



**HAL**  
open science

# Prévention des maladies non transmissibles : évaluation des applications mobiles pour maîtriser les facteurs de risque

Prescilla Martinon

## ► To cite this version:

Prescilla Martinon. Prévention des maladies non transmissibles : évaluation des applications mobiles pour maîtriser les facteurs de risque. Santé publique et épidémiologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10023 . tel-04027452

**HAL Id: tel-04027452**

**<https://theses.hal.science/tel-04027452v1>**

Submitted on 13 Mar 2023

**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.



# THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

**Ecole Doctorale N° 205  
École Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé**

**Discipline** : Santé Publique

Soutenue publiquement le 23/09/2022, par :  
**Prescilla Martinon**

---

## **Prévention des maladies non transmissibles : Évaluation des applications mobiles pour maîtriser les facteurs de risque**

---

Devant le jury composé de :

Matillon, Yves Professeur Émérite Université Claude Bernard Lyon 1

Président

Foti, Bruno Professeur des Universités Université Aix Marseille

Rapporteur

Tramini, Paul Maître de conférences Université de Montpellier

Rapporteur

Rochette, Corinne Professeure des Universités Université Clermont Auvergne

Examinatrice

Matillon, Yves Professeur Émérite Université Claude Bernard Lyon 1

Examineur

Carrouel, Florence Maître de conférences Université Claude Bernard Lyon 1

Directrice de thèse

Fratice, Laurie Chercheuse Université Claude Bernard Lyon 1

Co-directrice de thèse



## REMERCIEMENTS

Parce que cette thèse aura été un projet personnel enrichissant et très prenant, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont entourées et soutenues pendant ces trois années.

### **A Florence CARROUEL,**

De m'avoir fait confiance, d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour son dynamisme, ses conseils et sa disponibilité à toute heure du jour et de la nuit, pour sa franchise, ainsi que pour son expertise et son soutien pour les publications et lors de la rédaction du manuscrit.

### **A Laurie FRATICELLI,**

D'avoir accepté de co-encadrer ma thèse, pour son expertise en méthodologie, son indulgence, sa disponibilité malgré les confinements avec enfants à domicile, et son coaching dans l'approche d'une problématique de recherche et la rédaction d'articles scientifiques.

### **Au Laboratoire P2S, son directeur, Professeur Claude DUSSART, Catherine BILLARD,**

De m'avoir permis d'intégrer l'équipe de recherche, pour leur bienveillance, les moyens et l'efficacité des outils mis à disposition.

### **Au Professeur Yves MATILLON,**

D'avoir accepté la présidence de mon jury, pour nos discussions passionnées autour de la Recherche et la Santé Publique, pour son soutien sans faille. A poursuivre !

### **Aux Professeure Corinne ROCHETTE, Professeur Bruno FOTI, Docteur Paul TRAMINI,**

D'avoir bien accepté d'être membre de mon jury et du temps allouer à la lecture du manuscrit, à l'évaluation de ce travail et de votre présence le jour J.

### **Au docteur Olivier BONIN,**

Qui était à l'origine du projet et qui nous a quitté trop tôt...

### **A mon « Cher et tendre »,**

Pour sa patience, grande, très grande, son soutien et son réconfort.

## RESUME FRANCAIS

---

### Prévention des maladies non transmissibles : Évaluation des applications mobiles pour maîtriser les facteurs de risque

---

Les facteurs de risque modifiables représentent des menaces émergentes pour la santé des populations mais aussi de réelles opportunités pour la prévention des maladies non transmissibles (MNT). Le rôle de la nutrition et de l'hygiène orale sur l'évolution des maladies parodontales (MP), maladies sentinelles des MNT, et sur les autres MNT est fondamental.

Les applications mobiles (app) de santé représentent un levier actionnable qui peut améliorer le parcours de vie de l'utilisateur en réduisant la survenue ou l'aggravation de facteurs de risque et donc des MNT. Elles sont très largement adoptées par le grand public. Or, il n'existe pas à ce jour de processus réglementé de la qualité des apps, de leur contenu et de leur impact sur la santé.

Afin que les professionnels de santé puissent évaluer objectivement la qualité des apps, l'échelle validée *Mobile Apps Rating Scale* (MARS) a été adaptée en langue française. Puis les apps disponibles sur le marché permettant à l'utilisateur de maîtriser les facteurs de risque modifiables que sont la nutrition et l'hygiène orale ont été évaluées.

Nos résultats ont tout d'abord souligné la faible quantité et l'hétérogénéité des apps accessibles en libre accès. La qualité des apps en lien avec la nutrition et l'hygiène orale est considérée comme satisfaisante par les professionnels de santé. Mais ce jugement est associé à l'insuffisance de référence à des normes et preuves scientifiques des contenus qui pénalise la crédibilité et la portée des connaissances affichées. A ce stade de l'expertise, même s'il est admis que les apps pourraient contribuer à favoriser la littératie et l'éducation à la santé en nutrition et en hygiène orale, des preuves en termes de contenus et de changement de comportement, sont recommandés.

#### Mots clés (8):

Maladies non transmissibles ; maladies parodontales ; prévention ; nutrition ; hygiène orale ; applications mobiles ; échelle d'évaluation ; éducation ; promotion de la santé

#### Laboratoire de rattachement :

Laboratoire Parcours Santé Systémique UR4129  
Faculté de Médecine Laennec  
11 rue Guillaume Paradin  
69372 Lyon Cedex 08

## RESUME ANGLAIS – ENGLISH SUMMARY

---

### Non communicable diseases prevention: Evaluation of mobile applications to control risk factors

---

Modifiable risk factors represent emerging threats for Public Health but also a real opportunity for the prevention of non-communicable diseases (NCD). The nutrition and oral hygiene are cornerstones in the evolution of periodontal diseases (PD), sentinel diseases of NCD, and on other NCDs.

Mobile health applications (app) represent an actionable lever that can improve the user journey by impacting the occurrence or aggravation of risk factors and therefore of NCD. They are widely adopted by the public. However, to date there is no regulated process for the quality of apps, their content and their impact on health.

In order to help health care professionals to objectively assess the quality of apps, the validated *Mobile Apps Rating Scale* (MARS) has been adapted in French. Then evaluation of the apps available on the market allowing the user to control the modifiable risk factors such as nutrition and oral hygiene have been performed.

Our results underlined the low quantity and the heterogeneity of the apps free of access. The quality of apps related to nutrition and oral hygiene is considered satisfactory by health professionals. But this evaluation is counterbalanced by the lack of reference and scientific evidence of content that bears criminal liability and the scope of knowledge displayed. At this stage of the expertise, even if it is accepted that apps could contribute to promoting literature and health education in nutrition and oral hygiene, evidence concerning the content and behavior change, are recommended.

Key words:

Non communicable diseases; periodontal diseases; prevention; nutrition; oral hygiene; mobile apps; rating scale; education; health promotion

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Prévalence des décès, années de vie avec une incapacité et années de vie corrigées de l'incapacité par maladies, au niveau mondial et au niveau de la France (Extraction à partir de l'outil GBD Compare (37)).	19
<b>Figure 2.</b> Modèle d'adoption d'une innovation en lien avec la santé (379).	43
<b>Figure 3.</b> Classification des innovations (Adapté de Lecossier et al. (391))	45
<b>Figure 4.</b> Classification des innovations en lien avec les maladies non transmissibles.	47
<b>Figure 5.</b> Approche des « 5P » pour optimiser le développement d'une application mobile de santé (511).	57
<b>Figure 6.</b> Applications numériques de santé par catégorie et par état pathologique en 2021 (D'après IQVIA (539))	62
<b>Figure 7.</b> Fréquence de parution d'article dans PubMed pour les échelles d'évaluations d'applications mobiles MARS, AQEL et ENLIGHT.	76

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Coût de développement d'une application mobile (514). .....	58
<b>Tableau 2.</b> Description comparative des échelles MARS, AQEL et ENLIGHT. ....	77
<b>Tableau 3.</b> Résumé de l'analyse comparative des paramètres évalués par les échelles MARS, AQEL et ENLIGHT .....	78

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DéoxyriboNucléique
ALD	Affection de Longue Durée
App	Application Mobile
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVCI	Année de Vie Corrigée de l'Incapacité
AVI	Année Vécue avec une Incapacité
AVP	Année de Vie Perdue
AQEL	<i>App Quality Evaluation</i> Évaluation de la qualité des applications
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CE	Commission Européenne
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
dB	Décibel
DMP	Dossier Médical Partagé
ECR	Essai Clinique Randomisé
ENS	Espace Numérique de Santé
EVBS	Espérance de Vie en Bonne Santé
GBD	<i>Global Burden of Disease</i> Fardeau Mondial des maladies
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	<i>Human PapillomaVirus</i> PapillomaVirus Humain
IA	Intelligence Artificielle
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	InterQuartile Range
MARS	<i>Mobile Apps Rating Scale</i> Echelle d'évaluation d'applications mobiles
MARS-F	<i>Mobile Apps Rating Scale - French version</i> Echelle d'évaluation d'applications mobiles - version française
MCV	Maladie Cardio Vasculaire
MNT	Maladie Non Transmissible
MNTM	Maladie Non Transmissible Multiple
MP	Maladie Parodontale
OR	Odds Ratio
OMS	Organisation mondiale de la Santé
p	<i>p-valeur</i> Valeur-p
PDS	Professionnel de Santé
PM	<i>Particulate Matter</i> Matière particulaire

QoL/HRQoL	Quality of Life / Health-Related Quality of Life Qualité de Vie / Qualité de Vie due à une modification de l'état de santé
QVLS	Qualité de Vie Liée à la Santé
r	Coefficient de corrélation
RR	Risque Relatif
SEC	Société européenne de cardiologie
SDK	<i>Software Development Kit</i> Kit de Développement de Logiciel
UE	Union Européenne
UV	Ultraviolet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	11
1. Maladies non transmissibles : un enjeu de santé publique	13
1.1. Définitions des maladies chroniques et des maladies non transmissibles	13
1.2. Épidémiologie des principales maladies non transmissibles	14
1.2.1. Dans le monde	14
1.2.2. En Europe	16
1.2.3. En France	17
1.3. Impacts des MNT	18
1.3.1. Impact des MNT sur la qualité de vie des patients	18
1.3.2. Coûts des Maladies Non Transmissibles	20
1.4. Principaux facteurs de risques des maladies non transmissibles	22
1.4.1. Facteurs de risque environnementaux	22
1.4.2. Facteurs de risque comportementaux	26
1.5. Prévention des maladies non transmissibles	32
1.5.1. Prévention primaire	32
1.5.2. Prévention secondaire	35
1.5.3. Prévention tertiaire	38
2. Apport des innovations dans la prévention des maladies non transmissibles	41
2.1. Définition et classification des innovations	41
2.1.1 Innovation versus invention	41
2.1.2. Adoption d'une innovation	42
2.1.3 Classification des innovations	44
2.2. Innovations dans le domaine de la prévention en santé	46
2.2.1 Innovations technologiques	47
2.2.2 Innovations de ruptures ou radicales	49
2.2.3 Innovations incrémentales	51
2.2.4 Innovations comportementales	53
2.3. Applications mobiles	54
2.3.1 Définition d'une application mobile	54
2.3.2 Cadre législatif et référentiels des applications mobiles	55
2.3.3 Processus de développement d'une application mobile	56
2.3.4 Méthodes de développement d'une application mobile	56
2.3.5 Coût de développement d'une application mobile	58
2.3.6 Protection des données des utilisateurs	59
2.4. Applications mobiles au service de la santé	60
2.4.1. Applications mobiles en santé, ou santé mobile	61
2.4.2. Profil des utilisateurs d'applications mobiles en santé	63
2.4.3. Appropriation des applications mobiles par les professionnels de santé	65
3. Acteurs et systèmes d'évaluation des applications mobiles dans le domaine de la santé	67
3.1 Acteurs de l'évaluation des applications mobiles en santé	67
3.1.1 Évaluation technique par les développeurs	67



3.1.2 Évaluation par les professionnels de santé	68
3.1.3 Évaluation par les utilisateurs	69
3.2 Outils d'évaluation des applications mobiles dans le domaine de la santé	69
3.2.1. Évaluation des applications mobiles en santé par les utilisateurs et/ou les experts répertoriés dans des banques de données	69
3.2.2. Évaluation des applications mobiles en santé <i>via</i> les labels ou les certifications	71
3.2.3. Évaluation des applications mobiles en santé et mise à disposition dans un répertoire éditorialisé constitué d'une base de données	72
3.2.4. Évaluation des applications mobiles en santé <i>via</i> des scores, des questionnaires ou des échelles d'évaluation	73
3.2.4.1. Évaluation de la qualité du contenu médical des applications mobiles en santé	73
3.2.4.2. Évaluation de la qualité des applications mobiles par les développeurs	74
3.2.4.3. Évaluation de la qualité des applications mobiles en santé par les professionnels de santé	75
3.2.4.4. Évaluation de la qualité des applications mobiles en santé par les usagers	79
OBJECTIFS OPERATIONNELS DE LA RECHERCHE	81
RESULTATS DES TRAVAUX DE RECHERCHE	82
1. Nutrition comme facteur clé modifiable des maladies parodontales et des principales maladies non transmissibles (article 1)	82
2. Promotion de la santé <i>via</i> les applications mobiles à l'aide de la version Française de l'échelle MARS : Adaptation et validation (article 2)	110
3. Évaluation qualitative des applications mobiles en lien avec la nutrition disponibles sur les plateformes de téléchargement françaises (article 3)	121
4. Évaluation qualitative des applications mobiles en lien avec l'hygiène orale disponibles sur les plateformes de téléchargement françaises (article 4)	135
DISCUSSION	151
1. Lien nutrition et maladies parodontales	151
2. Maladie parodontale comme facteur de risque	151
3. Maladie parodontale et nutrition : deux axes majeurs de prévention	151
4. Applications mobiles : vecteurs de prévention accessible grand public	152
5. Outils d'évaluation des applications mobiles	152
6. Échelle MARS pour évaluer la qualité des applications mobiles	153
7. Limites	153
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	155
ANNEXE	156
BIBLIOGRAPHIE	162

## INTRODUCTION

Les systèmes de santé, et particulièrement le système de soins, contribuent largement à l'amélioration de la santé des populations, mesurée par différents indicateurs, comme par exemple l'espérance de vie à la naissance. En France, depuis les années 1980, l'espérance de vie aux âges élevés s'est accélérée pour atteindre en 2021, 85,4 ans pour les femmes et 79,3 ans pour les hommes (1). Pourtant, le système de santé est insuffisamment développé au niveau de la santé publique avec pour conséquence des indicateurs peu favorables en matière d'espérance de vie en bonne santé (EVBS), de santé mentale ou encore d'inégalités sociales et territoriales. On observe également un déséquilibre entre les moyens consacrés aux soins qui restent majoritaires dans les dépenses courantes de santé au sens international, et ceux consacrés à la prévention collective institutionnelle inférieurs à 0,2% de son produit intérieur brut depuis plus de 10 ans (2), dont la promotion de la santé.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, la fréquence des maladies chroniques et des maladies non transmissibles s'est également considérablement accrue, et leurs déterminants dépassent largement le champ strict du système de santé ; dont l'accès au logement, le travail, les habitudes alimentaires et l'accès à la nourriture, les contraintes climatiques, l'éducation et l'intégration sociale. La Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) établit que « la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain » (3). La santé doit être reconnue à la fois comme un investissement, dans la mesure où elle est un facteur essentiel de stabilité et de paix (intérieure comme extérieure), et comme un outil de développement économique, bénéfique pour tous, y compris pour les pays à revenus élevés.

Pour faire face à ces enjeux, les systèmes de santé doivent évoluer vers une couverture sanitaire universelle en intégrant une gestion de la santé plus transparente et en utilisant les innovations comme leviers du changement. Parmi les innovations, la santé digitale peut alors contribuer à ces évolutions car le recours aux technologies de l'information et de la communication sont directement exploitables et accessibles à la grande majorité de la population mondiale. Sur les 7,83 milliards d'humains sur Terre en 2021, 5,22 milliards possédaient un téléphone mobile et 4,66 milliards utilisaient Internet (soit 66,6% d'entre eux). En un an, le nombre d'utilisateurs du web augmente de 7,3%, tandis que la population mondiale n'a progressé que de 1% (4). La santé digitale promet alors de modifier la manière d'informer, de prévenir et de soigner, en progressant vers une meilleure couverture sanitaire universelle et mondiale.

