor on the risk of dementia will be challenging. Indeed, not only can risk factors cause disease, but underlying disease can modify behaviors years before the clinical diagnosis—a process commonly referred to as “reverse causality,” as suggested by several prospective studies (including from our group) reviewed in the following section. For example, in dementia, both the aging process itself and subtle cognitive disorders [44] may cause physiological and behavioral changes (e.g., weight loss and blood pressure dysregulation) [45, 46], leading to modifications of lifestyle and biology.

A systematic evaluation of all factors and of the entire life span is beyond the scope of this article; we focus here on nutrition and on cardio-metabolic risk factors during

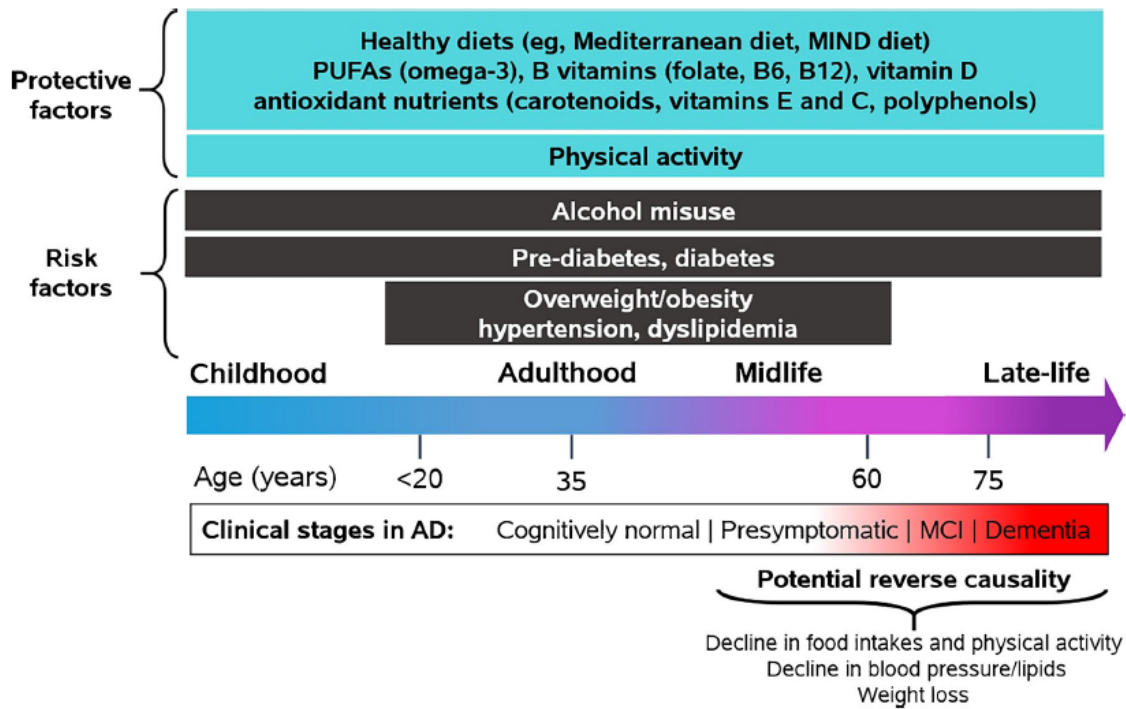


Fig. 1 Protective and risk factors for dementia and Alzheimer’s disease (AD) across the life span, with a focus on factors related to nutrition and

cardio-metabolic health. AD Alzheimer disease, PUFAs polyunsaturated fatty acids, MCI mild cognitive impairment

adulthood (excluding perinatal period, infancy, and early adulthood) in relation to dementia-related outcomes in older age. We first provide a short overview of studies that examined nutrition at specific age ranges (between midlife and late-life) in relation to cognitive outcomes. We then describe the very few studies that leveraged repeated behavioral and biological data on long-term prospective cohorts and modeled the trajectories of risk factors from midlife through older ages.

Nutrition and Cardio-metabolic Factors at Specific Age Ranges (from Mid to Late-Life) in Relation to Dementia-Related Outcomes in Older Age

Many nutrients have been linked to a reduced risk of cognitive impairment, dementia, and AD [8, 47]. Given the complex interactions between nutrients and foods in the diet, an increasing interest has been given to overall healthy diets, such as the Mediterranean diet (MeDi) or the hybrid Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet [8]. Several observational studies suggested that higher adherence to the MeDi and MIND diets was associated with a slower cognitive decline [48–51] or a reduced risk of dementia [52–55]. However, studies of nutrients, foods, or dietary patterns were mostly based on the assessment of diet in older age, and research on midlife exposures has been more limited and conflicting. For example, in the Nurses’ Health Study, long-term adherence to the alternate

MeDi since midlife was associated with better average cognitive status but not cognitive decline after age 70 [56]. In addition, the Whitehall II study reported a null association between adherence to the Alternate Healthy Eating Index (a healthy diet based on 11 components) in midlife and the risk of dementia [57]. Similarly, observational studies reported a beneficial effect of physical activity in late-life on the risk of cognitive impairment, dementia, and AD [58, 59••], whereas associations have been inconsistent with midlife assessment [48, 60–66].

As with nutrition and physical activity, cardio-metabolic factors have generally shown differential associations with the risk of dementia according to the age at exposure assessment. However, contrarily to that found with behavioral factors, with cardio-metabolic health, associations have often been more consistent when evaluated in midlife. Hence, overweight/obesity, hypertension, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia in midlife were significantly related to a higher risk of dementia in most studies [67, 68]; for example, the relation of obesity at midlife to subsequent dementia risk has been demonstrated almost unambiguously [69–73] (with one exception [74]). In contrast, when measured in late-life, cardio-metabolic risk factors have been inconsistently associated with dementia, with both increased and decreased risks reported [75–77]. A notable exception is high glucose level and type 2 diabetes mellitus, with a relationship to dementia-related outcomes generally consistent across different age ranges from midlife to late-life [68•, 78–83].

The mixed findings in late-life with most cardio-metabolic risk factors may reflect reverse causality (i.e., the effect of both general aging and potential neuropathological processes on behavioral and biological factors) (see Fig. 1). For instance, subtle cognitive impairment and loss of olfactory functions and taste [84] in prodromal dementia may affect the ability to shop, prepare meals, or feed oneself [85], potentially leading to increased malnutrition and weight loss in those who are subsequently diagnosed with dementia. Still, the time-dependent effects of nutrition and cardio-metabolic risk factors on brain aging outcomes appear to vary by risk factor (e.g., stronger relations in midlife for cardio-metabolic risk factors versus behavioral factors), and studies at specific time points are not sufficient to conclude on the optimal time windows for prevention. By addressing temporality, the study of trajectories over a long period of exposure may provide important additional clues to studies factors at selected windows of time.

Trajectories of Nutrition and Cardio-metabolic Factors from Midlife in Relation to Dementia-Related Outcomes in Older Age

Epidemiological studies with very long follow-up suggested a decline in body weight, blood pressure, and cholesterol levels several years before the onset of dementia [45, 86–88]. Recently, a deeper exploration of the dynamics of risk factors in the years preceding dementia by formal statistical modeling of trajectories has been performed in two large, prospective cohort studies on dementia, the Whitehall II study in the UK and the Three-City (3C) study in France [57, 89•, 90•, 91, 92].

In older people (≥ 65 years old) from the 3C study, we analyzed up to 14 years of repeated measures of nutrition and cardio-metabolic risk factors in relation to the incidence of dementia; we built nested case-control studies on dementia to investigate the trajectories of (i) food intakes [91] and (ii) cardio-metabolic risk factors [92] in the years preceding dementia diagnosis. In the first study [91], we contrasted 205 incident cases and 410 controls matched according to age, sex, and education. Intakes of fish, meats, fruits, and vegetables were assessed by repeated food frequency questionnaires, and trajectories of food intakes preceding the diagnostic visit were modeled and contrasted in cases and control subjects using latent process mixed models. Compared to control subjects, intakes of fish, fruits, and vegetables were significantly lower among cases from 1.6, 0.5, and 2.2 years preceding diagnosis, respectively, potentially suggesting reverse causation in those in whom dementia developed. Using a similar approach, we subsequently focused on cardio-metabolic risk factors [92]. Among $n = 785$ cases and $n = 3,140$ control subjects from the 3C study matched by sex, age, educational level, and cohort center, we found that both BMI and blood pressure

decreased approximately 8 years preceding diagnosis, whereas trajectories of blood lipids did not differ substantially among dementia cases compared to control subjects [92]. Interestingly, elevated glycemia was the only cardiometabolic risk factor with constantly higher values among dementia cases up to 14 years preceding diagnosis, suggesting that high blood glucose is a major cardio-metabolic risk factor for dementia in older people. We concluded that while elevated glycemia may be a primary target for the management of cardiometabolic health to prevent dementia in older persons, low BMI and blood pressure may also need to be monitored and managed in the older age range.

In participants who were followed from midlife (age 45 at baseline) through older ages, the Whitehall II study found higher average BMI among dementia cases compared to control subjects from 28 to 16 years prior to diagnosis. Then, consistently with the 3C findings, BMI decreased below that of control subjects approximately 8 years before diagnosis, as a probable consequence of underlying disease [89•]. Likewise, a decrease of both physical activity and diet quality a few years before dementia diagnosis was reported in two later studies from the Whitehall II cohort, again suggestive of reverse causation [57, 90]. However, contrary to that observed with obesity, no evidence of association between midlife physical activity or diet quality and dementia was found in that cohort [57, 90].

Thus, overall, emerging research on risk factor trajectories has contributed to a better understanding on the dynamics of risk factors and dementia over the course of life. Reverse causality, where underlying disease modifies behaviors and biology, becomes evident several years before diagnosis, with particularly consistent results across studies for body weight. However, associations of several risk factors in midlife with dementia remain controversial (e.g., diet and physical activity), and more research on trajectories in cohorts with different geographic origin and socioeconomic background, different clinical tools for ascertainment of dementia, and different age ranges for exposures will help to decipher causal relationships from reverse causation and identify critical time windows for prevention. Several cohorts worldwide have recorded exposures over a long period and may inform the life course epidemiology of dementia (e.g., starting in older ages, the Three-City (3C) study (France), the Rotterdam Study (Netherlands), the National study of Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) (Sweden), the Framingham study (USA), the Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) (USA), and the Cardiovascular Health Study (CHS) (USA); from midlife to older ages, the Prospective Population Study of Women in Gothenburg (Sweden), the Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia (CAIDE) study (Finland) and the Whitehall II study (UK), the Framingham Offspring Study (USA), the Nurses' Health Study (USA), the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (USA), the Reasons for

Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study; from young adulthood to adult age, the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study (USA)).

Conclusion

The ability of nutrition to modulate both the cascade of neuropathological events and the plasticity of brain tissue over the life course is established, and nutrition may represent a target of choice for the primary prevention of dementia. However, trials on nutritional supplements for the prevention of cognitive aging and dementia have been disappointing so far [93]; overall, diet approach may be more promising, although a universal preventive agent may also appear elusive, and the most efficient prevention may target several domains, including cardio-metabolic health [94]. Still, the optimal combination of factors and the timeframe for prevention remain to be elucidated.