Parmi les innovations, les technologies mobiles se révèlent indispensables pour la majeure partie des activités des individus (téléphone cellulaire, tablette, montre connectée), pour faire du sport, faire ses courses, ou encore suivre son état de santé. Les applications mobiles (apps) répondent à un grand nombre de besoins ; il s'agit de programme téléchargeable, gratuit ou payant, et adapté aux technologies mobiles. Les consommateurs auraient téléchargé plus de 205 milliards d'apps en 2018, contre 178 milliards en 2017. Ce chiffre devrait atteindre les 258 milliards en 2022, soit une augmentation d'environ 45% en 5 ans seulement (5).

Compte tenu de ces éléments contextuels, le travail de thèse s'est orienté autour des questions suivantes :

- Quels sont les facteurs de risque comportementaux qui concernent tous les usagers et sur lesquels une action individuelle leur permettrait de réduire le risque de survenue ou d'aggravation de maladies non transmissibles (MNT) ?
- Comment un professionnel de santé (PDS) peut-il évaluer objectivement la qualité des apps disponibles sur le marché pour permettre à l'utilisateur de maîtriser ses facteurs de risque modifiables ?
- Quelles sont les apps disponibles sur le marché Français pour l'ensemble des usagers qui visent à prévenir les principaux facteurs de risque individuels modifiables ?

Ce travail de thèse s'inscrit au sein du laboratoire P2S (Parcours Santé Systémique), UR 4129, classé en Sciences humaines et sociales de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1) et rattachée à l'ISPB (Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques).

# 1. Maladies non transmissibles : un enjeu de santé publique

## 1.1. Définitions des maladies chroniques et des maladies non transmissibles

L'OMS définit les maladies chroniques comme des affections de longue durée qui, en règle générale, évoluent lentement, nécessitant des soins à long terme, pendant une période d'au moins 6 mois (6). Cette définition inclut les maladies cardio-vasculaires (MCV), principalement les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), mais aussi les cancers, les maladies respiratoires chroniques (dont l'asthme), le diabète et d'autres affections telles que les troubles mentaux, la baisse de l'acuité visuelle et auditive, les affections bucco-dentaires, les pathologies ostéoarticulaires et les maladies génétiques.

La définition d'une maladie chronique n'est pas unanime selon les pays. Les différences de définitions peuvent avoir des conséquences notables sur l'estimation des conséquences notamment, sur les besoins et sur la mise en place des programmes d'amélioration de la prise en charge des patients (7).

Aux Etats-Unis, les *Centers for Disease control and Prevention* (CDC) définissent les maladies chroniques comme des affections non transmissibles de longue durée, qui ne guérissent pas spontanément et sont rarement curables (8). Cette définition fait référence à des conditions physiques qui durent une année ou plus nécessitant des soins médicaux continus ou limitant les activités de la vie quotidienne ou les deux. Selon cette définition, la liste des maladies chroniques s'élargit pour prendre en compte les pathologies transmissibles telles que le Virus Immunodéficience Humaine (VIH) ou l'hépatite C.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (9) définit une maladie chronique comme un état pathologique de nature physique, psychologique et/ou cognitive. Il s'agit d'une maladie qui :

- Est définie par une ancienneté de plusieurs mois et donc qui est de longue durée,
- Est évolutive c'est-à-dire qu'elle évolue plus ou moins rapidement pendant plusieurs mois au minimum,
- Nécessite une prise en charge (suivi régulier, traitement thérapeutique, dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage, d'une assistance personnelle) de 6 mois ou plus,
- A un retentissement majeur sur la vie quotidienne du patient (une maladie chronique est souvent associée à des symptômes plus ou moins handicapants, à la limitation fonctionnelle, à la limitation de la participation à la vie sociale, à une invalidité et à la menace de complications graves),
- Est définie par la présence d'une cause organique, psychologique ou cognitive.

Stein et Perrin ont défini une maladie chronique comme "la présence d'un substratum organique, psychologique ou cognitif d'une ancienneté minimale de trois mois à un an, ou supposée telle, accompagnée d'un retentissement sur la vie quotidienne de ces personnes, pouvant inclure une

limitation fonctionnelle des activités ou de la participation, une dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage ou d'une assistance personnelle et nécessitant des soins médicaux ou paramédicaux, une aide psychologique ou une adaptation" (10).

Selon que l'on se place du point de vue du médecin, de l'assureur ou du patient, ces différences de définitions doivent être prises en compte car elles peuvent modifier l'analyse épidémiologique des maladies chroniques (11), leurs conséquences, mais aussi sur les décisions concernant la prise en charge des patients (12) et donc sur les coûts engendrés (7). Dans le temps, toutes les maladies chroniques ont un impact systémique sur l'ensemble des fonctions corporelles (7). Ainsi, il est indispensable de définir précisément ce que l'on entend par maladie chronique afin de pouvoir déterminer les besoins d'une population malade et de lui apporter les réponses adaptées.

En termes de santé publique, la définition la plus intéressante de la maladie chronique est celle qui s'appuie sur les conséquences pour les usagers et le système de soins. Aussi, en l'absence de consensus établi sur la définition des maladies chroniques, on utilisera le terme généraliste de MNT dans la suite de ce travail. Les MNT tendent à être de longue durée et résultent d'une association de facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et comportementaux (13). Certaines n'affectent qu'un organe ou un système alors que d'autres concernent l'ensemble des organes.

## **1.2. Épidémiologie des principales maladies non transmissibles**

Les MNT sont les principaux problèmes de santé publique dans le monde au XXI<sup>e</sup> siècle. Elles entraînent des problèmes de santé, des pertes économiques, des pertes d'années de vie, une diminution de la qualité de vie et un mauvais développement social, tant dans les pays à ressources élevées que dans les pays à faibles ressources (12,14).

Au niveau mondial, les MNT sont responsables de 71% des décès annuels. Chaque année, plus de 15 millions de personnes meurent d'une MNT entre 30 et 69 ans ; 85% de ces décès prématurés surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les MCV sont responsables de la plupart des décès dus aux MNT, soit 17,9 millions de personnes par an, suivies par les cancers (9,3 millions), les maladies respiratoires (4,1 millions) et le diabète (1,5 million). Ces quatre groupes de maladies sont à l'origine de plus de 80% de tous les décès prématurés dus aux MNT (15).

### **1.2.1. Dans le monde**

Les MCV, principalement les cardiopathies ischémiques et les AVC, sont la principale cause de mortalité dans le monde et représentent un facteur important d'invalidité. L'étude *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019 a analysé l'incidence, la prévalence, la létalité, la mortalité et les risques pour la santé dans 204 pays et territoires de 1990 à 2019. Les cas de MCV ont presque doublé, passant de 271 millions (Intervalle de confiance (IC) 95% : 257 à 285 millions) en 1990 à 523 millions (IC 95% : 497-

550 millions) en 2019, et le nombre de décès dus aux MCV a augmenté régulièrement, passant de 12,1 millions (IC 95% : 11,4-12,6 millions) en 1990 à 18,6 millions (IC 95% : 17,1-19,7 millions) en 2019. Les tendances mondiales concernant les années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) et les années de vie perdues (AVP) ont également augmenté de manière significative, et les années vécues avec une incapacité (AVI) ont doublé, passant de 17,7 millions (IC 95% : 12,9-22,5 millions) à 34,4 millions (IC 95% : 24,9-43,6 millions) au cours de cette période. Les MCV restent la principale cause de la charge de morbidité dans le monde, qui continue d'augmenter depuis des décennies dans presque tous les pays en dehors des pays à revenu élevé. De plus, le taux de MCV normalisé selon l'âge augmente dans les pays à revenu élevé où il était auparavant en baisse (16).

Les cancers représentent la première ou la deuxième cause de décès avant l'âge de 70 ans dans 112 des 183 pays et se classent troisième ou quatrième dans 23 autres pays selon les estimations de l'OMS en 2019 (16). Les analyses du GLOBOCAN 2020 produites par le Centre international de recherche sur le cancer, estiment que 19,3 millions de nouveaux cas de cancer et près de 10 millions de décès par cancer sont survenus dans le monde en 2020. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, avec un nombre estimé à 2,3 millions de nouveaux cas (11,7%), suivi des cancers du poumon (11,4%), colorectal (10,0%), de la prostate (7,3%) et de l'estomac (5,6%). L'incidence globale était de 2 à 3 fois supérieure dans les pays en voie de développement par rapport aux pays développés. La charge mondiale du cancer devrait atteindre 28,4 millions de cas en 2040, soit une hausse de 47% par rapport à 2020. L'augmentation devrait être plus importante dans les pays en voie de développement (64% à 95%) que dans les pays développés (32% à 56%) en raison des changements démographiques, bien que cette situation puisse être exacerbée par l'augmentation des facteurs de risque associés à la mondialisation et à une économie en croissance (17).

Les maladies respiratoires chroniques représentent la troisième cause de décès. Selon l'étude GBD, les décès dus aux maladies respiratoires chroniques étaient au nombre de 3 914 196 (IC 95% : 3 790 578-4 044 819) en 2017, soit une augmentation de 18% depuis 1990. La plupart des décès attribuables aux maladies respiratoires chroniques étaient dus à la maladie pulmonaire obstructive chronique. En 2017, 544,9 millions de personnes (IC 95% : 06,9-584,8) dans le monde souffraient d'une maladie respiratoire chronique, soit une augmentation de 39,8% par rapport à 1990. La prévalence des maladies respiratoires chroniques présentait une grande variabilité entre les super-régions du GBD, avec la prévalence la plus élevée chez les hommes et les femmes dans les régions à revenu élevé, et la prévalence la plus faible en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud. La prévalence par âge et par sexe de chaque maladie respiratoire chronique en 2017 était également très variable sur le plan géographique (18).

Le diabète représente la quatrième cause de décès dans le monde. Selon l'étude GBD de 2017, la charge mondiale du diabète a augmenté de manière significative depuis 1990. En 2017, l'incidence, la prévalence, les décès et les AVCI associés au diabète étaient respectivement de 22,9 millions, 476,0 millions, 1,37 million et 67,9 millions. La tendance de la charge mondiale du diabète de type 2 était similaire à celle du diabète total (comprenant le diabète de type 1 et le diabète de type 2), tandis que le taux mondial de mortalité et d'AVCI normalisé selon l'âge pour le diabète de type 1 a diminué. La tendance et l'ampleur de la charge des maladies liées au diabète varient considérablement selon les régions et les pays (19). Selon la Fédération internationale du diabète, qui a analysé les

données de 138 pays, la prévalence mondiale du diabète est plus élevée dans les zones urbaines que rurales (10,8% contre 7,2%), et dans les pays à revenu élevé que dans les pays à faible revenu (10,4% contre 4,0%). Une personne sur deux vivant avec le diabète ne sait pas qu'elle est diabétique. La prévalence mondiale de l'intolérance au glucose est estimée à 7,5% (374 millions) en 2019 (20).

### 1.2.2. En Europe

Au niveau européen, les données concernant les MCV sont répertoriées dans le rapport 2019 de l'Atlas de la Société européenne de cardiologie (SEC) qui analyse 56 pays membres à partir de diverses sources dont l'OMS, l'*Institute for Health Metrics and Evaluation* et la Banque mondiale. Ce rapport met en évidence des inégalités associées à la charge de morbidité, les AVCI pour 100 000 personnes dues aux MCV étant plus de trois fois supérieures dans les pays à revenu intermédiaire (7160 ; Interquartile range (IQR) : 5655-8115) par rapport aux pays à revenu élevé (2235 ; IQR : 1896-3602). La mortalité par MCV était également plus élevée dans les pays à revenu intermédiaire, où elle représentait une plus grande proportion des années potentielles de vie perdues par rapport aux pays à revenu élevé, tant chez les femmes (43% contre 28%) que chez les hommes (39% contre 28%). Malgré les inégalités de la charge de morbidité entre les pays membres de la SEC, les données d'enquête des sociétés nationales de cardiologie ont montré que les pays membres à revenu intermédiaire restent gravement sous-équipés par rapport aux pays à revenu élevé en termes de personnel cardiologique et d'infrastructure technologique. Le manque de ressources dans les pays à revenu intermédiaire est associé à un grave déficit procédural par rapport aux pays à revenu élevé en termes d'interventions coronaires, d'implantation de dispositifs et de procédures de chirurgie cardiaque (21).

Les données concernant l'estimation de l'incidence et de la mortalité pour 25 cancers majeurs dans 40 pays individuels au sein des zones européennes et de l'UE pour l'année 2020 révèlent qu'en une année, il y a 4 millions de nouveaux cas de cancer et 1,9 million de décès liés au cancer. Les cancers les plus fréquents sont : le sein chez la femme (530 000 cas), le colorectum (520 000 cas), le poumon (480 000 cas) et la prostate (470 000 cas). Ces quatre cancers représentent la moitié de la charge globale du cancer en Europe. Les causes les plus fréquentes de décès par cancer sont : le cancer du poumon (380 000 cas), le cancer colorectal (250 000 cas), le cancer du sein (140 000 cas) et le cancer du pancréas (130 000 cas). Dans l'Union Européenne (UE), les nouveaux cas de cancer sont estimés à environ 1,4 million chez les hommes et 1,2 million chez les femmes, avec plus de 710 000 décès par cancer estimés chez les hommes et 560 000 chez les femmes (22).

Les maladies respiratoires chroniques ont diminué en termes de fréquence entre 1990 et 2017 passant de 9,47% (IC 95% : 8,91-10,06) à 9,17% (IC 95% : 8,52-9,88) en Europe centrale et en Europe de l'est. Parmi les maladies respiratoires chroniques, les maladies pulmonaires obstructives chroniques occupaient la première place avec une fréquence de 6,09% (IC 95% : 5,41-6,86) en 2017. Les maladies pulmonaires obstructives chroniques représentaient la première cause de décès due à des maladies respiratoires chroniques. La deuxième cause de décès due à des maladies respiratoires chroniques était due à des pneumopathies interstitielles et à la sarcoïdose pulmonaire dans les régions d'Europe centrale et d'Europe de l'Est (23).

La prévalence du diabète et de l'obésité a été multiplié par deux ou trois au cours des 30 dernières années dans les pays membres de la SEC (24). A partir des données de l'étude GBD 2019, il a été montré une augmentation de la prévalence normalisée selon l'âge du diabète de type 2 pour tous les pays de l'UE. Les tendances de la mortalité étaient moins uniformes dans les pays de l'UE, mais une tendance générale à la réduction de la mortalité due au diabète type 2 a été observée, la mortalité diminuant au cours de la période de 30 ans étudiée dans 16 des 28 pays pour les hommes et dans 24 des 28 pays pour les femmes (25).

### 1.2.3. En France

En France, les MCV sont la deuxième cause de décès avec plus de 140 000 morts chaque année. Cependant, les MCV sont la première cause de décès chez les femmes tous âges confondus et chez les personnes très âgées. Elles sont aussi une cause importante de maladie et de décès précoces. Jusqu'à 50 000 personnes font un arrêt cardiaque soudain chaque année, dont environ 5% survivent. En 2018, 4,1 millions d'assurés du régime général étaient traités pour une maladie cardio-neurovasculaire, dont plus de 360 000 pour maladie aiguë (26). De plus, 7,2 millions d'assurés du régime général étaient traités pour des risques cardiovasculaires, d'hypertension ou d'hypercholestérolémie. Et ils étaient 3,3 millions d'assurés traités pour diabète, autre facteur de risque cardio-neurovasculaire. Au total, plus de 15 millions de personnes sont prises en charge en France pour maladie cardio-neurovasculaire, risque cardiovasculaire ou diabète (26,27).

Les cancers représentent la première cause de mortalité en France. En 2018, les cancers ont été responsables de 157 400 décès (89 600 hommes et 67 800 femmes). Les taux de mortalité estimés étaient de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes. Le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués était de 382 000 pour une année (204 600 hommes et 177 400 femmes). En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 800 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 100 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 100 décès en 2018), devant le cancer du poumon (10 300 décès) et le cancer colorectal (7 900 décès). Le taux de mortalité standardisé a diminué de 2% par an chez les hommes et de 0,7% par an chez les femmes entre 2010 et 2018. La diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques importantes, notamment parmi les cancers les plus fréquents (28)

Les maladies respiratoires chroniques représentaient la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité en France en 2016 (29). En termes de prévalence, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) affecte 5,5 millions de Français (30). L'asthme est la maladie respiratoire chronique la plus fréquente de l'enfant (10%), avec plus de 4 millions de Français touchés et 60 000 hospitalisations par an dont 10-15% d'origine professionnelle. Les allergies respiratoires touchent 1 personne sur 4 (31).

Le prédiabète, le diabète non diagnostiqué et le diabète diagnostiqué en France ont été analysés, chez les adultes entre 2014 et 2016 à partir des données de l'enquête nationale ESTEBAN. La prévalence pondérée était de 1,7% (IC 95% : 1,1-2,4) pour le diabète non diagnostiqué (hommes : 2,7%, femmes : 0,9%), 9,9% (IC 95% : 8,3-11,5) pour le prédiabète (hommes : 13,2%, femmes : 7,0%),



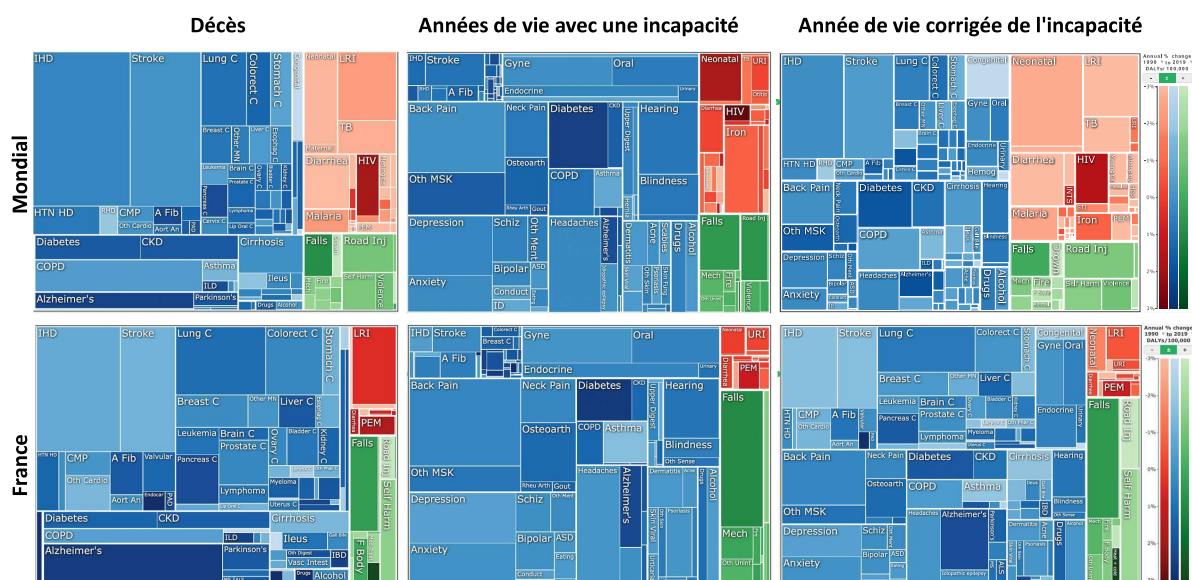
5,7% (IC 95% : 4,3 - 7,1) pour le diabète diagnostiqué. Parmi les cas diagnostiqués, 79% étaient traités pharmacologiquement. Parmi tous les cas de diabète, 23% n'étaient pas diagnostiqués. La prévalence du diabète et du prédiabète non diagnostiqués est en augmentation en France (32).

## **1.3. Impacts des MNT**

### **1.3.1. Impact des MNT sur la qualité de vie des patients**

La qualité de vie est un concept multidimensionnel de l'état de bien-être général d'un individu en relation avec sa valeur, son environnement et le contexte culturel et social dans lequel il vit (33). Un meilleur ratio qualité de vie/qualité de vie en lien avec la santé (QoL/HRQoL) est associée à un risque de mortalité plus faible. Les personnes atteintes de MNT souffrent de déficiences fonctionnelles, d'une qualité de vie moindre et de difficultés économiques et de pauvreté plus importantes. L'isolement social et la solitude sont courants chez les personnes atteintes de MNT, les MNT multiples (MNTM) concomitantes permettant de prédire un risque accru de solitude. Un adulte sur trois vit avec plus d'une MNT, ou des MNTM, et accumule un fardeau disproportionné en termes de santé et de coûts (34). Au cours des dernières décennies, on a constaté une prédominance croissante des MNT, en raison de l'amélioration des conditions de vie, d'une meilleure prévention, de la gestion des maladies infectieuses, des progrès technologiques médicaux et du vieillissement général de la population. Par conséquent, un nombre croissant de personnes vivent avec des MNT qui peuvent avoir un impact négatif sur leur qualité de vie liée à la santé (QVLS). En général, les MNT progressent lentement, durent longtemps et nécessitent un traitement médical. La majorité des MNT ont le potentiel d'aggraver l'état de santé général des patients en limitant leur capacité à bien vivre, en limitant leur statut fonctionnel, leur productivité et leur QVLS, et contribuent largement aux coûts des soins de santé. La mortalité mondiale prématurée évitable pour 43 MNT est estimée à 9 008 années de vie perdues pour 100 000 habitants, avec une prévalence des MNT et de la multimorbidité qui augmente (35).

La disponibilité des données pour les AVP en raison de la mortalité prématurée et les AVI permet d'évaluer les tendances de la santé de la population au cours des 28 dernières années en analysant deux mesures sommaires complémentaires : l'EVBS qui quantifie le nombre d'années que l'on peut s'attendre à vivre en bonne santé, et les années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) qui quantifient la perte de santé due à des maladies et blessures spécifiques. L'EVBS fournit un instantané de la santé globale de la population (36). Le nombre mondial d'années de vie en bonne santé est passé de 562 millions à 853 millions entre 1990 et 2017, soit une augmentation de 51,8% et une augmentation de 7,2% du taux d'années de vie en santé tous âges confondus, tandis que les taux d'années de vie en santé standardisés pour l'âge ont diminué de 3,9%.



**Figure 1.** Prévalence des décès, années de vie avec une incapacité et années de vie corrigées de l'incapacité par maladies, au niveau mondial et au niveau de la France (Extraction à partir de l'outil GBD Compare (37)).

Les principales pathologies contribuant à la mortalité et à la morbidité combinées à l'aide d'AVCI dans les pays à revenu élevé comprennent les cardiopathies ischémiques, les AVC, le cancer du poumon, la dépression, le diabète et les douleurs dorsales et cervicales (**Figure 1**) (37). Dans les pays à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire, les principales maladies comprennent également les cardiopathies ischémiques, les AVC, le diabète et la dépression, mais aussi les maladies transmissibles telles que la diarrhée, le VIH et le paludisme, ainsi que les accidents de la route.

Les personnes atteintes de MNT consacrent jusqu'à deux heures par jour à l'autogestion de leur santé (38). Une grande partie de ces efforts est soutenue de manière informelle par la famille, qui peut manquer de connaissances expérientielles pour offrir un soutien holistique, tout en étant elle-même exposée à un risque accru de charge émotionnelle, sociale, physique et financière (39–41). Les interventions formelles de soutien par les pairs représentent une solution potentielle pour permettre aux gens de gérer leur propre santé, tout en réduisant la charge sur les aidants informels et les systèmes de soins de santé. Le soutien par les pairs implique que des personnes ayant une expérience vécue d'une maladie aident d'autres personnes à gérer la même condition, offrant potentiellement un sentiment d'appartenance et d'utilité, et des connaissances expérientielles pour gérer la maladie. L'introduction d'interventions formelles de soutien par les pairs, telles que le *Stanford Chronic Disease Self-Management Program* et l'*Expert Patient Programme*, offre un potentiel d'économies d'échelle et de réduction des coûts pour les services de santé (42–44).

Par ailleurs, le patient atteint d'une MNT aura des conséquences au niveau physique, à plus ou moins long terme, épisodique ou durable, plus ou moins intense et plus ou moins visible. En fonction de la MNT et en fonction du patient, les symptômes seront différents et auront des conséquences différentes en termes d'activité et de participation si l'on se réfère à la classification internationale du fonctionnement et du handicap (45).

De plus, ces symptômes physiques vont avoir des répercussions psychiques ou sociétales. Ainsi, si le patient ne peut plus s'inscrire dans la norme du « patient malade en bonne santé » à cause des répercussions physiques de sa maladie, alors il est vulnérable car il n'appartient plus à la catégorie des « gens normaux ». Le patient est ainsi stigmatisé à cause de caractéristiques visibles (amputation ou obésité) ou non visibles directement (diabète) et a ainsi tendance à ressentir de la honte (46).

La personne malade doit repenser sa trajectoire de vie, faire le deuil de sa vie d'avant et s'adapter à la maladie. L'ensemble de son réseau social, c'est-à-dire ceux avec qui il partage ses activités de loisirs par exemple, est perturbé. D'autres aspects de la vie de la personne sont aussi impactés par la maladie, ces conséquences ayant en retour un impact plus ou moins direct sur l'individu. Il s'agit par exemple de l'emploi occupé par la personne souffrant de MNT. En effet, 15% des travailleurs français seraient atteints d'une MNT, et pour un quart à un tiers d'entre eux, il y aurait une cessation d'activité deux ans après le diagnostic (47). Si certaines réorientations professionnelles ou réaménagements de poste semblent inévitables en raison de la pathologie et de l'emploi occupé, pour d'autres, le maintien dans l'emploi reste possible. Pour autant, la personne souffrant de maladie chronique, dans le cadre de son emploi, se heurte également aux représentations (« s'il n'y a pas de handicap ou d'incapacité visible, il n'y a pas de maladie »), aux incompréhensions et aux difficultés relationnelles. Ainsi, la maladie, parce qu'elle entraîne une atteinte des capacités de travail, des absences, ou une perte de productivité, gêne les autres et engendre des conflits sur le lieu de travail. Ces conflits peuvent s'exprimer par des difficultés de communication, de la jalousie et parfois même de la malveillance (48).

### **1.3.2. Coûts des Maladies Non Transmissibles**

Le fait qu'un patient souffre de MNT et encore plus de MNTM est associé à une augmentation substantielle des coûts des soins de santé et de l'utilisation des ressources (49), attribuable à une utilisation élevée des services de soins primaires et de médecins spécialistes, à une plus grande consommation de médicaments, à des passages aux urgences et à des admissions à l'hôpital (à la fois la fréquence des admissions et les lits-jours) (49). Les trois défis importants et interdépendants pour la politique contemporaine en matière de soins de santé sont (50) : le caractère vieillissant de la démographie de la population, le développement de MNT à des âges plus jeunes, et les inégalités socio-économiques dans la distribution des MNT et de leurs impacts (49).

Les patients eux-mêmes sont directement touchés par les coûts élevés des MNT s'ils sont responsables des coûts d'utilisation des soins de santé (51). Par exemple, les dépenses personnelles sont deux fois plus élevées pour les personnes âgées atteintes de MNTM que pour celles qui n'en sont pas atteintes. Les personnes âgées et les familles à faible revenu sont touchées de manière disproportionnée (52).

La présence de MNTM (50) complique également les soins hospitaliers, entraînant une augmentation des coûts (53–55). Par exemple, une étude réalisée en 1999 sur les adultes âgés aux États-Unis a révélé qu'en moyenne, *Medicare* payait plus de 13 000\$ de plus chaque année pour les soins médicaux des bénéficiaires souffrant de plus de trois MNT que pour ceux qui n'en souffraient pas

(55). Cette même étude a révélé que, par personne, le coût par bénéficiaire ne souffrant d'aucune MNT était inférieur à 1 000\$. La multimorbidité complique également les soins primaires, augmentant la probabilité d'une hospitalisation pour des conditions sensibles aux soins ambulatoires. Actuellement, plus des deux tiers des sorties d'hôpital aux États-Unis concernent des personnes atteintes de MNTM (53). Le plus fréquemment, les patients présentaient 2 ou 3 pathologies (37,8% des patients), suivies de 4 ou 5 pathologies (30,1% des patients) puis de 6 pathologies ou plus (10,1%).

Parmi les personnes hospitalisées pour des MNT potentiellement évitables, les coûts par séjour étaient 23% plus élevés si 2 ou 3 pathologies étaient présentes (IC à 95% : 1,22-1,24), 33% plus élevés si 4 ou 5 pathologies étaient présentes (IC à 95% : 1,32-1,34), et 28% plus élevés si 6 pathologies ou plus étaient présentes (IC à 95% : 1,27-1,29), par rapport à 0 ou 1 maladie (56). Des tendances similaires ont été observées par hospitalisation pour des affections aiguës potentiellement évitables. Par rapport aux patients souffrant de 0 ou 1 affection, les coûts relatifs étaient supérieurs de 14% pour ceux souffrant de 2 ou 3 affections (IC à 95% : 1,14-1,15), de 26% pour ceux souffrant de 4 ou 5 affections (IC à 95% : 1,25-1,27) et de 33% pour ceux souffrant de 6 affections ou plus (IC à 95% : 1,32-1,34) (56).

Parmi les hospitalisations pour des pathologies aiguës et chroniques, il n'a pas été observé d'associations significatives entre la présence d'un nombre plus élevé de MNTM et le coût par jour d'hospitalisation. À l'inverse pour des séjours plus longs, la comparaison avec les patients souffrant de 0 ou 1 MNT a permis de montrer que les coûts d'hospitalisation par séjour étaient de 19% plus élevés pour ceux souffrant de 2 ou 3 maladies (IC de 95% : 1,19-1,20), 32% plus élevés pour ceux souffrant de 4 ou 5 maladies (IC de 95% : 1,31-1,32), et 31% plus élevés (IC de 95% : 1,30-1,32) pour ceux souffrant de 6 maladies ou plus (56). En revanche, il a été observé des associations positives entre la présence d'un plus grand nombre de pathologies et des séjours plus longs à l'hôpital.

Les séjours pour affection aiguë étaient 11% plus longs lorsque 2 ou 3 pathologies étaient présentes (IC à 95% : 1,11-1,12), 21% plus longs lorsque 4 ou 5 pathologies étaient présentes (IC à 95% : 1,20-1,22), et 27% plus longs lorsque six pathologies ou plus étaient présentes (IC à 95% : 1,26-1,28) par rapport aux séjours pour 0 ou 1 affection chronique. Les séjours pour affection chronique étaient de 17% plus longs (IC à 95% : 1,16-1,18) lorsque 2 ou 3 affections étaient associées, de 24% plus long (IC à 95% : 1,23-1,25) lorsque 4 ou 5 pathologies étaient présentes et de 22% plus long (IC à 95% : 1,21-1,23) lorsque 6 pathologies étaient présentes. Les associations entre les MNTM et les coûts totaux étaient dues à des séjours plus longs chez les personnes souffrant de plus de MNT plutôt qu'à des coûts plus élevés par jour (56).

Parmi les 10 conditions spécifiques rapportées dans le *Chronic Disease Definitions, Clinical Classification* de l'OMS, les coûts médicaux médians spécifiques à l'état allaient de 410 millions de dollars pour l'asthme à 1,8 milliard de dollars pour le diabète. Les coûts médians de l'absentéisme allaient de 5 millions de dollars pour l'insuffisance cardiaque congestive, à 217 millions de dollars pour l'arthrite (57).

En France, l'ensemble de la consommation de soins et de biens médicaux s'élève à 199,3 milliards d'€ (2017). La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) en finance un peu plus des trois

quarts (77,8%, 155 milliards d'€), les organismes complémentaires 13,2% (26,3 milliards d'€) et la part du reste à charge des ménages s'établit à 7,5% (14,9 milliards d'€) (58). Les dépenses de santé réalisées au titre des affections longue durée (ALD) augmentent plus rapidement que les autres dépenses de santé (de 3,8% par an en moyenne contre 2,7% pour l'ensemble des dépenses de soins). Les dépenses de santé des personnes en ALD sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles des autres assurés. Le dispositif médico-administratif des ALD ne permet pas de saisir l'ensemble des dépenses liées aux MNT. Il est de plus soumis aux changements intervenus dans la réglementation, qui modifient les conditions de la prise en charge par la CNAM, et conduisent à des évolutions en trompe l'œil. Se référant aux soins (au-delà du seul dispositif ALD), en 2017, la CNAM estime que 60% des dépenses de santé de l'Assurance maladie sont liées à la prise en charge des 20 millions de personnes (35% de la population) souffrant de MNT, ce qui représente 84 milliards d'€ (59). Plus spécifiquement, les cancers représentent le deuxième poste de dépenses en 2019. Ceci s'explique par une évolution modérée des effectifs (+0,8% sur la période 2012-2015) en même temps qu'une croissance forte de la dépense moyenne par patient (+ 3,1%) due à l'augmentation considérable du coût des traitements (60).