The aging of reference population-based cohort studies worldwide, the increasing availability of cutting-edge biomarkers (e.g., brain imaging, multi-omics in bio-fluids), and the refinement of statistical tools to model complex and dynamical health outcomes have collectively enabled substantial progress in our understanding of dementia and AD. There is no doubt that such remarkable advances in the field will improve the identification of causal risk factors and of key time windows for dietary changes aimed at the primary prevention of dementia.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest Sophie Lefèvre-Arbogast, Maude Wagner, Cécile Proust-Lima, and Cécilia Samieri declare they have no conflict of interest.

Human and Animal Rights and Informed Consent This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

References

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
 - Of major importance
1. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 2016;12:272–80.
 2. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016;374:523–32.
 3. Jones DS, Greene JA. Is dementia in decline? Historical trends and future trajectories. *N Engl J Med*. 2016;374:507–9.
 4. World Alzheimer Report 2016 [Internet]. 2016 [cited 2017 May 16]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>
 5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673–734.
 6. Saver JL, Cushman M. Striving for ideal cardiovascular and brain health: it is never too early or too late. *JAMA*. 2018;320:645–7.
 7. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *The Lancet Neurology*. 2015;14:926–44.
 8. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 2018;17:1006–15.
 9. Samieri C, Perier M-C, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues J-F, et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia. *JAMA*. 2018;320:657–64.
 10. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505–17.
 11. Toledo JB, Arnold M, Kastenmüller G, Chang R, Baillie RA, Han X, et al. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: a biochemical road map. *Alzheimers Dement*. 2017;13:965–84.
 12. Tynkkynen J, Chouraki V, van der Lee SJ, Hernesniemi J, Yang Q, Li S, et al. Association of branched-chain amino acids and other circulating metabolites with risk of incident dementia and Alzheimer's disease: a prospective study in eight cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018;14:723–33 **Largest NMR-based targeted metabolomics study in preclinical dementia to date, combining a meta-analysis of four discovery cohorts and separate replication on four independent cohorts (>22,000 participant followed over 10 years).**
 13. Chouraki V, Preis SR, Yang Q, Beiser A, Li S, Larson MG, et al. Association of amine biomarkers with incident dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13:1327–36.
 14. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med*. 2014;20:415–8.
 15. Fiandaca MS, Zhong X, Cheema AK, Orquiza MH, Chidambaram S, Tan MT, et al. Plasma 24-metabolite panel predicts preclinical transition to clinical stages of Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2015;6:237.
 16. Casanova R, Varma S, Simpson B, Min K, An Y, Saldana S, et al. Blood metabolite markers of preclinical Alzheimer's disease in two longitudinally followed cohorts of older individuals. *Alzheimers Dement*. 2016;12:815–22.
 17. Li D, Misialek JR, Boerwinkle E, Gottesman RF, Sharrett AR, Mosley TH, et al. Prospective associations of plasma phospholipids and mild cognitive impairment/dementia among African Americans in the ARIC Neurocognitive Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:1–10.
 18. Proitsi P, Kuh D, Wong A, Maddock J, Bendayan R, Wulaningsih W, et al. Lifetime cognition and late midlife blood metabolites: findings from a British birth cohort. *Transl Psychiatry*. 2018;8:203.
 19. Varma VR, Oommen AM, Varma S, Casanova R, An Y, Andrews RM, et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: a targeted metabolomics study. *PLoS Med*. 2018;15:e1002482.
 20. van der Lee SJ, Teunissen CE, Pool R, Shipley MJ, Teumer A, Chouraki V, et al. Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: evidence from 11 cohort studies. *Alzheimers Dement*. 2018;14:707–22.

21. Dorninger F, Moser AB, Kou J, Wiesinger C, Forss-Petter S, Gleiss A, et al. Alterations in the plasma levels of specific choline phospholipids in Alzheimer's disease mimic accelerated aging. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:841–54.
22. Mielke MM, Bandaru VVR, Haughey NJ, Rabins PV, Lyketsos CG, Carlson MC. Serum sphingomyelins and ceramides are early predictors of memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2010;31:17–24.
23. Mielke MM, Bandaru VVR, Haughey NJ, Xia J, Fried LP, Yasar S, et al. Serum ceramides increase the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2012;79:633–41.
24. Mielke MM, Haughey NJ, Han D, An Y, Bandaru VVR, Lyketsos CG, et al. The association between plasma ceramides and sphingomyelins and risk of Alzheimer's disease differs by sex and APOE in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:819–28.
25. Bressler J, Yu B, Mosley TH, Knopman DS, Gottesman RF, Alonso A, et al. Metabolomics and cognition in African American adults in midlife: the atherosclerosis risk in communities study. *Transl Psychiatry.* 2017;7:e1173.
26. Orešič M, Hyötyläinen T, Herukka S-K, Sysi-Aho M, Mattila I, Seppänen-Laakso T, et al. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2011;1:tp201155.
27. Rousseau M, Guénard F, Garneau V, Allam-Ndoul B, Lemieux S, Pérusse L, et al. Associations between dietary protein sources, plasma BCAA and short-chain acylcarnitine levels in adults. *Nutrients.* 2019;11.
28. White PJ, Newgard CB. Branched-chain amino acids in disease. *Science.* 2019;363:582–3.
29. Zhao X, Han Q, Liu Y, Sun C, Gang X, Wang G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: a systematic review. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2794591.
30. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9:311–26.
31. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology.* 2016;15:455–532.
32. Kumari N, Prentice H, Wu J-Y. Taurine and its neuroprotective role. In: El Idrissi A, L'Amoreaux WJ, editors. *Taurine* 8. New York: Springer; 2013. p. 19–27.
33. Jang H, Lee S, Choi SL, Kim HY, Baek S, Kim Y. Taurine directly binds to oligomeric amyloid- β and recovers cognitive deficits in Alzheimer model mice. *Adv Exp Med Biol.* 2017;975(Pt 1):233–41.
34. Wong MW, Braidy N, Poljak A, Sachdev PS. The application of lipidomics to biomarker research and pathomechanisms in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30:136–44.
35. Zarrouk A, Debbabi M, Bezine M, Karym EM, Badreddine A, Rouaud O, et al. Lipid biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:303–12.
36. Ma C, Yin Z, Zhu P, Luo J, Shi X, Gao X. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. *Mol Neurodegener.* 2017;12:24.
37. Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, Kaffashian S, Dartigues J-F, Ancelin M-L, et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C study: a longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLoS Med.* 2017;14:e1002265.
38. Koch M, Jensen MK. HDL-cholesterol and apolipoproteins in relation to dementia. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27:76–87.
39. He Y, Kothari V, Bornfeldt KE. High-density lipoprotein function in cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:e10–6.
40. Guan Z, Wang Y, Cairns NJ, Lantos PL, Dallner G, Sindelar PJ. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:740–7.
41. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:771–85.
42. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:330–40.
43. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45:581–97.
44. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9:119–28.
45. Tolppanen A-M, Ngandu T, Kåreholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:201–9.
46. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487–99.
47. Samieri C. Epidemiology and risk factors of Alzheimer's disease: a focus on diet. *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease | Robert G Perceczky | Springer.* 2018;137:15–42.
48. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302:638–48.
49. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009;66:216–25.
50. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:601–7.
51. Trichopoulos A, Kyzozis A, Rossi M, Katsoulis M, Trichopoulos D, La Vecchia C, et al. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr.* 2015;54:1311–21.
52. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol.* 2006;63:1709–17.
53. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1007–14.
54. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology.* 2013;24:479–89.
55. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39:271–82.
56. Samieri C, Okereke OI, E Devore E, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr.* 2013;143:493–9.
57. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of midlife diet with subsequent risk for dementia. *JAMA.* 2019;321:957–68.

58. Zhu W, Wadley VG, Howard VJ, Hutto B, Blair SN, Hooker SP. Objectively measured physical activity and cognitive function in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49:47–53.
59. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9016924 **A meta-analysis of the potential benefits of physical activity on the risk of dementia and its subtypes, based on longitudinal studies with follow-up ≥ 28 years and 117,410 individuals.**
60. Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:569–80.
61. Gross AL, Lu H, Meoni L, Gallo JJ, Schrack JA, Sharrett AR. Physical activity in midlife is not associated with cognitive health in later life among cognitively normal older adults. *J Alzheimers Dis.* 2017;59:1349–58.
62. Iso-Markku P, Waller K, Kujala UM, Kaprio J. Physical activity and dementia: long-term follow-up study of adult twins. *Ann Med.* 2015;47:81–7.
63. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009;39:3–11.
64. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302:627–37.
65. Rovio S, K areholt I, Helkala E-L, Viitaniemi M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:705–11.
66. Tolppanen A-M, Solomon A, Kulmala J, K areholt I, Ngandu T, Rusanen M, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 2015;11:434–443.e6.
67. Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Bandeen-Roche K, Coresh J, Ballantyne CM, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: a cohort study. *Alzheimers Dement.* 2018;14:167–77.
68. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74:1246–54 **This prospective cohort study of 15,744 individuals showed that diabetes, prehypertension, and hypertension in midlife were associated with increased risk of dementia in black and white ARIC Study participants.**
69. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12:e426–37.
70. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67:505–12.
71. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9:204–18.
72. Loeffler M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:E51–5.
73. Gustafson DR, B ackman K, Joas E, Waern M,  stling S, Guo X, et al. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis.* 2012;28:163–71.
74. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:431–6.
75. Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing.* 2016;45:14–21.
76. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:24.
77. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;56:215–28.
78. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes.* 2009;58:71–7.
79. Schnaider Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, et al. Diabetes mellitus in mid-life and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004;63:1902–7.
80. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42:484–91.
81. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369:540–8.
82. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* 2013;4:640–50.
83. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172:323–34.
84. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1170:730–5.
85. P er s K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo J-M, Rouch I, Dartigues J-F, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:37–44.
86. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347:1141–5.
87. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2003;60:223–8.
88. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28:75–80.
89. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement.* 2018;14:178–86 **This prospective cohort study described the trajectories of body mass index in 28 years preceding dementia diagnosis. Trajectories of future demented were characterized by obesity in midlife and weight loss many years preceding diagnosis.**
90. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, Abell J, Elbaz A, Kivim aki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2709.
91. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling risk-factor trajectories when measurement tools change sequentially during follow-up in cohort studies: application to dietary habits in prodromal dementia. *Am J Epidemiol.* 2018;187:845–54.
92. Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C, Samieri C. Evaluation of the concurrent trajectories of cardiometabolic risk

- factors in the 14 years before dementia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:1033–42.
93. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168:52.
94. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:653–66.

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

Annexe 5. Fréquentiel alimentaire au premier suivi (T2) de l'étude Trois Cités à Bordeaux (2001-2002).



FRÉQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Numéro de volontaire : Code à quatre lettres : Date : .. / .. / ..
(inscrit sur votre carte)

**Questionnaire à retourner, une fois rempli, à:
SU.VI.MAX, BP 262, 75122 Paris 03**

Vous reconnaîtrez, sous une présentation un peu différente, ce questionnaire destiné à recueillir des informations sur votre consommation alimentaire habituelle et sur certains points spécifiques de cette alimentation.

Vous avez, en effet, déjà répondu à ces questions au cours de l'année 1997 et l'objet de ce second envoi est d'apprécier les modifications éventuelles de vos habitudes au cours des années écoulées depuis cette époque.

Répondez avec une grande attention en vous référant à votre alimentation habituelle (si vous avez récemment modifié votre alimentation, répondez sur vos habitudes antérieures aux dernières modifications).