Plusieurs paramètres contribuent à la croissance des dépenses de santé liées aux MNT, comme l'évolution de leur prévalence pour une même tranche d'âge, le développement de nouveaux traitements parfois onéreux et l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risque.

## **1.4. Principaux facteurs de risques des maladies non transmissibles**

Les MNT résultent de l'interaction entre des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, génétique), et des facteurs de risque modifiables comportementaux (alimentation, sédentarité, tabagisme, etc.), environnementaux (pollution atmosphérique, terrestre, sonore) ainsi que des déterminants de santé socio-économiques, culturels et politiques (61–63). Dans ce manuscrit, seuls les facteurs de risque modifiables environnementaux et comportementaux seront développés car une action à court terme va permettre de les réduire.

### **1.4.1. Facteurs de risque environnementaux**

Les facteurs de risques environnementaux pour la santé correspondent à une pluralité d'interactions entre facteurs interdépendants que sont la pollution atmosphérique, la pollution des sols et de l'eau, et les nuisances sonores (64). Ces facteurs peuvent déclencher ou aggraver les MNT. Ainsi, 23% de la mortalité mondiale, soit 12,6 millions de décès par an, sont liée à des facteurs environnementaux (65,66).

- Pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique résulte de la présence de gaz et de particules indésirables en suspension dans l'air (intérieur ou extérieur) dont les niveaux de concentration varient en fonction des

émissions et des conditions météorologiques, et qui sont nuisibles pour la santé et l'environnement (67,68). La pollution de l'air est un facteur de risque des MNT (69–74). Les particules fines (d'un diamètre inférieur à 2,5µg, ou PM 2,5), le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre, les oxydes d'azote, l'ozone, le benzène, les hydrocarbures et les métaux lourds sont à l'origine de 7 millions de décès prématurés dans le monde (75). Aujourd'hui, l'OMS affirme que 99% de la population urbaine ne respire pas un air sain (76).

À l'échelle mondiale, la pollution atmosphérique est responsable de près de 20% des décès dus à des MCV (71). Selon l'OMS, elle est impliquée dans 34% des AVC et 26% des cardiopathies ischémiques (75). En effet, la pollution atmosphérique entraîne une réduction de la variabilité du rythme cardiaque, une augmentation de la pression artérielle et de la coagulabilité sanguine et une progression de l'athérosclérose conduisant au développement de maladies coronariennes (infarctus du myocarde) et d'AVC (75).

La pollution de l'air a été classée en 2013 comme cancérigène pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (77). En France, elle est la principale cause de décès par cancer (28%), soit 31 000 morts par an (en augmentation chez la femme) (78). Elle représente un facteur de risque pour les cancers du poumon, du sein, les cancers de l'œsophage et les leucémies (72,79,80). En effet, l'exposition régulière aux particules fines (pots d'échappement), dans un milieu professionnel (mineurs, routiers, cheminots) entraîne une augmentation du risque de mortalité par cancer du poumon, même à de faibles niveaux d'exposition, le risque de mortalité augmentant de façon linéaire avec les années de travail (81–83). Mais aussi, un risque accru de cancer du col de l'utérus (84), de la vessie (84,85), de l'ovaire (84), du système gastrique (86), et du rein (87) a également été trouvé en relation avec l'exposition régulière aux particules de diesel.

Au niveau respiratoire, la pollution atmosphérique est un facteur de risque de BPCO, d'asthme, d'infections respiratoires inférieures, et dans certains cas à un cancer du poumon. Au niveau mondial, selon l'OMS, la pollution atmosphérique était responsable en 2016 de 8% à des BPCO, 18% à des infections aiguës des voies respiratoires inférieures, et 6% à des cancers du poumon (88). Elle entraîne une réduction de la capacité respiratoire, une augmentation de la réactivité bronchique voir une croissance cellulaire anormale (73).

La pollution de l'air est également un facteur de risque du diabète de type 2. L'exposition prolongée aux particules fines réduit la sensibilité des tissus à l'insuline, favorisant le développement d'un diabète de type 2. Dans une étude longitudinale, 9620 personnes, âgées de 25 à 74 ans, ont été suivies entre 1999 et 2014 (89). Les résultats des analyses ont révélé que des taux élevés de particules fines, d'oxyde d'azote et dans une moindre mesure d'ozone étaient associés à une augmentation des taux sanguins d'insuline et des indices de sécrétion d'insuline et de résistance à l'insuline, deux mécanismes connus pour être impliqués dans le développement du diabète de type 2. En revanche, aucune association n'a été mise en évidence entre les taux de particules fines et la glycémie à jeun (89).

La pollution atmosphérique est donc un facteur de risque modifiable essentiel des MNT. La réduction de l'exposition à ce facteur de risque diminue directement le risque de développer une MNT.

Par exemple, le contrôle des émissions diesel à Tokyo a conduit à une réduction de 6% de la mortalité toutes causes confondues, de 22% de la mortalité respiratoire et de 5% de la mortalité par cancer du poumon (90). D'autre part, le projet européen APHEKOM (*Improving Knowledge and Communication for decision Making on Air Pollution and Health in Europe*) a montré, dans 25 villes européennes, que si les niveaux moyens annuels de PM<sub>2,5</sub> étaient ramenés au seuil de 10 µg/m<sup>3</sup> (valeur guide préconisée par l'OMS), le gain d'espérance de vie à l'âge de 30 ans pourrait atteindre 22 mois (91).

- Pollution terrestre

La pollution terrestre fait référence à la concentration importante de substances toxiques dans les sols, quel que soit leur type. Généralement imputée aux activités humaines, cette concentration anormale peut être liée à l'utilisation d'engrais et de pesticides par l'agriculture, au passage d'engins lourds, aux rejets accidentels des industries ou à la multiplication des surfaces bétonnées. Certains métaux lourds (arsenic (92–94), plomb (95), cadmium (96), mercure (96) et cuivre (96)) présents dans les sols pollués sont des facteurs bien identifiés de risque de développement de MNT (95,97). Ces métaux sont considérés comme des toxiques systémiques connus pour induire des dommages à de multiples organes, même à de faibles niveaux d'exposition. Leur toxicité dépend de plusieurs facteurs, dont la dose, la voie d'exposition et l'espèce chimique, mais aussi des facteurs liés à l'individu (âge, sexe, génétique et état nutritionnel). En France, 230 000 sites sont pollués et parmi eux, 6500 sites et sols pollués liés au passé industriel sont recensés et font l'objet de mesures de surveillance (98).

La pollution terrestre augmente le risque de MCV. Les preuves du rôle des métaux lourds dans le développement de MCV n'ont cessé de croître au cours des deux dernières décennies (92,95,99–101). En 2018, une revue systématique de littérature révèle que le risque de MCV augmentent de 30% suite à une forte exposition d'arsenic, de 43% suite à une forte exposition au plomb, de 33% suite à une forte exposition au Cadmium et de 81% suite à une forte exposition au cuivre (95). Le mercure semble aussi être un facteur de risque cardiovasculaire mais les preuves sont encore insuffisantes et des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer (102,103).

La pollution d'origine terrestre est aussi à l'origine de développement de cancers dont les cancers de la thyroïde (104), de la prostate (93), de l'estomac (94,105), gastro-intestinaux (106), du pancréas (94), du poumon (94) et du cerveau (94). Les métaux lourds présents dans les sols pollués sont des perturbateurs endocriniens et sont ainsi à l'origine de l'apparition de cancer. Parmi les métaux lourds, le manganèse augmente le risque de développer un cancer de la thyroïde (104), l'arsenic augmente le risque de cancer de la prostate (93) alors que le cadmium augmente le risque de cancer du sein (107). Le cobalt semble aussi être un facteur de risque pour les cancers, mais le niveau de preuve reste encore faible (108).

Le lien entre la pollution terrestre et le risque de maladies respiratoires ou de diabète n'est à ce jour pas prouvé scientifiquement.

La pollution terrestre *via* l'ingestion (terre, végétaux, eau), le contact (voie cutanée) ou l'inhalation (poussières émises par les sols pollués ou volatilisation éventuelle du polluant à partir du

sol) est donc un facteur de risque de MNT. Cependant le lien de causalité entre la pollution du site et les MNT est difficile à établir car l'exposition des populations aux polluants présents dans les sols est difficile à estimer et le passage des polluants du sol dans l'organisme humain est mal connu. Le passage au travers de la barrière digestive et ou capillaire se faisant par diffusion passive (109,110), la quantité de substance toxique présente dans le sang est inférieure à celle ingérée. Les taux d'absorption sont difficiles à mesurer. Aujourd'hui, cette exposition est estimée de plus en plus souvent par la mesure de biomarqueurs, principalement le polluant lui-même ou ses métabolites dans le sang ou dans les urines (98).

- Pollution sonore

La pollution sonore s'applique aux effets provoqués par des phénomènes acoustiques (ou bruits) ayant des conséquences sur la santé des personnes, de la gêne momentanée à des troubles plus graves (111,112). Parfois sous-estimées, les conséquences de la pollution sonore sur la santé ne se limitent pas à une simple fatigue ou une gêne momentanée. Selon une étude publiée par l'OMS en 2011, en Europe Occidentale, chaque année, les nuisances sonores sont à l'origine d'une perte en années de vie estimée à près de 1 700 000, dont 61 000 années en raison de MCV (113). Au niveau européen, en 2020, l'agence européenne pour l'environnement publie un rapport sur la pollution sonore qui indique que le bruit ambiant, et en particulier le bruit lié au trafic routier, demeure un problème environnemental majeur qui affecte la santé et le bien-être de millions de personnes en Europe. En effet, 20% de la population européenne (soit plus de 100 millions de personnes en Europe) sont exposés à des niveaux de bruit de longue durée qui sont préjudiciables à leur santé (114).

La pollution sonore est un facteur de risque des MCV (115–117). Le bruit provoque un stress caractérisé par des niveaux accrus d'hormones de stress telles que le cortisol et les catécholamines. Le stress chronique peut à son tour entraîner un certain nombre d'adaptations physiopathologiques, telles qu'une augmentation de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, une augmentation des lipides sanguins (cholestérol, triglycérides, acides gras libres, phosphatides) et des glucides (glucose) ainsi que de l'activation de la coagulation sanguine. Cela peut finalement se manifester par des MCV telles que l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes et les AVC (116). L'Agence européenne pour l'environnement estime que le bruit excessif (> 65 décibels (dB)) est à l'origine de 48 000 nouveaux cas de maladies ischémiques par an sur le territoire européen (114), ainsi que plus de 900 000 cas d'hypertension (116).

La pollution sonore est un facteur de développement de certains cancers (118–120). En effet, l'exposition au bruit peut entraîner un stress oxydatif (121) expliquant l'effet du bruit sur le risque de cancer. Actuellement, trois études ont abordé la relation entre le bruit et le cancer (119,122,123). L'exposition au bruit du trafic routier et ferroviaire a montré une association significative avec le risque de cancer du sein (119). Ces résultats ont ensuite été partiellement corroborés par une vaste étude allemande qui a trouvé une association entre le bruit des avions et un risque plus élevé de cancer du sein, bien qu'aucune association n'ait été trouvée pour le bruit des routes et des chemins de fer (124). Dans une cohorte danoise (30 000 femmes et 27 000 hommes), une association a été observée entre



le bruit de la circulation routière et le cancer colorectal (123) mais pas entre l'exposition au bruit et le cancer de la prostate (122).

Le lien entre la pollution sonore et le risque de maladies respiratoires ou de diabète n'a que peu été étudié et des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si un lien existe. Seule l'étude QUIET a démontré que pour chaque augmentation de 10 dB du niveau sonore du trafic routier, le risque de diabète augmente d'environ 11% (125).

En plus de la pollution atmosphérique, terrestre et sonore, il y a d'autres facteurs de risque environnementaux tels que les radiations (ondes électromagnétiques (126) et rayonnements UV (127), qui augmentent le risque de cancer (leucémie et cancers du poumon, du sein et de la thyroïde). Mais la relation avec d'autres MNT telles que les MCV, les maladies respiratoires et le diabète n'est pas assez documentée dans la littérature. Les conséquences des expositions sont susceptibles d'avoir des effets plus importants à certaines périodes de la vie (vie prénatale, petite enfance, puberté) et ont la possibilité d'effets multigénérationnels (effets sur la première génération) voire transgénérationnels (effets persistants sur la deuxième génération et la suivante)(128).

#### **1.4.2. Facteurs de risque comportementaux**

Les facteurs de risque comportementaux sont liés à un mode de vie ou une habitude et concernent l'alimentation, le tabac, l'alcool et l'activité physique (13,62,129). Chaque année, au niveau mondial, 4,1 millions de décès sont liés à une mauvaise alimentation avec une consommation excessive de sel/sodium; 7,2 millions de décès sont liés au tabac, dont l'exposition passive; 3,3 millions de décès sont imputables à l'alcool et 1,6 million de décès sont liés à une activité physique insuffisante (13,129).

- La nutrition

La nutrition et la santé sont fortement liées. Aujourd'hui, le monde est confronté à une double charge de malnutrition, comprenant à la fois la sous-alimentation et la suralimentation. Ces deux formes de malnutrition constituent un défi majeur pour la santé humaine (130). Une mauvaise alimentation, avec une surconsommation de sel, de sucre ou de viande et des apports insuffisants en céréales complètes et en fruits, était responsable d'un décès sur cinq dans le monde en 2017, soit 11 millions (131). Les déséquilibres alimentaires sont des facteurs de risque de développement et d'aggravation des pathologies telles que les MCV, les cancers, les maladies respiratoires et le diabète (131–133).

Les déséquilibres nutritionnels peuvent être quantitatifs. Les excès impactent très négativement la santé. Trop calorique, trop riche en graisses, en sucre ou en sel, l'alimentation favorise le développement de l'obésité et augmente les risques de diabète de type 2, de cancers, d'hypercholestérolémie, d'athérosclérose et d'autres MCV (134). L'obésité (qui touche 15% de la population en France) est à la fois une MNT (troubles musculosquelettiques) et un important facteur

de risque de MNT telles que les MCV, les diabètes et certains cancers (135). L'OMS impute environ 4,1 millions de décès par an à une consommation excessive de sel/sodium (13).

La nutrition sur le plan qualitatif est tout aussi important. En effet, un manque de diversité alimentaire peut entraîner des situations de carences alimentaires et causer voire aggraver certaines MNT. L'une des plus répandues est la carence martiale, conduisant à une anémie, définie comme un taux d'hémoglobine sanguin inférieur à 13 g/dL chez l'homme ou 12 g/dL chez la femme (10,5 g/dL chez la femme enceinte) (136). L'anémie par carence en fer est d'ailleurs la première cause mondiale d'anémie chez l'adulte (137). L'anémie expose à un plus grand risque d'infections, de décompensations aiguës d'insuffisances cardiaques, de coronaropathies ou de BPCO (136).

Ainsi, la nutrition est une composante essentielle de notre vie quotidienne et représente une pierre angulaire fondamentale de la prévention des MNT (133,138). Les régimes méditerranéen, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, végétarien et Okinawa qui correspondent à un apport faible en sucres, riche en fibres et avec un rapport élevé entre les acides gras oméga-6 et oméga-3 sont considérés comme des régimes « sains », réduisant ce risque de MCV, de diabète et de cancers. A l'inverse, le régime alimentaire occidental (*Western diet*) qui correspond à une alimentation riche en sucres, en graisses saturées, en polyols, en fibres et en graisses polyinsaturées est considéré comme un régime « malsain » et entraîne un risque accru de MCV, de cancers, de diabète et de BPCO (cf article 1).

- Hygiène orale

L'hygiène orale est essentielle pour prévenir l'apparition de MNT (139). En effet, en absence d'hygiène orale, les bactéries orales et plus particulièrement, chez l'adulte, les bactéries parodontales vont s'accumuler dans la cavité orale. Ces bactéries parodontopathogènes sont à l'origine de l'apparition des maladies parodontales (MP) et peuvent migrer par voie sanguine, respiratoire, digestive vers d'autres organes (140). L'inflammation ainsi engendrée par les bactéries parodontales augmente le risque d'apparition de MNT (140–142).

Une mauvaise hygiène orale est un facteur de risque de MCV. Une étude, analysant les données du *National Health Insurance System-National Health Screening Cohort*, a permis de montrer, après un suivi médian de 9,5 ans, que le risque de MCV était plus élevé lorsque le sujet présentait une MP ou une perte de dents (143). Le fait de se brosser les dents une fois de plus par jour était associé à un risque d'événements cardiovasculaires significativement inférieur de 9% après ajustement multivariable. Un nettoyage professionnel régulier (une fois par an ou plus) a permis de réduire le risque cardiovasculaire de 14%. Ainsi, l'amélioration des comportements d'hygiène bucco-dentaire a permis d'atténuer le risque de MCV lié aux MP, aux caries dentaires et à la perte de dents. D'autres études ont obtenues des résultats similaires et montré que le traitement des MP permettait de réduire le risque de MCV (144,145). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin de conclure à un réel effet positif de la thérapie parodontale sur la survenue ou la récurrence de MCV (146).

Une faible hygiène orale est un facteur de risque d'apparition de cancers oraux (147), de cancers du tractus gastro-intestinal (148), de cancers du poumon (149), de cancers du côlon (149) et de cancers du pancréas (149). Dans une étude cas-témoins européenne, Ahren *et al.* ont montré que les personnes ayant une mauvaise hygiène orale avaient un risque double de développer un cancer de la cavité orale et de l'oropharynx (Odds Ratio (OR) = 2,00, IC 95% : 1,21-3,31) par rapport à ceux ayant une meilleure hygiène buccale (150). Biologiquement, le lien entre une mauvaise hygiène orale et les autres MNT s'explique par le fait que les bactéries parodontales peuvent avoir un impact sur la réponse immunitaire et interagir avec les cellules humaines pour activer des voies de signalisation pouvant conduire à la carcinogenèse (151). À ce jour, deux pathobiontes microbiens clés, *Fusobacterium nucleatum* et *Porphyromonas gingivalis*, semblent jouer un rôle important dans la tumorigenèse et dans le développement d'un environnement propice au cancer. Ils contribuent tous deux aux changements moléculaires et biochimiques associés à la malignité (149).

Une mauvaise hygiène orale est un facteur de risque de maladies respiratoires telles que l'asthme (152), la BPCO (152,153), et la pneumonie (152,153). L'incidence de cette dernière peut être réduite par des mesures d'hygiène bucco-dentaire telles que la chlorhexidine et la povidone iodée chez tous les patients, tandis que le brossage des dents réduit l'incidence, la durée et la mortalité de la pneumonie chez les patients vivant en communauté ou séjournant dans les hôpitaux (152). Biologiquement, ce serait l'aspiration de certaines bactéries parodontales qui expliquerait l'augmentation du risque de maladies respiratoires. Une étude du microbiome bronchique de sujets souffrant d'asthme atopique a révélé que seuls 4 taxons, dont deux étaient des pathogènes parodontaux (*Fusobacterium* et *Porphyromonas*) étaient associés de manière unique à l'asthme (154).

La mauvaise hygiène orale est aussi un facteur de risque du diabète. Les patients atteints de diabète présentent une plaque dentaire, une perte d'insertion clinique parodontale, des poches parodontales statistiquement supérieure par rapport aux patients sains (155–160). Biologiquement, la survenue de diabète est associée avec une augmentation du nombre de bactéries parodontopathogènes dans la salive. Actuellement, les études suggèrent que *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* et *Prevotella intermedia* seraient les principales bactéries parodontopathogènes représentant un facteur de risque du diabète (161,162). Ces bactéries provoqueraient une réponse inflammatoire responsable de l'apparition des MP et du diabète (163).

- Tabac

Le tabac libère plus de 4 000 substances chimiques, dont plus de 60 sont cancérigènes (164). Il est à l'origine de MCV, de cancers, de maladies respiratoires et du diabète (164–167). Il contribue aux problèmes dentaires qui retentissent sur la qualité de la nutrition (168). Il impacte la santé du fumeur mais également celle des fumeurs passifs c'est-à-dire des personnes qui entourent le fumeur (169).

Le tabac est un facteur de risque de MCV car il contribue à l'accumulation de plaques d'athéromes dans les artères, fait augmenter le risque de caillots sanguins, réduit l'apport en oxygène dans le sang, ce qui entraîne de l'hypertension (170–172). Les fumeurs ( $\geq 25$  cigarettes/jour) ont 2 fois

plus de risque d'avoir une crise cardiaque ou un AVC (171). Une étude française démontre qu'une réduction de 10% du tabagisme permettrait d'éviter près de 6000 séjours hospitaliers dus à des MCV par an et qu'une réduction de 20% du tabagisme permettrait d'éviter plus de 25 000 hospitalisations annuelles (173).

Le tabac est un facteur de risque de nombreux cancers comme celui des poumons (174–176), de la vessie (177), de la prostate (178), de l'œsophage (168), de l'estomac (179), du pancréas (177), du sein (177,180) et du col de l'utérus (180,181). Les substances cancérigènes contenues dans la cigarette forment des ponts covalents avec l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui provoquent une accumulation de mutations dans certains gènes et conduisent au développement des cellules cancéreuses (182). Une méta-analyse a conclu que les cancers du poumon (RR = 8,96 ; IC 95% : 6,73-12,11), du larynx (RR = 6,98 ; IC 95% : 3,14-15,52) et du pharynx (RR = 6,76 ; IC 95% : 2,86-15,98) présentaient les risques relatifs les plus élevés chez les fumeurs, suivis des cancers du tube digestif supérieur (RR = 3,57 ; IC 95% : 2,63-4,84) et de la sphère buccale (RR = 3,43 ; IC 95% : 2,37-4,94). Inversement, bien que ces résultats soient sujets à controverse, plusieurs études indiquent que le tabagisme serait inversement lié au risque de cancer de la thyroïde (183–185).

Le tabac est un facteur de risque de maladies respiratoires (186) telles que l'asthme, les infections respiratoires, la bronchite chronique, la BPCO ou encore l'emphysème pulmonaire (187,188). Sur le plan clinique, le tabagisme multiplie le risque de pneumonie communautaire par trois pour une consommation de 20 cigarettes par jour (189). À l'inverse, la nicotine contenue dans le tabac pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'hypersensibilité pulmonaire (190). L'effet inhibiteur de la nicotine sur les macrophages alvéolaires pourrait être l'un des mécanismes impliqués.

Le tabac est un facteur de risque de diabète. Il favorise le développement du diabète de type 2 chez les femmes comme chez les hommes. Le tabagisme actif augmente le risque de 37% à 44% de développer un diabète de type 2 (191,192). Le risque est proportionnel au nombre de cigarettes consommées par jour. En effet, le tabac accroît le risque d'intolérance au glucose et de perte de sensibilité à l'insuline. À l'inverse, l'arrêt du tabac durant 5 à 20 ans ramène même le risque à un niveau comparable à celui des non-fumeurs (193).

Par ailleurs, la cigarette électronique, alternative à la cigarette classique, entraîne une irritation des voies respiratoires, une hypersécrétion de mucus et une réponse inflammatoire, y compris des modifications systémiques. Son utilisation est associée à une augmentation des symptômes chez les personnes souffrant d'asthme, de fibrose kystique et de maladie pulmonaire obstructive chronique. L'une des préoccupations majeures de santé publique est l'essor de l'expérimentation de la cigarette électronique chez les non-fumeurs, en particulier les enfants et les adolescents, qui entraîne une dépendance à la nicotine et augmente les chances de devenir avec le temps un fumeur conventionnel (194–196).

- Alcool

L'alcool a une forte toxicité hépatique (197–199). Au-delà d'une certaine consommation (2 verres par jour), l'alcool provoque des dommages importants sur la santé (200). En France, il s'agit de la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac (200).

L'alcool est un facteur de risque pour les MCV. Il engendre de la rigidité artérielle (201). Les artères perdent leur capacité à se dilater ou à se contracter en réaction aux fluctuations de pression sanguine, exerçant ainsi une pression indue sur le muscle cardiaque. Le risque d'AVC est augmenté (RR = 1.06 ; IC 95% : 0.91-1.23) pour une consommation supérieure à 4,5 verres par jour (202). A l'inverse, les personnes qui consomment de l'alcool de façon modérée bénéficient d'un risque amoindri pour certaines MCV. Ainsi, une consommation inférieure à 1,1 verre par jour est associée à une diminution de 14 à 25% du risque de MCV (202,203).

L'alcool est un facteur de risque majeur pour certains cancers tels que les cancers du foie (204–207), de la bouche, de l'œsophage, du colon-rectum, du poumon et du sein chez la femme (204–207). L'alcool est classé comme une molécule cancérogène avérée depuis 1988 (208). L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est transformé dans l'organisme en composés favorisant le développement de cancers (204). Pour le cancer du sein, le risque augmente dès la consommation d'un verre par jour (209). Alors que pour le cancer du foie, le risque apparaît pour une consommation supérieure à 4 verres par jour. Le lien de causalité entre alcool et cancer du poumon est difficile à mettre en évidence, car le statut tabagique interfère (210,211).

L'alcool est un facteur de risque pour les maladies respiratoires. La fonction respiratoire va être perturbée sous l'effet de l'alcool. L'asthme, la BPCO, les infections pulmonaires seront plus fréquentes (212,213). Les consommateurs d'alcool ont un taux plus faible de monoxyde d'azote dans leur haleine par rapport aux adultes qui ne boivent pas de boissons alcoolisées. En effet, le monoxyde d'azote - un gaz produit par le corps au cours de la respiration - est l'une des molécules protectrices contre certaines mauvaises bactéries, notamment celles à l'origine d'infections respiratoires (214). De plus, l'alcool diminue l'amplitude et la fréquence respiratoire (215). Il peut provoquer l'absence de réflexes et une dépression respiratoire marquée (216). A la suite de l'ingestion d'une grande quantité d'alcool en peu de temps, les fonctions respiratoires peuvent être très fortement inhibées, voire même s'arrêter et entraîner un coma et la mort (217).

L'alcool est un facteur de risque pour le diabète. Chez un sujet diabétique, l'alcool augmente les effets de l'insuline (218). Il retarde la vidange gastrique atténuant ainsi l'effet hyperglycémiant des aliments (219). Il bloque la fabrication de sucre par le foie (néoglucogenèse). L'alcool peut donc contribuer à la méconnaissance des signes d'alarme de l'hypoglycémie et à la survenue d'une hypoglycémie grave (220). Chez un sujet non diabétique, la consommation abusive d'alcool peut entraîner une inflammation du pancréas, qui va réduire sa capacité à produire de l'insuline. Les femmes consommant plus de 3,7 verres par jour et les hommes consommant plus de 4,5 verres par jour ont un risque de développer un diabète de type 2 supérieur à celui des abstinentes (221).

- Activité physique

Le manque d'activité physique et la sédentarité favorisent la survenue d'une MNT et son aggravation à tous les âges (222) : des enfants (223) aux seniors (224). La sédentarité est un facteur de risque pour les MNT tels que les MCV, les cancers, les maladies respiratoires et le diabète (222,225,226). C'est la raison pour laquelle les recommandations de l'OMS sur l'activité physique ont été récemment actualisées et se sont spécifiées en fonction de la pathologie et de la capacité physique du patient (227). En France, la Haute autorité de santé (HAS) a reconnu dès 2011 l'activité physique comme une thérapeutique non médicamenteuse validée et a développé pour les médecins prescripteurs des fiches techniques par pathologie permettant de les guider dans la prescription d'une activité physique chez les personnes atteintes d'une MNT (228).

Le manque d'activité physique est un facteur de risque de MCV (229,230). La sédentarité entraîne une atrophie de la masse musculaire, une augmentation des troubles musculo-squelettiques, une insuffisance cardiaque (231,232) et peut conduire à une péricardite (233). Le muscle cardiaque perd de sa puissance de contraction. Le cœur reçoit et renvoie moins de sang dans le corps, et fournit moins d'oxygène aux organes et aux muscles (234–236). Les personnes en position assise pendant plus de 10 heures par jour ont un risque de MCV plus grand (Risque Relatif (RR) = 1,18 ; IC 95% : 1,09 à 1,29) par rapport aux personnes en position assise pendant moins de 5 heures par jour (237). A l'inverse, la pratique d'une activité physique régulière et modérée d'endurance diminue la pression artérielle systolique (correspondant à la valeur mesurée la plus élevée) et diastolique (la valeur mesurée la plus faible). L'élimination d'un mode de vie sédentaire peut réduire les MCV de 15% à 39% et les AVC de 33% (238). Une activité physique modérée de 150 minutes par semaine réduit l'incidence de MCV de 17% (RR = 0,83 ; IC 95% : 0,77-0,89), ainsi que le risque de mortalité par MCV de 23% (RR = 0,77 ; IC 95% : 0,71-0,84) (239).

Le manque d'activité physique est un facteur de risque de cancers (240,241). Près de 3 000 nouveaux cas de cancers par an sont dus à l'insuffisance d'activité physique (242). La pratique régulière d'une activité physique contribue à réduire le risque de cancer du sein (243), du côlon (244), de la vessie (244), de l'œsophage (244). L'exercice physique contribue aussi à limiter la prise de poids, autre facteur de risque de cancers (245,246). Une activité physique de 10 heures minimum par semaine permettrait de réduire de 27% la mortalité toutes causes confondues, et de 25% la mortalité spécifique au cancer du sein (247).

Le manque d'activité physique est un facteur de risque de maladies respiratoires. Une étude ayant suivi 6 790 sujets sur 11 ans démontre que les fumeurs pratiquant une activité physique d'au moins 2 heures par semaine, quelle que soit son intensité, ont un risque réduit de développer une BPCO comparativement aux fumeurs pratiquant moins de 2 heures d'activité physique par semaine (OR = 0,77 ; IC 95% : 0,61-0,97) (248). L'activité physique permet de prévenir les complications de la BPCO. Une étude de suivi de cohorte incluant 2 386 patients atteints de BPCO pendant 20 ans, a permis de montrer que la pratique d'une activité physique de type marche ou vélo pendant au moins 2 heures par semaine entraîne une diminution des hospitalisations et de la mortalité d'origine respiratoire pouvant atteindre 40% (249). Une activité de 90 minutes (marche/course, vélo, stretching), trois fois par semaine, augmente la VO<sub>2</sub> max de 29% (250).

Le manque d'activité physique est un facteur de risque de diabète. Sur une période de 3 ans, être en position assise une heure de plus par jour augmente de 22% le risque de diabète de type 2 et de 39% du risque de syndrome métabolique (251). A l'inverse, l'activité physique augmente l'efficacité de l'insuline en améliorant la sensibilité des tissus du corps à son action. Cet effet persiste pendant plusieurs heures suivant l'activité (239,252). De plus, les muscles sollicités par l'exercice consomment du glucose (sucre) faisant ainsi baisser le taux dans le sang. Une activité physique modérée de 150 minutes par semaine réduit l'incidence de diabète de type 2 de 26% (RR = 0,74 ; IC 95% : 0,72-0,77) (239).

De manière générale, les MNT sont d'origine multifactorielle. Les facteurs de risque se combinent chez une personne au cours du temps. Les facteurs de risque modifiables tels que la pollution, l'alimentation, le tabac, l'alcool et l'activité physique sont des paramètres actionnables. La prévention de leurs complications et récives est un enjeu central. Afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation des MNT, les politiques de santé mettent en place des programmes de prévention qui impactent directement ces facteurs de risque modifiables.

## **1.5. Prévention des maladies non transmissibles**

La prévention désigne l'ensemble des actions, des attitudes et comportements qui tendent à éviter la survenue de maladies ou de traumatismes ou à maintenir et à améliorer la santé. Appliquée aux MNT, la prévention consiste à éviter leur apparition, développement ou aggravation, en agissant sur les facteurs de risques modifiables (6,13,253,254). Elle intervient à trois niveaux en fonction du stade de la maladie. La prévention primaire (255) agit en amont de la maladie (ex : vaccination et action sur les facteurs de risque), la prévention secondaire agit à un stade précoce de la maladie (dépistage), et la prévention tertiaire agit sur les complications et les risques de récive (256,257). Certains programmes de prévention ciblent les facteurs de risques environnementaux qui sont difficilement actionnables individuellement, mais constituent des leviers d'action pour promouvoir la santé *via* des politiques publiques adaptées. D'autres programmes de prévention se focalisent essentiellement sur les facteurs de risque comportementaux individuels, tels que l'alimentation, le tabac, l'alcool et l'activité physique, sur lesquels l'individu peut agir directement.

### **1.5.1. Prévention primaire**

La prévention primaire est définie par l'OMS comme toute action destinée à diminuer l'incidence d'une maladie, donc à réduire l'apparition des nouveaux cas dans une population saine, par la diminution des causes directes et des facteurs de risque (255,257). Il s'agit alors de mesures interventionnistes, sur une population non malade, visant à éviter l'apparition de maladies. Les mesures de prévention primaire concernent la lutte contre les facteurs de risque environnementaux (pollution atmosphérique, terrestre et sonore) et comportementaux (alimentation, hygiène orale, tabac, alcool et activité physique) (258).