Vous rencontrerez principalement deux types de questions.

1. Des questions sur la fréquence moyenne de consommation de tel ou tel aliment:

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

- ✓ Si vous ne consommez jamais, ou très rarement l'aliment considéré, cochez la case située dans la colonne « Jamais ».
- ✓ Si vous consommez régulièrement l'aliment, mais moins d'une fois par semaine, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par mois ».
- ✓ Enfin si vous le consommez une fois par semaine ou plus, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par semaine ».

2. Des questions sur la fréquence relative de consommation de telle ou telle variété d'une classe d'aliments:

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- ✓ Cochez, sur chaque ligne, la case qui correspond le mieux à vos habitudes.

Dans tous les cas, ne cochez qu'une seule case par ligne.

Merci de votre patience !

Annexe 5 (suite)

RÉPARTITION DES PRISES

Combien de fois prenez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Un petit déjeuner (au moins une boisson sucrée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un déjeuner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un dîner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le petit déjeuner et le repas de midi	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le repas de midi et le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire la nuit, après le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chicorée (Ricorée, Nescorée,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chocolat (ou une boisson chocolatée)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

Annexe 5 (suite)

AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscottes, triscottes, cracottes,...	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
confiture	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
gateaux	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sucré (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
potatoes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumineuses cuites (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pommes de terre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez- vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscottes, triscottes, cracottes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
confiture	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
croissanterie ou viennoiserie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits confiturés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits chocolatés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
gâteaux	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sucre (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bonbons, chocolat ou barres chocolatées	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

Que buvez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
autre boisson chaude (tisane, chicorée, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
alcool fort	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

QUESTIONS GÉNÉRALES

Pour chacun des aliments suivants, indiquez quel ou quels types vous consommez habituellement.

		toujours	le plus souvent	rarement	jamais
Lait	entier	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	demi-écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yaourts	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fromages blancs	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autres fromages	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Petits suisses	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crème fraîche	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mayonnaise	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinaigrette (prête à l'emploi)	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confiture	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolat	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chewing-gum	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans sucre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soda	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé en sucre (light)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bière	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apéritif	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Consommez-vous d'autres types de produits allégés que ceux déjà cités ci-dessus ? Si oui, lesquels:

Annexe 5 (suite)

Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En accompagnement ou sur les tartines, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 5 (suite)

Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Dans les boissons chaudes, qu'utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
sucres	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
édulcorants (sucettes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

A table, ajoutez-vous du sel aux aliments ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
ajout de sel à table	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quel type de sel consommez-vous le plus souvent ?

iodé seul iodé et fluoré artisanal (Guérande, ...) Je ne sais pas

Consommez-vous des aliments en conserve ou surgelés ?

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
conserves	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
surgelés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 6. Fréquentiel alimentaire au deuxième suivi (T4) de l'étude Trois Cités à Bordeaux (2003-2004).

FREQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

AU REVEIL / PETIT DEJEUNER

Combien de fois prenez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Viande et abats (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Poisson le fréquemment consommé :			
Crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Pommes de terre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Autres féculents (riz, pâtes, semoule, blé)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

A l'occasion du déjeuner, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 6 (suite)

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Viande et abats (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Poisson le fréquemment consommé :			
Crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Pommes de terre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Autres féculents (riz, pâtes, semoule, blé)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

A l'occasion du dîner, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 6 (suite)

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX
Entre le petit déjeuner et le repas de midi

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Entre le repas de midi et le repas du soir

Entre le repas de midi et le repas du soir, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Entre le repas de midi et le repas du soir, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Après le repas du soir ou la nuit

Après le repas du soir ou la nuit, mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Compote	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Après le repas du soir ou la nuit, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe 6 (suite)

Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Beurre ou crème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile mélangée (type <u>Isiq</u> 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes (vinaigrette), quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile mélangée (type <u>Isiq</u> 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 6 (suite)

Sur les tartines ou en accompagnement, utilisez-vous du ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine Précisez la marque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quel type de pain consommez-vous ?

	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Pain blanc (ou pain de mie, viennois...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Autre pain (complet, céréales, seigle...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Les réponses au fréquentiel alimentaire vous semblent-elles globalement :

- 1 plutôt fiables 3 peu fiables
2 moyennement fiables 4 pas d'avis

Buvez-vous du vin ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Si oui,

- En buvez vous tous les jours ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

→ Consommation totale sur la **semaine**
 (nombre de verres) : / / / / /
 → Consommation totale **quotidienne**
 (nombre de verres) : / / / / / / /

- Buvez-vous principalement ?

- 1 du vin rouge 3 du vin rosé
2 du vin blanc 9 Ne sait pas

- Coupez vous votre vin avec de l'eau ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Annexe 6 (suite)

Buvez-vous de la bière ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas



Si oui, en buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

→ Consommation totale sur la **semaine**
(nombre de verres) : /_/_/_/_/

→ Consommation totale **quotidienne**
(nombre de verres) : /_/_/_/

Autres alcools : quelle quantité buvez-vous par semaine (en verres) ?

Apéritif de type vin cuit, kir : /_/_/

Apéritif de type anis, whisky : /_/_/

Digestif de type liqueur : /_/_/

Digestif de type cognac, eau de vie : /_/_/

Quel nombre de tasses des boissons suivantes prenez vous quotidiennement ?

Thé /_/_/

Café /_/_/

Annexe 7. Fréquentiel alimentaire au troisième suivi (T7) de l'étude Trois Cités à Bordeaux (2006-2007)

FREQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

AU REVEIL / PETIT DEJEUNER

Combien de fois prenez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Soupe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Salade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Viande (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Volaille	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Abats	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Poisson (y compris en conserve)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Poisson les plus fréquemment consommés :			
Crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Légumes verts cuits (épinards, chou, brocolis, petits pois, haricots verts, courgettes ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Autres légumes cuits (carottes, tomates, chou-fleur, poivrons ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Pommes de terre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Autres féculents (riz, pâtes, semoule, blé)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Légumes secs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

A l'occasion du déjeuner, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Annexe 7 (suite)

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Soupe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Salade	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Viande (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Volaille	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Abats	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Poisson (y compris en conserve)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Poisson les plus fréquemment consommés :			
Crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Légumes verts cuits (épinards, chou, brocolis, petits pois, haricots verts, courgettes ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Autres légumes cuits (carottes, tomates, chou-fleur, poivrons ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Pommes de terre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Autres féculents (riz, pâtes, semoule, blé)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Légumes secs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

A l'occasion du dîner, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Annexe 7 (suite)

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX
Entre le petit déjeuner et le repas de midi

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits secs (noix, noisettes, amandes ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Entre le repas de midi et le repas du soir

Entre le repas de midi et le repas du soir, que mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits secs (noix, noisettes, amandes ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Entre le repas de midi et le repas du soir, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Après le repas du soir ou la nuit

Après le repas du soir ou la nuit, mangez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Fruits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Compote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Fruits secs (noix, noisettes, amandes ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Après le repas du soir ou la nuit, buvez-vous ?	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Annexe 7 (suite)

Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Beurre ou crème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de pépins de raisin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de noix	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile mélangée (type Isio 4) Précisez la marque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes (vinaigrette), quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de pépins de raisin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile de noix	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huile mélangée (type Isio 4) Précisez la marque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 7 (suite)

Sur les tartines ou en accompagnement, utilisez-vous du ?

	toujours	souvent	rarement	jamais
Beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine Précisez la marque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre précisez :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quel type de pain consommez-vous ?

	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Pain blanc (ou pain de mie, viennois...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
Autre pain (complet, céréales, seigle...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7

Consommez-vous des compléments alimentaires riches en Oméga3 ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Consommez-vous des produits enrichis en Oméga3 ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Les réponses au fréquentiel alimentaire vous semblent-elles globalement :

1 plutôt fiables 3 peu fiables
2 moyennement fiables 4 pas d'avis

Buvez-vous du vin ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Si oui,

• En buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

Consommation totale sur la **semaine**
 (nombre de verres) : / / / / /
 Consommation totale **quotidienne**
 (nombre de verres) : / / / / / / /

Annexe 7 (suite)

• Buvez-vous principalement ?

- 1 du vin rouge 3 du vin rosé
2 du vin blanc 9 Ne sait pas

• Coupez vous votre vin avec de l'eau ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

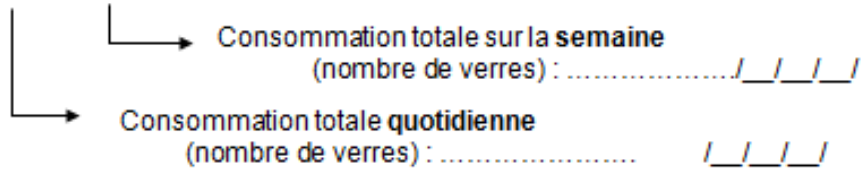
Buvez-vous de la bière ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas



Si oui, en buvez vous tous les jours ?

- 1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas



Autres alcools : quelle quantité buvez-vous par semaine (en verres) ?

- Apéritif de type vin cuit, kir : / _ / _ /
Apéritif de type anis, whisky : / _ / _ /
Digestif de type liqueur : / _ / _ /
Digestif de type cognac, eau de vie : / _ / _ /

Quel nombre de tasses des boissons suivantes prenez-vous quotidiennement ?

- Thé / _ / _ /
Café / _ / _ /

Annexe 8. Fréquentiel alimentaire au quatrième suivi (T10) de l'étude Trois Cités à Bordeaux (2009-2010)

ALIMENTATION

Combien de repas (y compris le petit déjeuner) prenez-vous habituellement par jour ?

1 Un repas

2 Deux repas

3 Trois repas

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments suivants ?

	Jamais ou presque 0	<1 fois/ sem 1	Environ 1 fois / sem 2	2 à 3 fois / sem 3	4 à 6 fois /sem 4	1 fois / jour ou plus 5	Si ts les jours, combien de portions* / jour?
Yaourts							□□
Laits et produits laitiers							□□
Viande (bœuf, veau, agneau, porc,...), volaille (poulet,...), lapin							□□
Poissons ou fruits de mer							□□
Oeufs							□□
Pain, biscottes et céréales							□□
Pâtes, pommes de terre, riz, semoule							□□
Fruits crus ou cuits y compris les jus de fruits (100%)							□□
Légumes crus (crudités) ou cuits sauf la pomme de terre							□□
Légumes secs (lentilles, haricots blancs, fèves, pois chiches)							□□
Plats préparés industriels ou de traiteur							□□

*une portion c'est l'équivalent de 80 à 100g soit la taille d'un poing ou de 2 cuill. à soupe pleines.

Annexe 8 (suite)

Quels corps gras utilisez-vous de façon préférentielle parmi les suivants (pls réponses sont possibles) ?

	Jamais 0	Rarement 1	Souvent 2	Pratiquement toujours 3
Beurre				
Margarine				
Graisse de canard ou d'oie				
Huile de maïs				
Huile d'arachide				
Huile de tournesol				
Huile de pépins de raisin				
Huile d'olive				
Huile mélangée				
Huile de colza				
Huile de noix				
Autre				

Avez-vous eu une perte d'appétit au cours des 3 derniers mois ?

0 Non 1 Oui, modérée 2 Oui, importante 9 Ne sait pas

Quel nombre de tasses des boissons suivantes prenez-vous quotidiennement ?

Thé /_/_/

Café /_/_/

Combien de verres d'eau prenez-vous quotidiennement ? /_/_/

Combien de verres de boissons sucrées ou soda prenez-vous quotidiennement ? /_/_/

Annexe 8 (suite)

Buvez-vous du vin ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

↳ Si Oui,

• En buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

↳ Consommation totale sur la **semaine**
(nombre de verres) : /_/_/_/_/

↳ Consommation totale **quotidienne**
(nombre de verres) : /_/_/_/_/,/_/_/

Buvez-vous de la bière ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

↳ Si Oui, en buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas

↳ Consommation totale sur la **semaine**
(nombre de verres) : /_/_/_/_/

↳ Consommation totale **quotidienne**
(nombre de verres) : /_/_/_/_/

Autres alcools : quelle quantité buvez-vous par semaine (en verres) ?

Apéritif de type vin cuit, kir : /_/_/_/

Apéritif de type anis, whisky : /_/_/_/

Digestif de type liqueur : /_/_/_/

Digestif de type cognac, eau de vie : /_/_/_/

Annexe 9. Fréquentiel alimentaire au cinquième suivi (T12) de l'étude Trois Cités à Bordeaux (2011-2012)

EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments suivants ?

	Jamais ou presque 0	<1 fois/ sem. 1	Environ 1 fois / sem. 2	2 à 3 fois / sem. 3	4 à 6 fois /sem. 4	1 fois / jour ou plus 5	Nb de portions / jour pour un jour de consommatio n typique
Yaourts et produits laitiers assimilés (crèmes dessert...)							<input type="text"/>
Lait							<input type="text"/>
Fromage							<input type="text"/>
Viande (bœuf, veau, agneau, porc,...), volaille (poulet,...), lapin							<input type="text"/>
Poissons ou fruits de mer							<input type="text"/>
Œufs							<input type="text"/>
Pain, biscottes et céréales							<input type="text"/>
Pâtes, pommes de terre, riz, semoule							<input type="text"/>
Fruits crus ou cuits y compris les jus de fruits (100%)							<input type="text"/>
Légumes crus (crudités) ou cuits sauf la pomme de terre							<input type="text"/>
Légumes secs (lentilles, haricots blancs, fèves, pois chiches)							<input type="text"/>

**une portion c'est l'équivalent de 80 à 100g soit la taille d'un poing ou de 2 cuill. à soupe pleines.*

Annexe 10. Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) utilize dans la Nurses' Health Study (1995-2008).

INTERVIEWER: Directions: 1) Explain exam to subject. 2) Get address. 3) Be sure distractions are minimal (e.g., no T.V. or radio on, remove pens and pencils from reach.) 4) Be sure sources of orientation (e.g., newspapers, calendars) are not in subject's view. 5) Care-givers may offer reassurance, but not assistance. 6) Single repetitions permitted, except for items 5 and 8.

	Maximum Score	Subject Score
1. <i>Please tell me your name.</i> Score one point for first name, and one point for last name.	2	<input type="checkbox"/>
2. <i>What is today's date?</i> Score one point for month, date, year, day of week, and season. If incomplete ask specifics (e.g., "What is the month?" "What season are we in?")	5	<input type="checkbox"/>
3. <i>Where are you right now?</i> Score one point each for house number, street, city state and zip. If incomplete ask specifics (e.g., "What street are you on right now?")	5	<input type="checkbox"/>
4. <i>Count backwards from 20 to 1.</i> Score two points if completely correct on the first trial; one point if the completely correct on second trial; no points for anything else.	2	<input type="checkbox"/>
5. <i>I am going to read you a list of ten words. Please listen carefully and try to remember them. When I am done, tell me as many words as you can, in any order. Ready? The words are cabin, pipe, elephant, chest, silk, theater, watch, whip, pillow, giant. Now tell me all the words you remember.</i> Score one point for each correct response. No penalty for repetitions or intrusions.	10	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. <i>100 minus 7 equals what? And 7 from that? Etc.</i> Stop at 5 serial subtractions. Score one point for each correct subtraction. Do not inform the subject of incorrect responses, but allow subtractions to be made from his/her last response (e.g., 93-85-78-71-65 would get 3 points.)	5	<input type="checkbox"/>
7. <i>What do people use to cut paper?</i> Score one point for scissors or shears only.	1	<input type="checkbox"/>
<i>How many things in a dozen?</i> Score one point for 12.	1	<input type="checkbox"/>
<i>What do you call the prickly green plant that lives in the desert?</i> Score one point for cactus only.	1	<input type="checkbox"/>
<i>What animal does wool come from?</i> Score one point for sheep or lamb only.	1	<input type="checkbox"/>
8. <i>Say this: "No ifs ands or buts."</i> <i>Say this: "Methodist Episcopal."</i> Score one point for each complete repetition on the first trial. Repeat only if poorly presented.	2	<input type="checkbox"/>
9. <i>Who is the President of the United States right now?</i> <i>Who is the Vice-President?</i> Score one point each for correct first <u>and</u> last name.	2	<input type="checkbox"/>
10. <i>With your finger, tap 5 times on the part of the phone you speak into.</i> Score two points if 5 taps are heard; one point if subject taps more or less than 5 times.	2	<input type="checkbox"/>
11. <i>I am going to give you a word and I want you to give me the opposite. For example, the opposite of hot is cold. What is the opposite of "west"?</i> Score one point for "east".	1	<input type="checkbox"/>
<i>What is the opposite of "generous"?</i> Score one point for "selfish", "greedy", "stingy", "tight", "cheap", "mean", "meager", "skimpy", or other good antonym.	1	<input type="checkbox"/>
12. Record Total Score	41	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Annexe 11. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study (1984).

14. PLEASE WRITE IN YOUR IDENTIFICATION NUMBER → _____
 (YOUR ID NUMBER IS PRINTED AT THE TOP OF PAGE 2)

15. DO YOU REGULARLY TAKE MULTIPLE VITAMINS?
 NO YES → IF YES, a) HOW MANY DO YOU TAKE PER WEEK? b) WHAT SPECIFIC BRAND DO YOU USUALLY USE?
 2 OR LESS 6-9 3-5 10 OR MORE
 SPECIFY EXACT BRAND

16. NOT COUNTING MULTIPLE VITAMINS, DO YOU TAKE ANY OF THE FOLLOWING PREPARATIONS:

a) VITAMIN A?
 NO YES, SEASONAL ONLY } IF YES, WHAT DOSE → LESS THAN 8,000 IU 8,000 to 12,000 IU 13,000 to 22,000 IU 23,000 IU OR MORE DON'T KNOW
 YES, MOST MONTHS }

b) VITAMIN C?
 NO YES, SEASONAL ONLY } IF YES, WHAT DOSE → LESS THAN 400 mg. 400 to 700 mg. 750 to 1250 mg. 1300 mg. OR MORE DON'T KNOW
 YES, MOST MONTHS }

c) VITAMIN B₆?
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 10 mg. 10 to 39 mg. 40 to 79 mg. 80 mg. OR MORE DON'T KNOW

d) VITAMIN E?
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 100 IU 100 to 250 IU 300 to 500 IU 600 IU OR MORE DON'T KNOW

e) SELENIUM?
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 80 mcg. 80 to 130 mcg. 140 to 250 mcg. 260 mcg. OR MORE DON'T KNOW

f) IRON?
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 51 mg. 51 to 200 mg. 201 to 400 mg. 401 mg. OR MORE DON'T KNOW

g) ZINC?
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 25 mg. 25 to 74 mg. 75 to 100 mg. 101 mg. OR MORE DON'T KNOW

h) CALCIUM? (Include Calcium in Dietetics.)
 NO YES → IF YES, WHAT DOSE PER DAY? → LESS THAN 400 mg. 400 to 900 mg. 901 to 1300 mg. 1301 mg. OR MORE DON'T KNOW

i) ARE THERE OTHER SUPPLEMENTS THAT YOU TAKE ON A REGULAR BASIS? PLEASE MARK IF YES:
 FOLIC ACID CHROMIUM IODINE BETA-CAROTENE
 VITAMIN D COPPER LECITHIN
 B-COMPLEX VITAMINS MAGNESIUM RUTIN OTHERS → PLEASE SPECIFY

17. FOR EACH FOOD LISTED, FILL IN THE CIRCLE INDICATING HOW OFTEN ON AVERAGE YOU HAVE USED THE AMOUNT SPECIFIED DURING THE PAST YEAR.

	AVERAGE USE LAST YEAR								
	NEVER, OR LESS THAN ONCE PER MONTH	1-3 PER MO.	1 PER WEEK	2-4 PER WEEK	5-6 PER WEEK	1 PER DAY	2-3 PER DAY	4-5 PER DAY	6+ PER DAY
DAIRY FOODS									
SKIM OR LOW FAT MILK (8 oz. GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
WHOLE MILK (8 oz. GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CREAM, e.g. COFFEE, WHIPPED (TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SOUR CREAM (TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
NON-DAIRY COFFEE WHITENER (tsp.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SHERBET OR ICE MILK (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ICE CREAM (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
YOGURT (1 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
COTTAGE OR RICOTTA CHEESE (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CREAM CHEESE (1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER CHEESE, e.g. AMERICAN, CHEDDAR, etc., PLAIN OR AS PART OF A DISH (1 SLICE OR 1 oz. SERVING)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MARGARINE (PAT), ADDED TO FOOD OR BREAD; EXCLUDE USE IN COOKING	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BUTTER (PAT), ADDED TO FOOD OR BREAD; EXCLUDE USE IN COOKING	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE TURN TO PAGE 4

Annexe 11 (suite)

PAGE 4

17. (CONTINUED) PLEASE FILL IN YOUR AVERAGE USE, DURING THE PAST YEAR, OF EACH SPECIFIED FOOD.

PLEASE TRY TO AVERAGE YOUR SEASONAL USE OF FOODS OVER THE ENTIRE YEAR. FOR EXAMPLE, IF A FOOD SUCH AS CANTALOUPE IS EATEN 4 TIMES A WEEK DURING THE APPROXIMATE 3 MONTHS THAT IT IS IN SEASON, THEN THE AVERAGE USE WOULD BE ONCE PER WEEK.