- Actions de prévention primaire visant à réduire la pollution atmosphérique

Les efforts des pouvoirs publics pour réduire la pollution de l'air constituent l'une des interventions médicales les plus efficaces des 30 dernières années (259–261). Au niveau européen, les directives (2004/107 et 2008/50/CE) fixent les normes sanitaires à respecter. La directive 2016/2284 du 16 décembre 2016 fixe des objectifs de réduction des émissions de polluants par rapport aux émissions de 2005 pour les horizons 2020 et 2030, en intégrant les objectifs du Protocole de Göteborg. En France, la loi n°96-1236 dite « Laure », reconnaît à chacun le droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé et le code de l'environnement prévoit une surveillance de la qualité de l'air sur l'ensemble du territoire (262). Les plans de protection de l'atmosphère définissent les objectifs et les mesures, permettant de ramener, à l'intérieur des agglomérations de plus de 250 000 habitants et des zones où les valeurs limites réglementaires sont dépassées ou risquent de l'être, les concentrations en polluants atmosphériques à un niveau inférieur aux valeurs limites réglementaires (263). Ces plans proposent des aménagements du territoire et font la promotion des transports plus respectueux de l'environnement (264,265). L'objectif principal est de réduire les émissions de gaz à effets de serre (266). De plus, la réduction des risques repose sur les changements de comportement concernant la mobilité ou le chauffage, et l'adoption de gestes simples destinés à améliorer la qualité de l'air (77,261,267). Par exemple, une étude américaine démontre que la mise en place d'un purificateur d'air permet d'éviter 700 (0,014%) décès prématurés par an, 940 (0,02%) visites à l'hôpital et aux urgences et 130 000 (2,6%) crises d'asthme (268,269). La pollution atmosphérique étant un facteur de risque global, il faut agir en permanence et non uniquement en cas de pic de pollution (269,270).

- Actions de prévention primaire visant à réduire la pollution terrestre

L'agriculture et l'industrialisation contribuent aux pollutions terrestres. L'agriculture peut entraîner l'émission d'oxydes d'azote, de composés organiques, de pesticides et d'ammoniac, notamment liées aux déjections animales. Les moyens d'y remédier constituent un sujet émergent en matière de législation tant française qu'européenne (262,271,272). En Italie, en 2019, la consommation de produits d'élevage, qui tient compte des balances commerciales, a généré 41,2 mégatonnes d'équivalent CO<sub>2</sub>, dont 92% proviennent du bétail (273). Pour diminuer ces émissions, le programme mis en place vise à réduire la consommation de viande de 20% d'ici 2025 (273). Concernant l'agriculture céréalière, les programmes de prévention se déclinent en politique d'agriculture verte (minimiser les apports extérieurs et diversifier les cultures), la conservation des forêts, l'élimination efficace des déchets incluant le recyclage et l'utilisation de produits biodégradables (262,271,272).

- Actions de prévention primaire visant à réduire la pollution sonore

Pour se protéger contre le bruit, plusieurs solutions existent dont le port d'un casque isolant ou de bouchons d'oreilles, le fait de s'éloigner des enceintes ou de la source sonore ou de faire des pauses régulières au calme. Une protection contre le bruit est indispensable en particulier pour les individus sensibles que sont les jeunes enfants, les bébés et les femmes enceintes (222,274). Deux années et demie de vie en bonne santé sont perdues chaque année pour 1 000 travailleurs américains exposés au bruit (275). L'importance de l'utilisation de dispositifs de protection auditive individuelle a



été confirmée par d'autres études plus récentes (276,277). Néanmoins, une revue Cochrane met en avant une perte auditive de 4,2 dB chez un travailleur exposé pendant 5 ans à 85 dB, et ce malgré le port de casque et de bouchons d'oreilles (278). Des moyens de prévention pharmacologique sont en cours d'étude et n'ont pas à ce jour démontré d'efficacité en vie réelle (279).

- Actions de prévention primaire ciblant l'alimentation

Les campagnes scolaires ou périscolaires visent à donner de bonnes habitudes alimentaires afin d'éviter l'obésité et l'apparition de MNT (280). Certains pays, comme l'Australie, ont instauré une politique d'éducation nutritionnelle du consommateur associée à une réduction des prix de 20% pour les fruits, les légumes et certaines boissons étiquetées comme « saines » (281). En France, le Programme National Nutrition Santé a pour but de proposer des stratégies de lutte contre la mauvaise nutrition et l'inactivité physique (282). Datant de 2001, il a été renouvelé 4 fois, la dernière version datant de 2019 pour une durée de 5 ans. Ce programme de prévention se focalise sur l'individu dans sa singularité, mais aussi dans son contexte familial, social et territorial. Ainsi, il propose un ensemble de 5 grands axes : (i) améliorer l'environnement alimentaire et physique pour tous (slogans tels que « manger 5 fruits et légumes par jour », ou implémentation du Nutri-Score), (ii) encourager les comportements favorables à la santé, (iii) favoriser une meilleure prise en charge des maladies métaboliques ou de la dénutrition chez les personnes âgées, (iv) coordonner et homogénéiser ces actions au niveau territorial avec une facilitation des initiatives locales ainsi que plus de moyens pour la recherche dans le domaine de la nutrition, (v) développer la recherche, l'expertise et la surveillance en appui de la politique nutritionnelle (282). En avril 2022, une étude brésilienne a évalué l'impact des interventions d'éducation alimentaire et nutritionnelle basées sur la méthode intuitive proposée par Johaan Henrich Pestalozzi, sur les pratiques alimentaires de 245 enfants âgés de 5 à 14 ans (283). Chez les sujets ayant reçu des interventions d'éducation, la consommation moyenne d'aliments ultra-transformés a été réduite de 3,56 à 1,50 portions ( $P < 0,001$ ) (283).

- Actions de prévention primaire ciblant le tabac et l'alcool

Historiquement, la loi Veil du 9 Juillet 1976 a été le premier texte de loi à lutter contre le tabagisme en dénonçant ses effets sur la santé. Mais c'est la loi Evin, datant de 10 janvier 1991 relative à la lutte contre l'alcoolisme et le tabagisme, mise en application au 1<sup>er</sup> janvier 2008, qui a profondément modifié les habitudes des Français (284). Les mesures mises en place étaient les suivantes : la hausse du prix du tabac progressif, le remboursement des substituts nicotiques à 65%, l'interdiction de la publicité pour le tabac et l'alcool dans les espaces publics ou à la télévision, ainsi qu'une interdiction de fumer dans les lieux publics ou dans les espaces privés de travail fermés. Au niveau mondial, 60 pays sont maintenant en passe d'atteindre la cible d'une réduction de 30% de la consommation de tabac entre 2010 et 2025 ; il y a deux ans, seuls 32 pays étaient sur la bonne voie. Des millions de vies ont été sauvées grâce aux politiques de lutte antitabac et alcool (285,286).

- Actions de prévention primaire ciblant l'activité physique

La pratique d'activités physiques ou sportives contribue au maintien de la santé chez le sujet sain (222,225,287,288). En France, la Stratégie Nationale Sports Santé a pour objectif que le plus grand nombre de personnes intègre la pratique d'une activité physique et sportive à son quotidien (289). L'OMS recommande un minimum de 150 minutes d'activité physique hebdomadaire modérée (soit 30 min par jour, cinq jours par semaine) ou de 75 min d'activité physique intense (25 min trois jours par semaine) (287,288). Chez les enfants et les adolescents, une moyenne de 60 min par jour d'activité physique procure des bienfaits pour la santé (288). Pourtant, un adulte sur quatre (27,5%) (290) et plus des trois quarts des adolescents (81%) (291) ne respectent pas les recommandations relatives à l'exercice physique indiqué par l'OMS.

- Autres actions de prévention primaire

La vaccination peut aussi être un autre moyen de prévention primaire (292–294). Ainsi, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) prévient jusqu'à 90% des infections HPV à l'origine de cancers (295). La vaccination anti-pneumococcique prévient les pneumonies à pneumocoques et les BPCO (296).

D'autre part, la prévention primale est aussi une composante essentielle de la prévention primaire. Elle regroupe l'ensemble des mesures visant à favoriser le déroulement physiologique de la gestation et le bien-être du fœtus et du nouveau-né. En effet, il a été rapporté une corrélation entre la susceptibilité aux MNT et les conditions de la grossesse, à la fois pour la mère, mais aussi pour l'enfant à naître (297–299).

La prévention primaire est donc un élément essentiel de la santé publique. En agissant en amont de l'apparition de la maladie, cette prévention empêche son apparition. Elle utilise l'éducation pour la santé, la promotion de la santé et l'information auprès de la population. Cependant, la prévention primaire n'est pas toujours suffisante pour empêcher l'apparition des MNT et doit être complétée par des actions de prévention secondaire en cas de survenue de MNT.

### **1.5.2. Prévention secondaire**

La prévention secondaire agit à un stade précoce de la maladie (dépistage par exemple) et consiste à éviter le développement ou l'aggravation d'une MNT (256,257). Ainsi, les programmes de prévention secondaire ont pour objectif de dépister et d'agir au tout début de l'apparition de la pathologie afin de s'opposer à son évolution, ou encore pour réduire les facteurs de risque (258).

Les programmes de préventions primaires décrits précédemment et qui ont pour but de lutter contre les facteurs de risque s'appliquent aussi dans le cadre de la prévention secondaire (300,301). Ainsi, la lutte contre la pollution atmosphérique et plus particulièrement contre l'exposition aux particules fines permet de réduire le risque de récurrence de cancer du poumon ou de l'œsophage (69,81,82,269) mais aussi le risque de BPCO (67,73). Concernant la pollution terrestre, le diagnostic de

la pollution des sols permet de cartographier les pollutions, mais aussi de trouver des solutions pour faire cesser les sources polluantes et ainsi lutter contre les MNT (267,302). Les stratégies de prévention secondaire pour lutter contre la pollution sonore, réduisent les effets de la perte auditive neurosensorielle irréversible (303,304). Les mesures de prévention de la perte auditive professionnelle consistent à utiliser plus fréquemment les bouchons d'oreille, et éliminer les facteurs de risque (112,278,304,305). Concernant l'alimentation, l'étude *Lyon Diet Heart* démontre que les patients adhérant au régime méditerranéen après un infarctus du myocarde durant 45 mois en moyenne, ont un risque diminué de 72% d'infarctus du myocarde ( $p = 0,0001$ ), et de 65% ( $p = 0,01$ ) de décès cardiaque (306). En effet, le régime méditerranéen est utilisé dans les programmes de prévention secondaire pour les MCV (300,307), les cancers (308), les maladies respiratoires (309) et le diabète (310). Concernant le tabac et l'alcool, des mesures permettent de détecter de façon précoce la consommation abusive, de proposer une intervention brève chez les consommateurs à risque, et d'assurer un accompagnement de manière durable afin de favoriser la réduction ou l'arrêt de ces consommations (198,285,286). Concernant l'activité physique adaptée, elle fait partie des traitements non médicamenteux des MCV depuis 2011, qui peut faire l'objet d'une prescription par un PDS (228).

En complément de la lutte contre les facteurs de risque modifiables, les actions de prévention secondaire utilisent aussi le dépistage de la maladie ou bien encore l'utilisation de médicaments (256).

Le dépistage de MCV est possible grâce au recueil de données telles que la taille et le périmètre abdominal du patient, le poids, la tension ainsi que la glycémie capillaire (311). Un électrocardiogramme d'effort peut compléter ces données (312). Un bilan biologique à partir d'une prise de sang est ensuite nécessaire pour mesurer le taux de sucre à jeun, les graisses du sang (cholestérol, lipoprotéines de haute densité/lipoprotéines de faible densité, triglycérides) (313). Certaines actions de prévention secondaire ciblant les MNT sont médicamenteuses. Cela consiste par exemple à introduire un anti-diabétique oral ou un anti-hypertenseur avec comme objectif une baisse de certains paramètres biologiques sous le seuil à risque (hémoglobine glyquée HbA1c pour le diabète, pressions systoliques et diastoliques pour l'hypertension artérielle)(314).

Le dépistage de cancers est possible grâce à deux moyens (315,316) : (i) le dépistage, c'est-à-dire la réalisation d'examen de détection ou de surveillance alors qu'on se sent en bonne santé ; (ii) le diagnostic précoce, c'est-à-dire l'identification de signes cliniques d'alerte dès leur apparition. Ainsi, pour le dépistage du cancer du sein, la mammographie permet de découvrir des anomalies qui ne sont encore ni visibles, ni palpables (317,318). En France, les femmes de 50 à 74 ans sont invitées, tous les deux ans, à un dépistage du cancer du sein par une mammographie et examen clinique (319). Dans certains cas, le dépistage peut permettre de détecter une lésion dite « précancéreuse » et d'agir préventivement pour éviter son évolution vers un cancer. On peut ainsi détecter des lésions précancéreuses pour le cancer du col de l'utérus (320) et le cancer colorectal (321). Depuis 2018, les femmes de 25 à 65 ans sont invitées à réaliser un dépistage du cancer du col de l'utérus en réalisant un examen cytologique (frottis) à 1 an d'intervalle puis 3 ans plus tard si le résultat des deux premiers est normal ; ou tous les 5 ans chez les femmes entre 30 et 65 ans (322). Concernant le cancer colorectal, les hommes et les femmes de 50 à 74 ans sont invités, tous les deux ans, à réaliser à domicile un test de recherche de sang dans les selles. Lorsqu'une anomalie est décelée, des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou non la suspicion de cancer (323). Par ailleurs, des examens

spécifiques peuvent être prescrits en cas de facteurs de risque particuliers. On est alors dans une démarche de surveillance spécifique (324–327). L'autre moyen d'agir pour permettre un diagnostic précoce de cancer est la détection précoce, en présence de symptômes ou de signes d'alerte. Ainsi, les cancers de la peau ne peuvent pas être « dépistés » au sens strict puisqu'on ne peut pas les identifier avant l'apparition de symptômes. Il est cependant possible de les détecter précocement, grâce à un examen régulier de l'ensemble de la peau, mené par un dermatologue (328,329).

Le dépistage de maladies respiratoires est possible grâce à un examen clinique, un entretien approfondi et l'observation de paramètres évoquant une atteinte des voies respiratoires et aériennes tels que des éternuements, de la toux, de la dyspnée, des effets systémiques (perte de poids, dépression, prostration, faiblesse) (330,331). Pour diagnostiquer une insuffisance respiratoire, deux examens sont indispensables : la mesure des gaz du sang artériel (ou gazométrie) et l'exploration fonctionnelle respiratoire. Ils peuvent être complétés par des examens d'imagerie pulmonaire (radio standard et scanner) et un bilan cardiologique complet (échographie cardiaque et électrocardiogramme) (332,333). Concernant la BPCO, la spirométrie est la méthode de détection la plus fiable (334–336). Ce test met en évidence un trouble ventilatoire obstructif persistant (au moins partiellement) après l'administration d'un bronchodilatateur. La spirométrie peut être complétée par une pléthysmographie (permet de mesurer l'ensemble des volumes pulmonaires, y compris le volume résiduel) pour évaluer la gravité de la BPCO qui met en évidence l'atteinte des petites bronches (337). La radiographie pulmonaire ne permet pas le diagnostic de BPCO. Elle est demandée pour rechercher une distension du thorax, la présence de lésions broncho-pulmonaires évoquant une anomalie cardiaque, pulmonaire (emphysème) ou pleurale ou également un cancer bronchopulmonaire (334,338,339).

Le dépistage du diabète est possible grâce à un examen biologique. Le test de dépistage recommandé est la mesure de la glycémie veineuse à jeun (340,341). En France, le diagnostic est confirmé lorsqu'une seule glycémie est supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L), qu'il y ait ou non des symptômes de diabète associés. Lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) et inférieure à 2 g/L (11,1 mmol/L), la confirmation diagnostique du diabète de type 2 est faite par un second test de glycémie veineuse à jeun. Le diagnostic est confirmé en cas de glycémie à nouveau supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L). Lorsque la glycémie est comprise entre 1,10 g/L et 1,25 g/L (6,0 et 6,8 mmol/L), le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun (prédiabète) est posé (340,341). L'objectif est d'éviter les complications liées au diabète telles que les microangiopathies (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macro-angiopathies (maladie coronarienne, vasculo-cérébrale et artériopathie périphérique). Ce test permet aussi de rechercher les comorbidités pouvant aggraver le pronostic. Aux Etats-Unis, un taux de glucose plasmatique supérieure ou égale à 200 mg/dL avec des symptômes typiques d'hyperglycémie indique probablement un diabète. Des tests supplémentaires pour déterminer l'étiologie du diabète ne sont pas systématiquement recommandés (342,343).