	NEVER, OR LESS THAN ONCE PER MONTH	1-3 PER MO.	1 PER WEEK	2-4 PER WEEK	5-8 PER WEEK	1 PER DAY	2-3 PER DAY	4-5 PER DAY	6+ PER DAY
FRUITS									
RAISINS (1 oz. OR SMALL PACK) OR GRAPES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PRUNES (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BANANAS (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CANTALOUPE (1/4 MELON)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
WATERMELON (1 SLICE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FRESH APPLES OR PEARS (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
APPLE JUICE OR CIDER (SMALL GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ORANGES (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ORANGE JUICE (SMALL GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GRAPEFRUIT (1/2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GRAPEFRUIT JUICE (SMALL GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER FRUIT JUICES (SMALL GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
STRAWBERRIES, FRESH, FROZEN OR CANNED (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BLUEBERRIES, FRESH, FROZEN OR CANNED (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PEACHES, APRICOTS OR PLUMS (1 FRESH, OR 1/2 CUP CANNED)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VEGETABLES									
TOMATOES (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TOMATO JUICE (SMALL GLASS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TOMATO SAUCE (1/2 CUP) e.g. SPAGHETTI SAUCE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RED CHILI SAUCE (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TOFU OR SOYBEANS (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
STRING BEANS (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BROCCOLI (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CABBAGE OR COLE SLAW (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CAULIFLOWER (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BRUSSELS SPROUTS (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CARROTS (1 WHOLE OR 1/2 CUP COOKED)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CORN (1 EAR OR 1/2 CUP FROZEN OR CANNED)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PEAS, OR LIMA BEANS (1/2 CUP FRESH, FROZEN, CANNED)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MIXED VEGETABLES (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEANS OR LENTILS, BAKED OR DRIED (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
YELLOW (WINTER) SQUASH (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EGGPLANT, ZUCCHINI, OR OTHER SUMMER SQUASH (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
YAMS OR SWEET POTATOES (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SPINACH, COOKED (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SPINACH, RAW AS IN SALAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
KALE, MUSTARD OR CHARD GREENS (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ICEBERG OR HEAD LETTUCE (SERVING)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ROMAINE OR LEAF LETTUCE (SERVING)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CELERY (4" STICK)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MUSHROOMS (ONE) FRESH, COOKED, OR CANNED	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEETS (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ALFALFA SPROUTS (1/2 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GARLIC, FRESH OR POWDERED (1 CLOVE OR SHAKE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EGGS, MEATS, ETC.									
EGGS (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CHICKEN OR TURKEY, WITH SKIN (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CHICKEN OR TURKEY, WITHOUT SKIN (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BACON (2 SLICES)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HOT DOGS (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE GO TO PAGE 5

Annexe 11 (suite)

IDENTIFICATION NUMBER: _____

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 A
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 A

17. (CONTINUED) PLEASE FILL IN YOUR AVERAGE USE DURING THE PAST YEAR, OF EACH SPECIFIED FOOD.

	NEVER, OR LESS THAN ONCE PER MONTH	1-3 PER MO.	1 PER WEEK	2-4 PER WEEK	5-6 PER WEEK	1 PER DAY	2-3 PER DAY	4-5 PER DAY	6+ PER DAY				
SWEETS, BAKED GOODS, MISCELLANEOUS													
CHOCOLATE (BARS OR PIECES) e.g. HERSHEY'S, M&M'S	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CANDY BARS, e.g. SNICKERS, MILKY WAY, REESES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CANDY WITHOUT CHOCOLATE (1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
COOKIES, HOME BAKED (11)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
COOKIES, READY MADE (11)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
BROWNIES (11)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
DOUGHNUTS (11)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CAKE, HOME BAKED (SLICE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CAKE, READY MADE (SLICE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
SWEET ROLL, COFFEE CAKE OR OTHER PASTRY, HOME BAKED (SERVING)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
SWEET ROLL, COFFEE CAKE OR OTHER PASTRY, READY MADE (SERVING)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
PIE, HOMEMADE (SLICE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
PIE, READY MADE (SLICE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
JAMS, JELLIES, PRESERVES, SYRUP, OR HONEY (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
PEANUT BUTTER (TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
POPCORN (1 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
NUTS (SMALL PACKET OR 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
BRAN, ADDED TO FOOD (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
WHEAT GERM (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
CHOWDER OR CREAM SOUP (1 CUP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
OIL AND VINEGAR DRESSING, e.g. ITALIAN (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
MAYONNAISE OR OTHER CREAMY SALAD DRESSING (1 TBS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
MUSTARD, DRY OR PREPARED (1 tsp)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
PEPPER (1 SHAKE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
SALT (1 SHAKE)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				

18. WHAT DO YOU DO WITH THE VISIBLE FAT ON YOUR MEAT?
 EAT MOST OF THE FAT EAT AS LITTLE AS POSSIBLE
 EAT SOME OF THE FAT (DON'T EAT MEAT)

19. WHAT KIND OF FAT DO YOU USUALLY USE FOR FRYING AND SAUTÉING? (EXCLUDE "PAM"-TYPE SPRAY)

- REAL BUTTER VEGETABLE OIL LARD
 MARGARINE VEGETABLE SHORTENING

20. WHAT KIND OF FAT DO YOU USUALLY USE FOR BAKING?

- REAL BUTTER VEGETABLE OIL LARD
 MARGARINE VEGETABLE SHORTENING

21. WHAT FORM OF MARGARINE DO YOU USUALLY USE?

- NONE STICK FORM TUB FORM DIET FORM (LOW CALORIE)

22. HOW OFTEN DO YOU EAT FOOD THAT IS FRIED AT HOME? (EXCLUDE THE USE OF "PAM"-TYPE SPRAY)

- DAILY 4-5 TIMES PER WEEK
 1-3 TIMES PER WEEK LESS THAN ONCE A WEEK

23. HOW OFTEN DO YOU EAT FRIED FOOD AWAY FROM HOME? (e.g. FRENCH FRIES, FRIED CHICKEN, FRIED FISH)

- DAILY 4-6 TIMES PER WEEK
 1-3 TIMES PER WEEK LESS THAN ONCE A WEEK

24. HOW MANY TEASPOONS OF SUGAR DO YOU ADD TO YOUR FOOD EACH DAY? _____ tsp.

25. WHAT TYPE OF COOKING OIL DO YOU USUALLY USE? _____ SPECIFY TYPE AND BRAND

26. WHAT KIND OF COLD BREAKFAST CEREAL DO YOU USUALLY USE? _____ SPECIFY TYPE AND BRAND

27. ARE THERE ANY OTHER IMPORTANT FOODS THAT YOU USUALLY EAT AT LEAST ONCE PER WEEK?

INCLUDE FOR EXAMPLE: PATE, TORTILLAS, YEAST, CREAM SAUCE, CUSTARD, HORSE RADISH, PARSNIPS, RHUBARB, RADISHES, FAVA BEANS, CARROT JUICE, COCONUT, AVOCADO, MANGO, PAPAYA, DRIED APRICOTS, DATES, FIGS.

(DO NOT INCLUDE DRY SPICES AND DO NOT LIST SOMETHING THAT HAS BEEN LISTED IN THE PREVIOUS SECTIONS.)

	OTHER FOODS THAT YOU USUALLY USE AT LEAST ONCE PER WEEK	USUAL SERVING SIZE	SERVINGS PER WEEK
(a)			
(b)			
(c)			
(d)			

Annexe 12. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study (1986).

NURSE'S HEALTH STUDY Page 3 HARVARD MEDICAL SCHOOL

20. Please enter your ID number (found at the top of page 2) →

21. For each food listed, fill in the circle indicating how often on average you have used the amount specified during the past year.

	AVERAGE USE DURING PAST YEAR								
	Never, or less than once per month	1-3 per mo	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
DAIRY FOODS									
Skim or low-fat milk (8 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Whole milk (8 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cream, e.g. in coffee, or whipped cream (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sour cream (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non-dairy coffee whitener (1 tsp)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sherbet or ice milk (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ice cream (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cottage or ricotta cheese (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cream cheese (1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cheese, e.g. American, cheddar, etc. plain or as part of a dish (1 slice or 1 oz serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine, added to food or bread (1 pat); exclude use in cooking	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Butter, added to food or bread (1 pat); exclude use in cooking	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yogurt (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FRUITS									
Raisins (1 oz. or small pack) or grapes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avocado (1/2 fruit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bananas (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cantaloupe (1/2 melon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Watermelon (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh apples (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Applesauce (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apple juice or cider (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh pears (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned pears (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh peaches, apricots or plums (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned peaches, apricots (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other canned fruit, fruit cocktail (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strawberries, fresh or frozen (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blueberries, fresh or frozen (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prunes, dried (5) or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oranges (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit (1/2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fruit juices (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEVERAGES									
Low calorie soda, e.g. Pepsi Free, Diet 7-up, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soda with sugar, e.g. Coke, Pepsi, 7-up, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hawaiian Punch, lemonade, or other non-carbonated fruit drinks (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Decaffeinated coffee or non-caffeine tea (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coffee (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tea with caffeine (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beer (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Red wine (4 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White wine (4 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Liquor, e.g. whiskey, gin, etc. (1 drink or shot)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plain water (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the approximate 3 months that it is in season, then the average use would be once per week.

Consider the serving size as 1 glass, bottle or can for these carbonated beverages.

Please turn to page 4

Annexe 12 (suite)

21. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

	Never, or less than once per month	1-3 per mo	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
VEGETABLES									
String beans (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Broccoli (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sauerkraut (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coleslaw, uncooked cabbage (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cooked cabbage (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cauliflower (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brussel sprouts (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, raw (1/2 carrot)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corn (1 ear or 1/2 cup frozen or canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peas, or lima beans (1/2 cup fresh, frozen, canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mixed vegetables (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beans or lentils, baked or dried (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alfalfa sprouts (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celery (4-inch stick)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mushrooms, fresh, cooked, or canned (one)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark yellow/orange (winter) squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggplant, zucchini, or other summer squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yams or sweet potatoes (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, raw as in salad (1 serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kale, mustard or chard greens (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iceberg or head lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Romaine or leaf lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Green pepper (1/2 pepper)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cucumber (1/2 cucumber)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomatoes (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato sauce, e.g. in spaghetti sauce (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Red chili sauce (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tofu or soybeans (3-4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EGGS, MEATS, ETC.									
Eggs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, with skin (4-6 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, without skin (4-6 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Processed meats, e.g. sausage, salami, bologna, etc. (piece or slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bacon (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger (1 patty)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef, pork, or lamb as a sandwich or mixed dish, e.g. stew, casserole, lasagne, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef, pork, or lamb as a main dish, e.g. steak, roast, ham, etc. (4-6 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned tuna fish (3-4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark meat fish, e.g. mackerel, salmon, sardines, bluefish, swordfish (3-5 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fish (3-5 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Shrimp, lobster, scallops as a main dish	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Liver, beef, calf or pork (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Liver, chicken or turkey (1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
How often do you eat meat that was charred during cooking? (e.g. during barbecuing or broiling)									
<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Less than 1/month <input type="radio"/> 1/month <input type="radio"/> 2-3/mo <input type="radio"/> 1/week <input type="radio"/> 2+/week									

Please go to page 5

Annexe 12 (suite)

21. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

	Never, or less than once per month	1-3 per mo	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
BREADS, CEREALS, STARCHES									
Cold breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cooked oatmeal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cooked breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White bread (slice), including pita bread	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark bread (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
English muffins, bagels, or rolls (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muffins or biscuits (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brown rice (1 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White rice (1 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pasta, e.g. spaghetti, noodles, etc. (1 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other grains, e.g. bulgur, kasha, etc. (1 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pancakes or waffles (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
French fried potatoes (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potatoes, baked, boiled (1) or mashed (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potato chips or corn chips (small bag or 1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crackers, e.g. Triscuits, Wheat Thins, etc. (4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per mo	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
SWEETS, BAKED GOODS, MISCELLANEOUS									
Chocolate bars/pieces, e.g. Hershey's M&M's, etc. (1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy bars, e.g. Snickers, Milky Way, Reeses, etc. (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy without chocolate (1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies, home-baked (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies, ready-made (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brownies (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doughnuts (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cake, home-baked (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cake, ready-made (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pie, home-baked (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pie, ready-made (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sweet roll, coffee cake or other pastry (1 serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jams, jellies, preserves, syrup, or honey (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peanut butter (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peanuts (small packet or 1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other nuts (small packet or 1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Popcorn (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bran, added to food (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wheat germ (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chowder or cream soup (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oil and vinegar dressing, e.g. Italian, etc. (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mayonnaise or other creamy salad dressing (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mustard, dry or prepared (1 tsp)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pepper (1 shake)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soy or Worcestershire sauce (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Home-made soup with bouillon cubes (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Home-made soup without bouillon cubes (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ready-made soup from can, package or restaurant (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22. HOW OFTEN DO YOU EAT BEEF, PORK or LAMB cooked these ways?