Lorsque la prévention secondaire *via* la lutte contre les facteurs de risque et le dépistage n'a pas suffi à éviter le développement de la maladie alors la prévention tertiaire intervient.

### 1.5.3. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire consiste à éviter la récurrence d'une maladie, en corrigeant les facteurs de risque identifiés et en agissant sur la maladie constituée (256). Elle intervient après la survenue de la maladie et tend à réduire les complications et les risques de rechute (257). Les programmes de prévention tertiaire s'orientent principalement sur l'éducation thérapeutique et un suivi très précis du traitement (344).

- Prévention tertiaire des maladies cardiovasculaires

La mise en place d'un régime alimentaire contrôlé permet d'éviter les récurrences de MCV (344). D'autre part, l'arrêt de la consommation de tabac et d'alcool est nécessaire afin de réduire l'exposition aux facteurs de risque (198,285,286). Le taux de mortalité à 5 ans augmente (31% vs 14%,  $p < 0,05$ ) chez les patients ayant subi une angiographie, et continuant la consommation de tabac (345,346). De plus, un programme de réadaptation cardiaque fondé sur l'activité physique induit une baisse de 30% de la mortalité d'origine cardiovasculaire et une diminution de 31% du risque de ré-hospitalisation (347). Un programme de réhabilitation cardiaque de 6 mois permet une augmentation significative du pic de  $VO_2$  chez les patients ( $14,95 \pm 5,74$  mL/kg/min contre  $12,13 \pm 3,94$  mL/kg/min,  $p = 0,034$ ) et une réduction du pic de pression artérielle systolique ( $154,94 \pm 18,11$  mmHg,  $164,76 \pm 23,55$  mmHg,  $p = 0,040$ ) (345). L'exercice régulier diminue l'activité sympathique, améliore le système nerveux parasympathique et module la fonction baroréflexe artérielle, entraînant une baisse de la pression artérielle à l'exercice et au repos et une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (345). De plus, 36 mois après un événement cardiovasculaire, il a été observé que 62% des patients modifient leur activité pour atteindre des niveaux d'activité physique adéquats et les maintiennent dans le temps (profil vertueux) (348).

- Prévention tertiaire des cancers

L'adoption de comportements alimentaires sains et adaptés est un élément important de la prévention tertiaire des cancers. Par exemple, dans le cas des cancers colorectaux, les patients qui modifient leurs habitudes alimentaires en adoptant un régime méditerranéen peuvent réduire jusqu'à 40% la mortalité spécifique au cancer et la mortalité globale et améliorer considérablement leur qualité de vie dès la chimiothérapie (349). La mise en place d'un régime faible en calorie permet de réduire le risque de récurrence de cancer du sein (350). De plus, la pratique d'une activité physique après le diagnostic de cancer est associée à des réductions de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité spécifique et des récurrences du cancer, avec des relations effet-dose, pour les cancers du sein, colorectaux et de la prostate non métastatiques (222,287,351). Le risque de décès par cancer du sein ou de récurrence d'un cancer du sein est diminué de 20 à 50% chez les femmes qui marchent 3 à 5 heures par semaine par rapport à celles qui marchent moins de 3 heures par semaine (352). Ces résultats ont été confirmés par l'étude *Women's Healthy Eating and Living Study* qui rapporte un risque relatif de rechute réduit à 0,56 pour les femmes qui marchent 30 minutes par jour 6 fois par semaine (353). Une autre étude portant sur la cohorte des infirmières de la *Nurses' Health Study* et qui a suivi pendant 9,6 ans en moyenne 573 femmes dont un cancer du côlon a été diagnostiqué (stade I, II ou III) (354) a

permis de conclure que la mortalité à 5 ans est diminuée de 61% dans le groupe ayant une activité physique correspondant à 18 *Metabolic Equivalent of Task* (METs)/h/semaine (RR = 0,39) par rapport à celui ayant une activité physique inférieure à 3 METs/h/semaine (RR = 1). Des résultats similaires ont été observés dans une étude analysant la base de données *Korean National Health Insurance Service* (355). L'arrêt du tabac est aussi un élément de la prévention tertiaire car chez les patients atteints de cancer, le tabac entraîne une dégradation de la qualité de vie physique et psychique, une dégradation de l'état de santé, un risque de survenue de seconds cancers primitifs et une augmentation de la mortalité (globale et spécifique) (356). Il est donc important de lutter contre la consommation de tabac car une étude française a mis en évidence que près de deux tiers des patients fumeurs continuent de fumer deux ans après leur diagnostic et ce, malgré la prise en charge médicale de leur cancer (357).

- Prévention tertiaire des maladies respiratoires

La prévention tertiaire joue un rôle important chez les patients atteints de maladies respiratoires (358,359). Un surpoids chez les patients atteints de BPCO est associé à une altération des fonctions pulmonaires, une capacité physique moindre et des taux supérieurs de mortalité. Un régime alimentaire sain contenant des aliments riches en substances antioxydantes, comme les fruits et les légumes, réduit la sensation d'essoufflement (360). L'augmentation de la consommation de fruits ( $\geq 70$  g/jour) par rapport à un niveau de base ( $< 14$  g/jour) permet de réduire (RR = 0,68) l'aggravation de la BPCO (361). Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt de la consommation de dérivés du tabac, sous quelque forme que ce soit, est bénéfique (362). En effet, les patients atteints de BPCO qui ont arrêté le tabac pendant 14 ans ont une fonction pulmonaire plus élevée (362). La mortalité toutes causes confondues était significativement plus faible dans le groupe ayant arrêté que dans le groupe n'ayant pas arrêté la cigarette (8,83 pour 1000 années-personnes contre 10,38 pour 1000 années-personnes ;  $p = 0,03$ ) (363). Par ailleurs, un programme d'activité physique surveillé et adapté aux besoins de chaque patient évite les exacerbations de la BPCO (364). Une revue Cochrane a démontré qu'après une réadaptation pulmonaire, l'utilisation d'un dispositif de compteurs de pas permet d'augmenter la durée de l'activité physique de 4 minutes par jour pour une activité moyenne à vigoureuse (IC 95% : -2-9), et d'augmenter cette durée de 6 minutes par jour pour une activité physique de haute intensité (IC 95% : 4-8) (364). Chez des patients souffrant d'asthme allergique, l'éviction des allergènes respiratoires identifiés n'est efficace qu'en association à une prise en charge globale de l'environnement (365).

- Prévention tertiaire du diabète

La prévention tertiaire est un élément clé dans le diabète. Les programmes mis en place concernent principalement la modification du régime alimentaire ou du mode de vie (activité physique) afin d'assurer un contrôle glycémique strict (337,366,367). La prévention peut aussi être d'ordre médicamenteuse (368). En France, la prise en charge de la surveillance du sujet diabétique de type 2 est faite par le médecin traitant et si nécessaire par un endocrinologue spécialisé en diabétologie. La prévention des complications liées au diabète est assurée par le contrôle glycémique, la surveillance de l'atteinte des organes cibles (cœur, vaisseaux, rein, œil, pied, système nerveux,

dents), la recherche des comorbidités pouvant aggraver le pronostic évolutif de la maladie et/ou le pronostic vital du sujet diabétique. Le développement des maladies liées au diabète dépend du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à cette hyperglycémie. L'objectif du contrôle glycémique est de prévenir la survenue et/ou de ralentir la progression des maladies liées au diabète telles que rétinopathie, néphropathie, neuropathie, infarctus du myocarde, artérite et AVC (340). Un programme de réhabilitation cardiaque de 6 mois permet une diminution des taux sériques de LDL-cholestérol d'au moins 10% ( $p = 0,013$ ) et les triglycérides d'au moins 13% ( $p = 0,026$ ) (345).

En conclusion, les mesures de prévention influent sur l'apparition et l'évolution des MNT. Les politiques de santé en matière de prévention primaire, secondaire et tertiaire sont efficaces, mais nécessitent une dynamique constante sur une longue durée (10 ans minimum) (369,370). Les acteurs de la prévention sont l'individu lui-même, son entourage, les mutuelles de santé (371) et l'État. Depuis plusieurs années, les innovations jouent un rôle fondamental dans la prévention des MNT (372).

## **2. Apport des innovations dans la prévention des maladies non transmissibles**

Les actions de prévention de la survenue ou de l'aggravation des MNT reposent essentiellement sur l'information, l'éducation et la promotion de la santé à des fins de maîtrise des facteurs de risque individuels modifiables. Accessible au grand public ou à une population-cible, les innovations représentent alors une opportunité pour la prévention.

### **2.1. Définition et classification des innovations**

Le terme « innovation » est un mot utilisé dans de nombreux domaines, y compris les soins de santé et différentes sciences (par exemple, l'économie, la santé publique, la géographie, la sociologie) qui appliquent des concepts légèrement différents. À ce jour, il n'existe pas de définition complète et générale acceptée de l'innovation. Schumpeter a décrit l'innovation comme tout changement dans le mode de production, la fabrication de nouveaux produits, les structures de l'entreprise ou l'entrée sur un nouveau marché et comme la « destruction créatrice » qui sous-tend toutes les avancées dans un régime de marché capitaliste (373).

On distingue deux grands types d'innovations (374) :

- Les innovations de produits qui incluent les changements significatifs de design et les biens ou services numériques, à l'exclusion de la revente en l'état de nouveaux biens ou services et les changements de nature esthétique ;
- Les innovations de procédés qui concernent la production et les méthodes de développement, la logistique et la distribution, le système d'information et de communication, les tâches administratives et la comptabilité, l'organisation des procédures, la gestion des relations avec les fournisseurs, l'organisation du travail, les processus de décision, les ressources humaines, le marketing, l'emballage, la tarification et le service après-vente.

#### **2.1.1 Innovation versus invention**

L'innovation est différente de l'invention. Alors que l'invention décrit la première émergence d'une nouvelle idée ou d'un nouveau produit, une innovation peut être considérée comme la mise en œuvre commerciale initiale d'une nouvelle idée ainsi que l'optimisation économique de l'utilisation des connaissances (375). En conséquence, le terme d'innovation se rapporte à l'introduction réussie sur le marché (376). Dans une économie de marché, l'invention et l'innovation peuvent être distinguées, mais pas vraiment séparées, c'est-à-dire qu'un marché libre garantit qu'une invention a une chance de prouver son potentiel à devenir une nouvelle norme, mais cela ne signifie pas nécessairement qu'elle finira par s'imposer (377). Une distinction peut être faite entre l'invention en tant que génération d'idées et première réalisation technique (par exemple, un prototype) et l'innovation en tant que processus plus complet commençant par la génération d'idées et se terminant



par l'acceptation réussie par les utilisateurs potentiels (adoption) (378) ; les deux concepts étant étroitement liés.

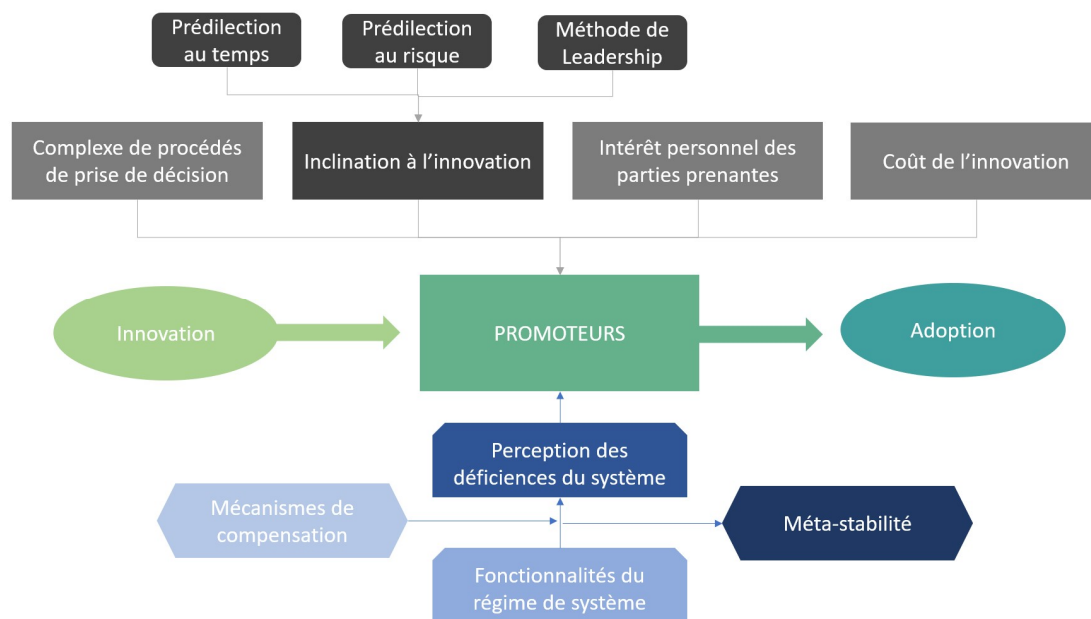
Dans le secteur des soins de santé, les innovations sont à l'origine de toute amélioration de la qualité des services et de la qualité de vie, mais elles constituent également un défi permanent pour les prestataires et les systèmes de soins de santé existants. Les progrès de la médecine nécessitent de nouvelles technologies (par exemple, des médicaments, des implants et des dispositifs), des procédures (par exemple, de nouvelles techniques chirurgicales) ou des formes d'organisation (par exemple, la médecine palliative comme forme innovante de soins). L'augmentation considérable de la qualité et de la durée de la vie au cours des 100 dernières années peut être attribuée aux innovations dans le domaine des soins de santé ou dans des domaines connexes, tels que l'hygiène et la nutrition. L'innovation améliore constamment la prévention (379). Par exemple, les nouveaux vaccins à ARNm permettent une prévention primaire de la Covid-19 (380), tandis que la détection des cellules tumorales circulantes permet la mise en place d'une prévention secondaire (381). Par ailleurs, les innovations révolutionnent les soins curatifs. Les greffes de cellules souches guérissent des cancers auparavant mortels, et le Zolgensma traite l'amyotrophie spinale, qui était autrefois une « sentence de mort ». Aussi, le traitement du diabète de type 1 par l'insuline a progressé de façon très significative avec une auto-surveillance glycémique qui est aujourd'hui indispensable à la prise en charge du diabète par l'insuline (382). Ces évolutions sont le résultat des progrès technologiques, des progrès dans le domaine de la biologie, de l'immunologie et de la génétique, mais aussi de la prise en compte de l'impact de ces avancées sur la qualité de vie des patients.

Malgré l'abondance et le besoin croissant d'innovations dans le domaine de la santé, la recherche scientifique théorique dans ce domaine est encore très limitée (383). Dans le même temps, l'appel à la recherche sur les innovations en matière de soins de santé se fait de plus en plus pressant. Bien que l'on puisse trouver les premiers articles conceptuels dans la littérature (384,385), le principal problème auquel est confronté le secteur de la santé n'est pas la rareté de l'innovation, mais la diffusion des concepts innovants (386). Le coût élevé des innovations, la nécessité d'apprendre de nouvelles techniques et de modifier les systèmes existants, ainsi que la crainte d'être remplacé par une nouvelle technologie constituent autant de barrières à l'innovation. Même si l'invention semble fascinante, il n'y a aucune garantie qu'elle connaisse un jour le succès et devienne une nouvelle solution standard. En réalité, beaucoup de bonnes idées ou de bons produits échouent ou se cantonnent à une petite niche parce qu'ils ne peuvent pas surmonter les barrières qui leur sont opposées. Par conséquent, le processus d'adoption de l'innovation est une étape essentielle (379).

### **2.1.2. Adoption d'une innovation**

Flessa et Huebner (2021) ont proposé un modèle d'adoption d'une innovation en matière de soins de santé (**Figure 2**) (379). Ils partent du principe qu'une nouvelle idée, un nouveau paradigme, un nouveau produit, un nouveau service ou une nouvelle technologie a été inventé ailleurs et a évolué jusqu'au point où une organisation ou tout autre système pourrait l'adopter et le mettre en œuvre. Le modèle répond à la question de savoir ce qui doit se passer pour que cette innovation extérieure devienne une innovation acceptée à l'intérieur de l'organisation. Les « promoteurs » sont au centre de l'analyse. Ce sont les personnes clés qui font finalement adopter l'innovation. Les différents types de

promoteurs ont des rôles différents. Grâce à leur expertise, les promoteurs experts contribuent à surmonter l'obstacle du manque de savoir-faire (387). Ils savent « comment les choses fonctionnent », ils comprennent l'innovation et voient ses perspectives (388). Cependant, même un promoteur expert compétent ne suffit pas à mener le processus d'adoption à la réussite. Le promoteur puissant aide à surmonter l'obstacle de la réticence. C'est lui qui prend la décision d'introduire l'innovation dans l'entreprise et d'allouer des ressources suffisantes au processus d'adaptation et de développement (389). Il a le pouvoir de briser les résistances au sein de l'organisation.