- a) Roasted Never Less than 1x/month 1-3x/month 1 Weekly 2-4x/week 5+/week
- b) Panfried Never Less than 1x/month 1-3x/month 1 Weekly 2-4x/week 5+/week
- c) Broiled Never Less than 1x/month 1-3x/month 1 Weekly 2-4x/week 5+/week
- d) Barbequed Never Less than 1x/month 1-3x/month 1 Weekly 2-4x/week 5+/week
- e) Boiled or stewed Never Less than 1x/month 1-3x/month 1 Weekly 2-4x/week 5+/week

Please turn to page 6

Annexe 12 (suite)

Copyright © 1986 Brigham and Women's Hospital. All Rights Reserved Worldwide.

NCS Trans-Optic® EP01-23145:321 A9114 Page 6

23. What do you do with the visible fat on your meat?
 Eat most of the fat Eat as little as possible
 Eat about half of the fat (Don't eat meat)

24. Kind of fat most often used at home for baking:
 Real butter Vegetable Oil Lard
 Margarine Solid vegetable shortening None

25. Kind of fat usually used for frying and sautéing (Exclude "Pam"-type spray)
 Real butter Vegetable Oil Lard
 Margarine Solid vegetable shortening None

26. What form of margarine do you usually use?
 None Stick form Tub form Diet form (low calorie or spread) _____
SPECIFY BRAND AND TYPE

27. How many shakes of salt do you add to your food at the table each day?
 _____ SHAKES

28. How much salt is added during cooking to these home made foods per serving:

	None	1/8 tsp	1/4 tsp	1/2+ tsp
a) Meat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Vegetables	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Staple foods (e.g. rice, pasta, potatoes, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Soup	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

29. Teaspoons of sugar added to your food and beverages each day (e.g. coffee, cereal, etc.)
 _____ TSP

30. Usual type of cold breakfast cereal:

SPECIFY BRAND AND TYPE

31. Usual type of cooking oil:

SPECIFY BRAND AND TYPE

32. How often are your midday meals prepared at home?
 Never 1-2/week 3-4 5-6 7 days

33. How often are your evening meals prepared at home?
 Never 1-2/week 3-4 5-6 7 days

34. How often do you eat food that is fried at home (exclude "Pam"-type spray):
 Less than 1/week 1-3/wk 4-6 Daily

35. How often do you eat food that is fried away from home (e.g. Fried chicken, fish etc.)
 Less than 1/week 1-3/wk 4-6 Daily

36. In a typical week, on how many days do you have any form of alcoholic beverages?
 None 1-2 days 3-4 5-6 7 days/week

37. Please think about the years you were in High School (i.e. about ages 13-18). How often did you eat the specified amounts of these foods? We understand this is difficult, but please make your best estimate:

	Never, or less than once per month	1-3 per mo	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
Skim or low-fat milk (8 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Whole milk (8 oz glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Milk shake (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ice cream (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hard cheese (1 slice or 1 serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine (1 pat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Real butter (1 pat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apples (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cabbage, including coleslaw (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Broccoli or cauliflower (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots (1 raw or 1/2 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach (1/2 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other beef, pork, lamb (1 serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fish, tuna fish (3-5 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bread (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rice (1 cup cooked)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potatoes: baked, boiled, mashed (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
French Fried potatoes (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cold cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies (2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vitamin pills or capsule (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

38. When you were 18-20 years old, how many drinks of beer, wine and/or liquor did you have per week?
 None Less than 1/week Once per week 2-3/wk 4-6/wk 7-10/wk 10+/wk

39. (Optional) If a tape measure is convenient, please record these measurements to the nearest 1/4 inch (do not estimate).

WAIST (Measure while standing, relaxed) inches

HIP (Largest circumference) inches

UPPER ARM (Circumference with arm hanging straight down, halfway between shoulder and elbow) inches

THANK YOU! Please return forms in prepaid return envelope. Nurse's Health Study, 180 Longwood Ave., Boston, MA 02115

29. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the approximate 3 months that it is in season, then the average use would be once per week.

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
FRUITS									
Raisins (1 oz. or small pack) or grapes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prunes (1/2 cup or 7 fruit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bananas (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cantaloupe (1/4 melon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Watermelon (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh apples or pears (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Applesauce (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apple juice or cider (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oranges (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit (1/2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fruit juices (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strawberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blueberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peaches, apricots or plums (1 fresh, or 1/2 cup canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
VEGETABLES									
Tomatoes (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato sauce (1/2 cup) e.g. spaghetti sauce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Red chili sauce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tofu or soybeans (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
String beans (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Broccoli (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cabbage or cole slaw (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cauliflower (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brussels sprouts (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, raw (1/2 carrot or 2-4 sticks)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corn (1 ear or 1/2 cup frozen or canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peas, or lima beans (1/2 cup fresh, frozen, canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mixed vegetables (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beans or lentils, baked or dried (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark orange (winter) squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggplant, zucchini or other summer squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yams or sweet potatoes (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, raw as in salad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kale, mustard or chard greens (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iceberg or head lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Romaine or leaf lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celery (4" stick)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beets (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a garnish (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a vegetable, rings or soup (1 onion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
EGGS, MEAT, ETC.									
Eggs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, with skin (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, without skin (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bacon (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE TURN TO PAGE 5

29. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

EGGS, MEATS ETC. (continued)	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
Processed meats, e.g. sausage, salami, bologna, etc. (piece or slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger (1 patty)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef, pork, or lamb as a sandwich or mixed dish, e.g. stew, casserole, lasagne, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pork as a main dish, e.g. ham or chops (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef or lamb as a main dish, e.g. steak, roast (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned tuna fish (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark meat fish, e.g. mackerel, salmon, sardines, bluefish, swordfish (3-5 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fish (3-5 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Shrimp, lobster, scallops as a main dish	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

BREADS, CEREALS, STARCHES	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
Cold breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cooked oatmeal/cooked oat bran (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cooked breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White bread (slice), including pita bread	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark bread (slice), including wheat pita bread	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
English muffins, bagels, or rolls (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muffins or biscuits (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brown rice (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White rice (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pasta, e.g. spaghetti, noodles, etc. (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other grains, e.g. bulgar, kasha, couscous, etc. (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pancakes or waffles (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
French fried potatoes (4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potatoes, baked boiled (1) or mashed (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potato chips or corn chips (small bag or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crackers, Triscuits, Wheat Thins (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

BEVERAGES		Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
CARBONATED BEVERAGES	Low-Calorie (sugar-free) types	Low-calorie cola, e.g. Diet Coke with caffeine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Low-calorie caffeine-free cola	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other low-calorie carbonated beverage, e.g. Fresca, Diet 7-Up, diet ginger ale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER BEVERAGES	Regular types (not sugar-free)	Coke, Pepsi, or other cola with sugar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Caffeine Free Coke, Pepsi, or other cola with sugar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other carbonated beverage with sugar, e.g. 7-Up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Hawaiian Punch, lemonade, or other non-carbonated fruit drinks (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Beer (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Red wine (4 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		White wine (4 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Liquor, e.g. whiskey, gin, etc. (1 drink or shot)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Plain water, bottled or tap (1 cup or glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Tea (1 cup), not herbal tea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Decaffeinated coffee (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Coffee with caffeine (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

29b.

Usual Method of Preparing Coffee

- Decaffeinated: Mainly filtered Mainly instant Mainly espresso or percolated No usual method/don't know
 Caffeinated: Mainly filtered Mainly instant Mainly espresso or percolated No usual method/don't know

Annexe 13 (suite)

NCS Mark Reflex® EP-38234-321 A1604 Page 6 Copyright © 1990 Brigham and Women's Hospital All Rights Reserved Worldwide.

29. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9															
SWEETS, BAKED GOODS, MISCELLANEOUS																																		
Chocolate (bar or packet) e.g. Hershey's, M & M's	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Candy bars, e.g. Snickers, Milky Way, Reeses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Candy without chocolate (1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Cookies, home baked (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Cookies, ready made (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Brownies (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Doughnuts (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Cake, home baked (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Cake, ready made (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Pie, homemade (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Pie, ready made (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Sweet roll, coffee cake or other pastry, home baked (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Sweet roll, coffee cake or other pastry, ready made (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Jams, jellies, preserves, syrup, or honey (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Peanut butter (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Popcorn (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Peanuts (small packet or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Other nuts (small packet or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Oat bran, added to food (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Other bran, added to food (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Wheat germ, (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Chowder or cream soup (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Olive oil salad dressings (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Oil and vinegar dressing, e.g. Italian (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Mayonnaise or other creamy salad dressing (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Salt added at table (1 shake)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
30. Liver: beef, calf or pork (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
Liver: chicken or turkey (1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>															
31. When you have beef or lamb as a main dish, how well done is the meat cooked?	<input type="radio"/> Rare <input type="radio"/> Medium rare <input type="radio"/> Medium <input type="radio"/> Medium well <input type="radio"/> Well <input type="radio"/> Don't know/not eaten																																	
32. How often do you eat meat that was charred during cooking? (e.g. during barbecuing or broiling)	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Less than 1/mo <input type="radio"/> 1/mo <input type="radio"/> 2-3/mo <input type="radio"/> 1/week <input type="radio"/> 2+/week																																	
33. How much of the visible fat on your beef, pork or lamb do you remove before eating?	<input type="radio"/> Remove all visible fat <input type="radio"/> Remove most <input type="radio"/> Remove small part of fat <input type="radio"/> Remove none <input type="radio"/> Don't eat meat																																	
34. What kind of fat do you usually use for frying and sautéing at home? (Exclude "Pam" - type spray)	<input type="radio"/> Real butter <input type="radio"/> Margarine <input type="radio"/> Vegetable oil <input type="radio"/> Vegetable shortening <input type="radio"/> Lard																																	
35. What kind of fat do you usually use for baking at home?	<input type="radio"/> Real butter <input type="radio"/> Margarine <input type="radio"/> Vegetable oil <input type="radio"/> Vegetable shortening <input type="radio"/> Lard																																	
36. How often do you eat food that is fried at home? (Exclude "Pam" - type spray)	<input type="radio"/> Less than once a week <input type="radio"/> 1-3 times per week <input type="radio"/> 4-6 times per week <input type="radio"/> Daily																																	
37. How often do you eat fried food away from home? (e.g. french fries, fried chicken, fried fish)	<input type="radio"/> Less than once a week <input type="radio"/> 1-3 times per week <input type="radio"/> 4-6 times per week <input type="radio"/> Daily																																	
38. What type of cooking oil do you usually use at home?	<input type="text"/> (e.g. Mazola Corn Oil) Specify brand and type																																	
39. Are there any other important foods that you usually eat at least once per week?	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Other foods that you usually eat at least once per week</th> <th>Usual serving size</th> <th>Servings per week</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(a)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(b)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(c)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(d)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>																			Other foods that you usually eat at least once per week	Usual serving size	Servings per week	(a)			(b)			(c)			(d)		
Other foods that you usually eat at least once per week	Usual serving size	Servings per week																																
(a)																																		
(b)																																		
(c)																																		
(d)																																		

Include for example: Paté, tortillas, yeast, cream sauce, custard, radishes, fava beans, carrot juice, coconut, avocado, mango, horseradish, parsnips, rhubarb, papaya, dried apricots, dates, figs, etc.

(Do not include dry spices and do not list something that has been listed in the previous sections.)

Thank you! Please return forms in prepaid return envelope to Frank Speizer, MD, Nurses' Health Study, 180 Longwood Ave., Boston, MA 02115

Annexe 14. Fréquentiel alimentaire de la Nurses' Health Study (1994).

PAGE 3 NHS94D

Please copy your ID from page 2 to here.
 ID: -

23. Do you currently take a multi-vitamin? (Please report other individual vitamins in question 24.)
 No Yes → If Yes, a) How many do you take per week?
 2 or less 3-5 6-9 10 or more
 b) What specific brand do you usually use? → Specify exact brand and type

24. Not counting multi-vitamins, do you take any of the following preparations:

a) Vitamin A	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes, seasonal only → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 8,000 IU	<input type="radio"/> 8,000 to 12,000 IU	<input type="radio"/> 13,000 to 22,000 IU	<input type="radio"/> 23,000 IU or more	<input type="radio"/> Don't know
b) Beta-Carotene	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 8,000 IU	<input type="radio"/> 8,000 to 12,000 IU	<input type="radio"/> 13,000 to 22,000 IU	<input type="radio"/> 23,000 IU or more	<input type="radio"/> Don't know
c) Vitamin C	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes, seasonal only → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 400 mg.	<input type="radio"/> 400 to 700 mg.	<input type="radio"/> 750 to 1250 mg.	<input type="radio"/> 1300 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
d) Vitamin B ₆	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 10 mg.	<input type="radio"/> 10 to 39 mg.	<input type="radio"/> 40 to 79 mg.	<input type="radio"/> 80 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
e) Vitamin E	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 100 IU	<input type="radio"/> 100 to 250 IU	<input type="radio"/> 300 to 500 IU	<input type="radio"/> 600 IU or more	<input type="radio"/> Don't know
f) Calcium	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 400 mg.	<input type="radio"/> 400 to 900 mg.	<input type="radio"/> 901 to 1300 mg.	<input type="radio"/> 1301 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
mg. of elemental Ca. (Include Tums etc. - 500 mg. Ca. Carbonate = 200 mg. elemental)							
g) Selenium	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 80 mcg.	<input type="radio"/> 80 to 130 mcg.	<input type="radio"/> 140 to 250 mcg.	<input type="radio"/> 260 mcg. or more	<input type="radio"/> Don't know
h) Iron	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 41 mg.	<input type="radio"/> 41 to 80 mg.	<input type="radio"/> 81 to 150 mg.	<input type="radio"/> 151 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
mg. of elemental iron (325 mg. Ferrous Sulfate = 65 mg. elemental iron)							
i) Zinc	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 25 mg.	<input type="radio"/> 25 to 74 mg.	<input type="radio"/> 75 to 100 mg.	<input type="radio"/> 101 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
j) Fish Oil (Omega-3 Fatty Acids)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes → If Yes, <input type="radio"/> Yes, most months	Dose per day:	<input type="radio"/> Less than 2500 mg.	<input type="radio"/> 2500 to 4999 mg.	<input type="radio"/> 5000 to 9999 mg.	<input type="radio"/> 10,000 mg. or more	<input type="radio"/> Don't know
k) Are there other supplements that you take on a regular basis?	<input type="checkbox"/> Metamucil <input type="checkbox"/> B-Complex vitamins <input type="checkbox"/> Cod liver oil <input type="checkbox"/> Brewer's Yeast <input type="checkbox"/> Other (Please specify) _____ <input type="checkbox"/> Vitamin D <input type="checkbox"/> Folic acid <input type="checkbox"/> Niacin <input type="checkbox"/> Potassium <input type="checkbox"/> Magnesium						

25. How many teaspoons of sugar do you add to your beverages or food each day? → tsp.

26. What brand and type of cold breakfast cereal do you usually eat? → Specify brand & type (e.g., "Ralston Rice Chex")
 Don't eat cold breakfast cereal.

27. For each food listed, fill in the circle indicating how often on average you have used the amount specified during the past year.

	AVERAGE USE LAST YEAR								
	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
DAIRY FOODS									
Skim milk (8 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1% or 2% milk (8 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Whole milk (8 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cream, e.g., coffee, whipped or sour cream (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non-dairy coffee whitener (tsp)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frozen yogurt, sherbet or non-fat ice cream (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ice cream (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Flavored yogurt, without Nutrasweet (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yogurt, plain or with Nutrasweet (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cottage or ricotta cheese (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cream cheese (1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cheese, e.g., American, cheddar, etc., plain or as part of a dish (1 slice or 1 oz. serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine (pat), added to food or bread; exclude use in cooking	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Butter (pat), added to food or bread; exclude use in cooking	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

a) What type of cheese do you usually eat? Regular Low fat None
 b) What form of margarine do you usually use? → None Stick Tub Squeeze (liquid)
 Type? Regular Light spread Extra Light spread

What specific brand and type (e.g., Land O' Lakes Country Morning Blend Light)?

PLEASE TURN TO PAGE 4

Annexe 14 (suite)

27. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the approximate 3 months that it is in season, then the average use would be once per week.

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
FRUITS									
Raisins (1 oz. or small pack) or grapes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prunes (7 prunes or 1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bananas (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cantaloupe (1/4 melon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avocado (1/2 fruit or 1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh apples or pears (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apple juice or cider (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oranges (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit (1/2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fruit juices (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strawberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blueberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peaches, apricots or plums (1 fresh, or 1/2 cup canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
VEGETABLES									
Tomatoes (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato sauce (1/2 cup) e.g., spaghetti sauce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salsa, picante or taco sauce (1/4 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tofu or soybeans (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
String beans (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Broccoli (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cabbage or cole slaw (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cauliflower (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brussels sprouts (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, raw (1/2 carrot or 2-4 sticks)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, cooked (1/2 cup) or carrot juice (2-3 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corn (1 ear or 1/2 cup frozen or canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peas or lima beans (1/2 cup fresh, frozen, canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mixed vegetables (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beans or lentils, baked or dried (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark orange (winter) squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggplant, zucchini or other summer squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yams or sweet potatoes (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, raw as in salad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kale, mustard or chard greens (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iceberg or head lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Romaine or leaf lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celery (4" stick)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Green peppers (3 slices or 1/4 pepper)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a garnish or in salad (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a vegetable, rings or soup (1 onion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
EGGS, MEAT, ETC.									
Eggs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, with skin (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey, without skin (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bacon (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE GO TO PAGE 5

Annexe 14 (suite)

27. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
EGGS, MEATS, ETC. (continued)									
Processed meats, e.g., sausage, salami, bologna, etc. (piece or slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger, regular (1 patty)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger, lean or extra lean (1 patty)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef, pork, or lamb as a sandwich or mixed dish, e.g., stew, casserole, lasagna, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pork as a main dish, e.g., ham or chops (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef or lamb as a main dish, e.g., steak, roast (4-6 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned tuna fish (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark meat fish, e.g., mackerel, salmon, sardines, bluefish, swordfish (3-5 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Breaded fish cakes, pieces, or fish sticks (store bought)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fish (3-5 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Shrimp, lobster, scallops as a main dish	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
BREADS, CEREALS, STARCHES									
Cold breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cooked oatmeal/cooked oat bran (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cooked breakfast cereal (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White bread (slice), including pita bread	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark bread (slice), including wheat pita bread	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bagels, English muffins, or rolls (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muffins or biscuits (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brown rice (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White rice (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pasta, e.g., spaghetti, noodles, etc. (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tortillas (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other grains, e.g., bulgar, kasha, couscous, etc. (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pancakes or waffles (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
French fried potatoes (4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potatoes, baked, boiled (1) or mashed (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potato chips or corn chips (small bag or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crackers, Triscuits, Wheat Thins (5)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
BEVERAGES									
CARBONATED BEVERAGES	Low-Calorie (sugar-free) types	Low-calorie cola, e.g., Diet Coke with caffeine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Low-calorie caffeine-free cola	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other low-calorie carbonated beverage, e.g., Diet 7-Up, Fresca, diet ginger ale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Regular types (not sugar-free)	Coke, Pepsi, or other cola with sugar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Caffeine Free Coke, Pepsi, or other cola with sugar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Other carbonated beverage with sugar, e.g., 7-Up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
OTHER BEVERAGES	Hawaiian Punch, lemonade, or other non-carbonated fruit drinks (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Beer, regular (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Light beer, e.g., Bud Light (1 glass, bottle, can)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Red wine (4 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	White wine (4 oz. glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Liquor, e.g., whiskey, gin, etc. (1 drink or shot)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Plain water, bottled or tap (1 cup or glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Tea (1 cup), not herbal teas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Decaffeinated coffee (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Coffee with caffeine (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE TURN TO PAGE 6

27. (Continued) Please fill in your average use, during the past year:

SWEETS, BAKED GOODS, MISCELLANEOUS	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chocolate (bar or packet) e.g., Hershey's, M & M's	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy bars, e.g., Snickers, Milky Way, Reeses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy without chocolate (1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jams, jellies, preserves, syrup, or honey (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peanut butter (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Popcorn (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies, home baked (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies, ready made (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brownies (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doughnuts (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cake, home baked (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cake, ready made (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pie, homemade (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pie, ready made (slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sweet roll, coffee cake or other pastry, home baked (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sweet roll, coffee cake or other pastry, ready made	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peanuts (small packet or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other nuts (small packet or 1 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oat bran, added to food (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other bran, added to food (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wheat germ, (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chowder or cream soup (1 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ketchup or red chili sauce (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salt added at table (1 shake)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nutrasweet or Equal (1 packet) NOT Sweet 'N Low	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Garlic (1 clove or 4 shakes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Low-fat mayonnaise (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mayonnaise (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Olive oil added to food or bread (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salad dressing (1 Tbs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Type of salad dressing:	<input type="radio"/> Non-fat <input type="radio"/> Low fat <input type="radio"/> Olive oil dressing <input type="radio"/> Other																		

28. Liver: beef, calf or pork (4 oz.) Never 6-10/year 1/mo 2-3/mo 1/week or more
 Liver: chicken or turkey (1 oz.) Never 6-10/year 1/mo 2-3/mo 1/week or more

29. How much of the visible fat on your beef, pork or lamb do you remove before eating?
 Remove all visible fat Remove most Remove small part of fat Remove none Don't eat meat

30. What kind of fat is usually used for frying and sautéing at home?
 Real butter Margarine Vegetable oil Vegetable shortening Lard "Pam"-type spray

31. What kind of fat is usually used for baking at home?
 Real butter Margarine Vegetable oil Vegetable shortening Lard

32. How often do you eat food fried, stir-fried, or sautéed at home?
 Never Less than once a week Once per week 2-4 times per week 5-6 times per week Daily

33. How often do you eat deep fried food away from home (e.g., french fries, fried chicken, fish, clams, shrimp, etc.)?
 Never Less than once a week Once per week 2-4 times per week 5-6 times per week Daily

34. What type of cooking oil is usually used at home?
 (e.g., Wesson Corn Oil) Specify brand and type

35. How likely are you to select low calorie foods for yourself?
 Unlikely Slightly unlikely Slightly likely Very likely

36. Do these apply to you:
 a. "I eat anything I want, anytime I want." Yes No
 b. "I pay a great deal of attention to changes in my figure." Yes No

37. Are there any other important foods that you usually eat at least once per week?

Other foods that you usually eat at least once per week	Usual serving size	Servings per week
(a)		
(b)		
(c)		

Include for example: Paté, yeast, cream sauce, custard, radishes, fava beans, pretzels, coconut, mango, horseradish, parsnips, rhubarb, papaya, dried apricots, dates, figs. (Do not include dry spices and do not list something that has been listed in the previous sections.)

Thank you! Please return forms in prepaid return envelope to: Dr. Frank Speizer, 180 Longwood Ave. Boston, MA 02115.

27. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the approximate 3 months that it is in season, then the average use would be once per week.

	Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
FRUITS									
Raisins (1 oz. or small pack) or grapes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prunes (7 prunes or 1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bananas (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cantaloupe (1/4 melon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avocado (1/2 fruit or 1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fresh apples or pears (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apple juice or cider (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oranges (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange juice—calcium fortified (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit (1/2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grapefruit juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fruit juices (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strawberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blueberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peaches, apricots or plums (1 fresh, or 1/2 cup canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VEGETABLES									
Tomatoes (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato or V-8 juice (small glass)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomato sauce (1/2 cup) e.g., spaghetti sauce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salsa, picante or taco sauce (1/4 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tofu or soybeans (3-4 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
String beans (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Broccoli (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cabbage or coleslaw (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cauliflower (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brussels sprouts (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, raw (1/2 carrot or 2-4 sticks)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carrots, cooked (1/2 cup) or carrot juice (2-3 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corn (1 ear or 1/2 cup frozen or canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peas or lima beans (1/2 cup fresh, frozen, canned)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mixed vegetables, stir-fry, vegetable soup (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beans or lentils, baked or dried (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yams or sweet potatoes (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark orange (winter) squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggplant, zucchini or other summer squash (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kale, mustard or chard greens (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, cooked (1/2 cup)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spinach, raw as in salad (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iceberg or head lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Romaine or leaf lettuce (serving)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celery (4" stick)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Green or red peppers (3 slices or 1/4 pepper)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a garnish or in salad (1 slice)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onions as a vegetable, rings or soup (1 onion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EGGS, MEAT, ETC.									
Egg Beaters or egg whites only (1/4 cup or 1 egg)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eggs including yolk (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef or pork hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey hot dogs (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chicken or turkey sandwich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other chicken or turkey, with skin (3 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other chicken or turkey, without skin (3 oz.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bacon (2 slices)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE TURN TO PAGE 5

Annexe 15 (suite)

Copyright © 1999 Brigham and Women's Hospital. All Rights Reserved Worldwide. PAGE 5

27. (Continued) Please fill in your average use, during the past year, of each specified food.

		Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
EGGS, MEATS, ETC. (continued)										
Salami, bologna, or other processed meat sandwiches		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other processed meats, e.g., sausage, kielbasa, etc. (2 oz. or 2 small links)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger, regular (1 patty)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hamburger, lean or extra lean (1 patty)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef, pork, or lamb as a sandwich or mixed dish, e.g., stew, casserole, lasagna, etc.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pork as a main dish, e.g., ham or chops (4-6 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beef or lamb as a main dish, e.g., steak, roast (4-6 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Canned tuna fish (2-3 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Breaded fish cakes, pieces, or fish sticks (1 serving, store bought)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Shrimp, lobster, scallops as a main dish		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark meat fish, e.g., mackerel, salmon, sardines, bluefish, swordfish (3-5 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other fish, e.g., cod, haddock, halibut (3-5 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BREADS, CEREALS, STARCHES										
Cold breakfast cereal (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cooked oatmeal/cooked oat bran (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other cooked breakfast cereal (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White bread (slice), including pita bread		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark bread (slice), including wheat pita bread		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bagels, English muffins, soft pretzels, or rolls (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muffins or biscuits (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pancakes or waffles (2 pieces)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brown rice (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White rice (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pasta, e.g., spaghetti, noodles, etc. (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tortillas (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other grains, e.g., bulgar, kasha, couscous, etc. (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
French Fries (4 oz. or 1 serving)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potatoes, baked, boiled (1) or mashed (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Potato chips or corn chips (small bag or 1 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crackers, Triscuits, Wheat Thins (5)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza (2 slices)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEVERAGES										
CARBONATED BEVERAGES	Low-Calorie (sugar-free) types	Low-calorie cola with caffeine, e.g., Diet Coke	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other low-cal bev. with caffeine, e.g., Diet Mt. Dew	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other low-cal bev. without caffeine, e.g., Diet 7-Up	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Regular types (not sugar-free)	Coke, Pepsi, or other cola with sugar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other carbonated bev. with caffeine and sugar, e.g., Mt. Dew, Surge, Dr. Pepper	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other carbonated beverage with sugar, e.g., 7-Up		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER BEVERAGES										
Punch, lemonade, other non-carbonated fruit drinks, or sugared ice tea (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beer, regular (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Light Beer, e.g., Bud Light (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Red wine (4 oz. glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
White wine (4 oz. glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Liquor, e.g., vodka, gin, etc. (1 drink or shot)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plain water, bottled, sparkling, or tap (1 cup or glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herbal tea or decaffeinated tea (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tea (1 cup), not herbal teas		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Decaffeinated coffee (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coffee with caffeine (1 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PLEASE TURN TO PAGE 6

Annexe 16. Questionnaires d'activité physique envoyés aux participantes de la Nurses' Health Study en 1986, 1988, 1992, 1994, 1996, 1998, et 2000.

1986

9. During the past year, what was your average time per week spent at each of the following activities:	AVERAGE TOTAL TIME PER WEEK									
	ZERO	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	ONE HOUR	1-1 1/2 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking or hiking outdoors (include walking at golf)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap Swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calisthenics/ Aerobics/ Aerobic Dance/ Rowing Machine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Squash or Racquet Ball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. What is your usual walking pace? Easy, casual (less than 2 mph) Normal, average (2-2.9 mph) Brisk pace (3-3.9 mph) Very brisk/striding (4 mph or faster)

11. How many flights of stairs (not individual steps) do you climb daily?
 2 flights or less 3-4 5-9 10-14 15 or more flights

1988

4. During the past year, what was your average time per week spent at each of the following activities:	ZERO	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1 1/2 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
	Walking or hiking outdoors (include walking at golf)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calisthenics/Aerobics/Aerobic Dance/Rowing Machine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. On average, how many hours per week do you spend:	Zero Hours	One Hour	2-5 Hrs.	6-10 Hrs.	11-20 Hrs.	21-40 Hrs.	41-60 Hrs.	61-80 Hrs.	Over 80 Hrs.
	Sitting (e.g. at work, at home, driving?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Standing (i.e. being on your feet?)	At work	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	At home	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. What is your usual walking pace? Easy, casual (less than 2 mph) Normal, average (2-2.9 mph) Brisk pace (3-3.9 mph) Very brisk/striding (4 mph or faster)

7. How many flights of stairs (not individual steps) do you climb daily?
 2 flights or less 3-4 5-9 10-14 15 or more flights

1992

7. What is your usual walking pace outdoors?
 Slow (less than 2 mph) Normal, average (2-2.9 mph) Brisk pace (3-3.9 mph) Very brisk/striding (4 mph or faster) Unable to walk

8. How many flights of stairs (not individual steps) do you climb daily?
 2 flights or less 3-4 5-9 10-14 15 or more flights

9. DURING THE PAST YEAR, what was your average time PER WEEK spent at each of the following recreational activities?	TIME PER WEEK									
	Zero	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1.5 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking or hiking outdoors (include walking to work)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis, squash, racquetball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other aerobic exercise (aerobic dance, rowing machine, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower intensity exercise (yoga, stretching, toning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other vigorous activities (e.g., lawn mowing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1994

10. DURING THE PAST YEAR, what was your average time PER WEEK spent at each of the following recreational activities?	TIME PER WEEK									
	Zero	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1.5 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking or hiking outdoors (include walking to work)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis, squash, racquetball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other aerobic exercise (aerobic dance, rowing machine, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower intensity exercise (yoga, stretching, toning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other vigorous activities (e.g., lawn mowing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1996

7. What is your normal walking pace outdoors?
 Easy (less than 2 mph) Normal, average (2 to 2.9 mph) Brisk pace (3 to 3.9 mph) Very brisk, striding (4 mph or faster) Unable to walk

8. Do you have difficulty with your balance? No Yes

9. How many flights of stairs (not steps) do you climb daily?
 No flights 1-2 flights 3-4 flights 5-9 flights 10-14 flights 15 or more flights

10. DURING THE PAST YEAR, what was your average time PER WEEK spent at each of the following recreational activities?

	TIME PER WEEK									
	Zero	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1.5 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking for exercise or walking to work	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis, squash, racquetball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other aerobic exercise (aerobic dance, ski or stair machine, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower intensity exercise (yoga, stretching, toning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other vigorous activities (e.g., lawn mowing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1998

8. What is your normal walking pace outdoors?
 Slow (less than 2 mph) Normal, average (2 to 2.9 mph) Brisk pace (3 to 3.9 mph) Very brisk, striding (4 mph or faster) Unable to walk

9. How many flights of stairs (not steps) do you climb daily?
 No flights 1-2 flights 3-4 flights 5-9 flights 10-14 flights 15 or more flights

10. DURING THE PAST YEAR, what was your average time PER WEEK spent at each of the following recreational activities?

	TIME PER WEEK									
	Zero	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1.5 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking for exercise or walking to work	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis, squash, racquetball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other aerobic exercise (aerobic dance, ski or stair machine, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower intensity exercise (yoga, stretching, toning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other vigorous activities (e.g., lawn mowing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Number of times you have fallen to the ground in the past 1 year: None 1 2 3 4 5 or more

12. Do you currently smoke cigarettes? No Yes 1-4 per day 5-14 15-24 25-34 35-44 45+

2000

21. What is your normal walking pace outdoors?
 Slow (less than 2 mph) Normal, average (2 to 2.9 mph) Brisk pace (3 to 3.9 mph) Very brisk, striding (4 mph or faster) Unable to walk

22. How many flights of stairs (not steps) do you climb daily?
 No flights 1-2 flights 3-4 flights 5-9 flights 10-14 flights 15 or more flights

35. DURING THE PAST YEAR, what was your average time PER WEEK spent at each of the following recreational activities?

	TIME PER WEEK									
	Zero	1-4 Min.	5-19 Min.	20-59 Min.	One Hour	1-1.5 Hrs.	2-3 Hrs.	4-6 Hrs.	7-10 Hrs.	11+ Hrs.
Walking for exercise or walking to work	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jogging (slower than 10 minutes/mile)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Running (10 minutes/mile or faster)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bicycling (include stationary machine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tennis, squash, racquetball	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lap swimming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other aerobic exercise (aerobic dance, ski or stair machine, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower intensity exercise (yoga, stretching, toning)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other vigorous activities (e.g., lawn mowing)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weight training or resistance exercises	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(Include free weights or machines such as Nautilus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arm weights	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leg weights	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>