**Figure 2.** Modèle d'adoption d'une innovation en lien avec la santé (379).

L'administration peut constituer un autre frein insurmontable à l'adoption même en présence de promoteurs experts et puissants (387). Ainsi, les obligations légales (protection des données) peuvent entraîner le rejet d'une grande innovation. Un promoteur administratif est donc essentiel au processus d'adoption. Certains auteurs préconisent un promoteur relationnel constamment à la recherche de germes d'innovation provenant de l'extérieur et susceptibles d'être pertinents pour l'organisation (387,390) afin de surmonter les obstacles liés à une communication insuffisante ou mal orientée entre l'organisation, les clients et les autres parties prenantes (379).

Le modèle indique que ces promoteurs ne sont disposés à soutenir une innovation que s'ils perçoivent des déficiences du système. Si tout le monde est satisfait de la solution actuelle, il n'est pas nécessaire de se risquer à mettre en place une innovation. Ce n'est que si la solution du système existant est dysfonctionnelle que les promoteurs oseront engager les coûts d'une alternative. Cependant, la réaction normale face à un système dysfonctionnel n'est pas de le changer complètement, mais de le réparer. Ainsi, les promoteurs potentiels tenteront d'abord d'améliorer la solution existante au lieu d'adopter une alternative totalement nouvelle. Ils recherchent des mécanismes de compensation, tels que l'amélioration de la conception, la réduction des coûts des facteurs, ou simplement la réduction de leurs propres attentes. Afin d'éviter de risquer un changement complet du système, les gestionnaires ont tendance à maintenir la solution existante pendant des

années avec un fort soutien financier et mental. La conséquence est une solution artificiellement stabilisée, qui ne peut exister que tant que les gestionnaires sont prêts à la protéger. Cependant, la stabilité du système est artificielle, elle est métastable (379). Si les gestionnaires ne protègent pas l'ancienne solution des pressions du dysfonctionnement, elle s'effondrera. Par conséquent, le processus d'adoption n'est pas linéaire (plus l'ancien système est dysfonctionnel, plus le taux d'adoption est rapide). Pendant longtemps, rien ne se passe. Puis, soudainement, l'organisation accepte une innovation comme un saut à un niveau supérieur (379).

Quatre facteurs influencent la volonté et la capacité du manager à adopter une innovation. Tout d'abord, la complexité de la nouvelle solution détermine la probabilité et la rapidité de son adoption. Les innovations très complexes, qui nécessitent beaucoup d'explications et impliquent de nombreux éléments et relations, ont peu de chances d'être adoptées (379). Deuxièmement, les coûts de l'innovation sont déterminants pour la probabilité et la rapidité de son adoption. Les innovations qui résolvent un problème que tout le monde considère comme crucial et sans solution existante s'imposent beaucoup plus facilement, surtout si elles ne nécessitent pas de gros investissements. Troisièmement, l'inclinaison des promoteurs et des autres parties prenantes envers l'innovation est également un facteur crucial. Elle dépend de trois facteurs, à savoir la préférence temporelle, la préférence pour le risque et le style de leadership au sein de l'organisation. Quatrièmement, les parties prenantes ne deviennent des promoteurs que si l'innovation ne va pas à l'encontre de leur propre intérêt (379).

L'adoption d'une innovation dans une organisation et dans un système complet est un processus très complexe dans lequel interviennent de nombreux acteurs et facteurs d'influence (384). Il arrive assez souvent que d'excellentes idées, technologies ou produits ne trouvent pas de sponsors parce que le dysfonctionnement du système existant n'est pas encore suffisant, que les déficiences de la solution existante peuvent être partiellement corrigées, que les coûts de la conversion sont considérés comme trop élevés parce que le changement se fait au détriment d'un groupe d'influence puissant, ou qu'il n'y a pas de cadres qui peuvent ou veulent accepter l'innovation (386). Dans ces cas, l'innovation peut n'être adoptée que dans une petite niche. C'est là qu'elle peut mûrir et se débarrasser des « problèmes de démarrage » pour devenir un potentiel ou un germe d'innovation (379). Dès que l'ancienne solution standard devient obsolète, la nouvelle innovation est prête à prendre le dessus et, sous la pression croissante exercée sur l'ancienne solution dysfonctionnelle, la nouvelle solution peut devenir la nouvelle norme (379).

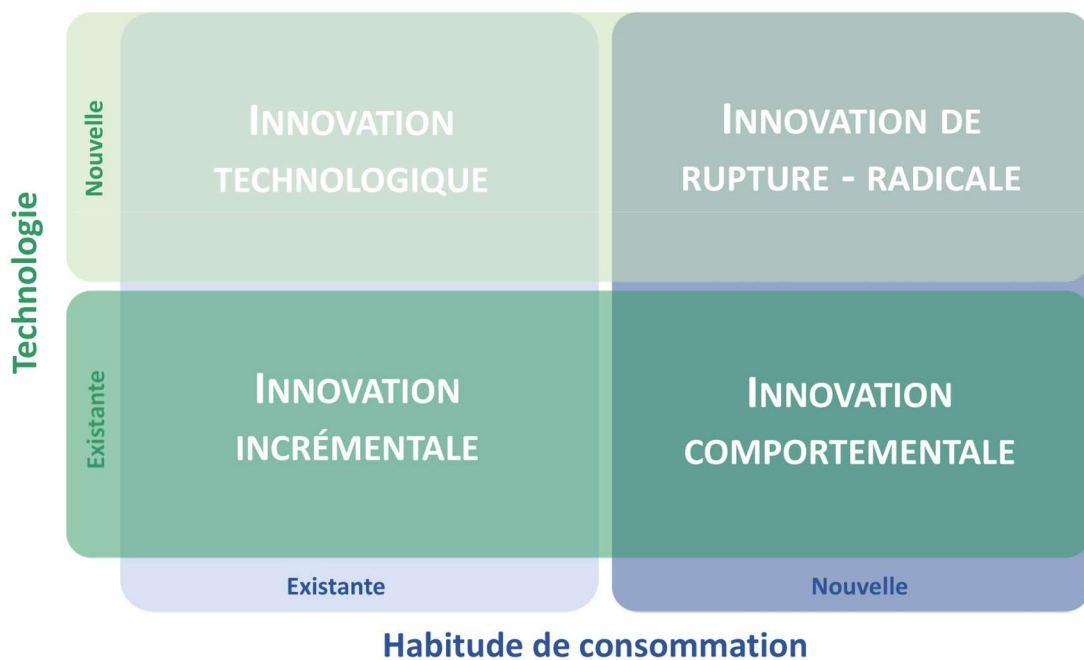
### 2.1.3 Classification des innovations

Diverses classifications des innovations existent, la plus utilisée est celle mise au point lors du 23<sup>ème</sup> Colloque des Sciences de la Conception et de l'Innovation (391). Elle utilise une matrice de croisement entre les habitudes de consommation et la technologie qui subit l'innovation (392). Dans cette matrice (**Figure 3**), les innovations sont classées selon leurs nouveautés ou anciennetés :

- Dans le cas d'une habitude de consommation existante et d'une technologie existante, on parle d'innovations incrémentales c'est-à-dire qui s'inscrivent dans la continuité de l'existant, tant au plan technologique que comportemental. Par exemple, les versions de l'iPhone 12, 13

et SE en font partie. Cette catégorie représente la grande majorité des nouveaux produits commercialisés, même si leur style, leur performance ou la publicité les font percevoir comme novateurs par le marché.

- Dans le cas d’une habitude de consommation existante et d’une nouvelle technologie, il s’agit alors d’innovations technologiques. Celles-ci sont fondées sur une nouvelle technologie, mais ne bouleversent pas radicalement les habitudes des clients, par exemple les lecteurs Blu-Ray qui ont remplacé les lecteurs DVD.
- Dans le cas d’une nouvelle habitude de consommation et d’une technologie existante, il s’agit d’innovations comportementales. Ces innovations induisent de nouveaux comportements sans s’appuyer sur une nouvelle technologie, par exemple les premiers yaourts à boire ou les cosmétiques pour hommes.
- Dans le cas d’une nouvelle habitude de consommation et d’une nouvelle technologie, il s’agit d’innovations de rupture, aussi appelée radicale, car elles correspondent à des produits totalement nouveaux et qui ont un grand impact sur les produits existants, comme ce fut le cas des premiers téléphones mobiles ou des lecteurs MP3.



**Figure 3.** Classification des innovations (Adapté de Lecossier *et al.* (391))

D’autres formes de classification de type matricielle existent. Sans entrer dans le détail, il y a celle dont la matrice ressemble à celle décrite précédemment et qui classe les innovations en se basant sur les technologies et les modèles d'affaires des organisations (393). Mais aussi, celle qui classe les innovations selon les technologies (innovations incrémentales, innovations d’architecture et innovations radicales) et les types de marchés (clients existants, nouveaux clients sur des marchés définis et marchés émergents) (394). Ou bien encore, celle qui classe les innovations en 5 catégories (395) :

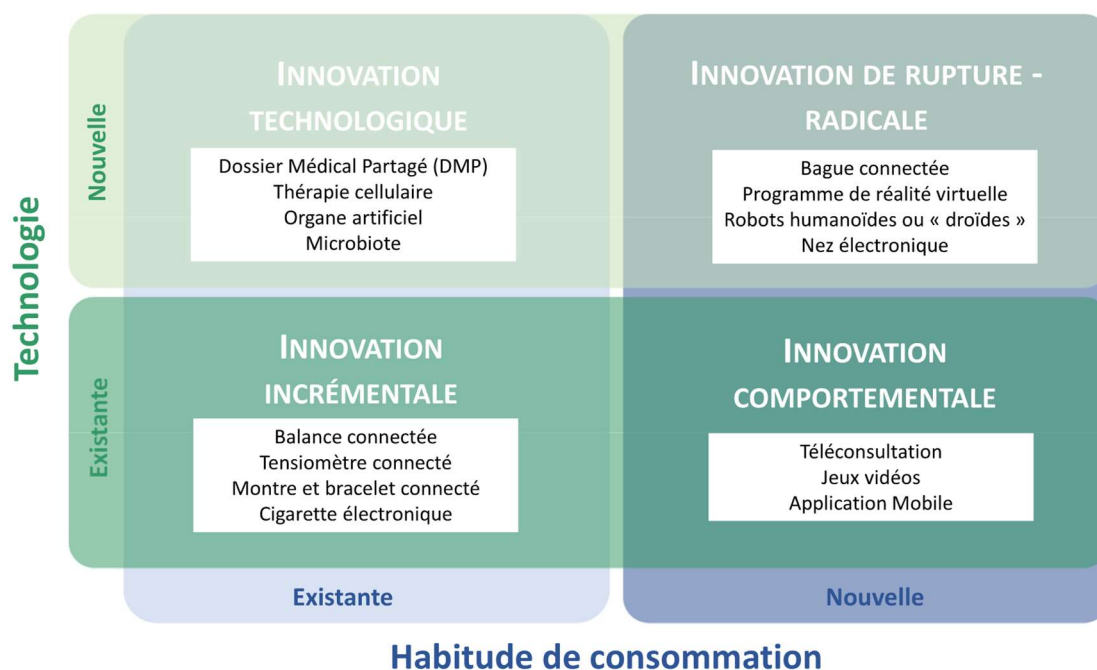
1. Incrémentale versus radicale. Une innovation est incrémentale lorsqu’il s’agit de la continuation de produits, méthodes ou pratiques existantes c’est-à-dire qu’il y a eu des

améliorations mineures. Une innovation est radicale lorsqu'il s'agit d'un produit, d'une méthode ou d'une pratique complètement nouvelle c'est-à-dire que ce sont des idées révolutionnaires qui créent de nouveaux marchés.

2. **Produit versus processus.** L'innovation de produit correspond à un nouveau produit ou lorsque le produit existant est amélioré, que ce soit au niveau de ses caractéristiques fonctionnelles ou techniques, de l'amélioration de son utilisation ou toute autre dimension. L'innovation de processus porte sur l'amélioration des coûts de production d'un produit, ou sur l'amélioration d'une méthode ou d'une pratique pour la rendre plus rapide.
3. **D'architecture versus modulaire.** Une innovation d'architecture est soit l'application d'une nouvelle structure générale inhérente à un système technologique, soit un changement fondamental dans l'organisation des différents éléments de la structure du système technologique. Une innovation est modulaire, lorsque le changement s'effectue sur une seule composante de la structure d'un système technologique.
4. **De soutien versus perturbatrice.** L'innovation de soutien est faite pour répondre à de nouvelles exigences, de la part des utilisateurs. L'innovation perturbatrice est introduite sans que son objectif soit nécessairement de répondre à un besoin existant des utilisateurs et elle crée souvent de nouveaux marchés.
5. **Organisationnel versus non-organisationnel.** L'innovation organisationnelle change une organisation au niveau de son modèle d'affaires, de ses stratégies, de son marketing, de sa structure ou de toutes autres de ses pratiques. L'innovation non-organisationnel correspond à tout ce qui n'est pas relié à l'organisation.

## **2.2. Innovations dans le domaine de la prévention en santé**

Les dernières décennies ont connu le développement de très nombreuses innovations dans le domaine de la santé : la télésanté (1920), les biocapteurs (1962), le séquençage de l'ADN (1977), les imprimantes 3D (1984), la réalité virtuelle (simulation) (1990), l'Intelligence Artificielle (IA) et la médecine prédictive (1993), les réseaux sociaux (1997) et l'immunothérapie (2004). Toutes ces innovations ont été adoptées par des experts dans le domaine et par le grand public (396). Il existe un large éventail d'innovations pour aider à mieux gérer la santé. Les capteurs et les apps aident à suivre les fréquences cardiaque et respiratoire, les cycles de sommeil, le niveau d'activité, les postures et le stress et même, contribuer à ajuster les traitements et communiquer à distance avec des équipes soignantes. Les informations que collectent et génèrent ces dispositifs permettent aux patients de jouer un rôle plus actif dans la prise en charge de leur santé, et même détecter plus précocement la survenue de problèmes potentiels. Les innovations sont perçues aujourd'hui comme des atouts essentiels pour la prévention des MNT. Une liste, non exhaustive, des innovations en lien avec la prévention des MNT est présentée dans la **Figure 4**.



**Figure 4.** Classification des innovations en lien avec les maladies non transmissibles.

L'IA est un élément essentiel de la majorité des innovations (397). En médecine, elle consiste à utiliser des modèles d'apprentissage automatique pour rechercher des données médicales et découvrir des informations permettant d'améliorer les résultats en matière de santé (398). Grâce aux récents progrès de l'informatique et des sciences de l'information, l'IA fait partie intégrante des soins de santé modernes. Les algorithmes d'IA et d'autres apps alimentées par l'IA sont utilisés pour soutenir les PDS dans les environnements cliniques et les recherches en cours (399).

### 2.2.1 Innovations technologiques

Les innovations technologiques se basent sur un marché ou une habitude de consommation existante grâce à une nouvelle technologie. Parmi ces innovations, on retrouve notamment, le dossier médical partagé (DMP) et les dispositifs permettant de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe.

Le DMP a un rôle essentiel dans la prévention. C'est un carnet de santé numérique qui compile et sécurise les informations de santé (traitements, résultats d'exams, allergies...). En France, il a été créé pour favoriser la prévention ainsi que la coordination, la qualité et la continuité des soins (400). Le parcours de soins d'un patient atteint d'une MNT est très particulier et doit être régulièrement actualisé. Le DMP permet de répondre au besoin de communication entre le patient et les différents PDS. L'efficacité du DMP a été démontrée dans l'observance, l'adhésion au projet de soin par la co-décision, la prévention des complications et l'efficacité des traitements. L'utilisation de données standardisées clés et structurées permet au PDS une prise de décision et un suivi personnalisé (401,402). La numérisation des dossiers médicaux est considérée comme une révolution dans le domaine de la santé et les politiques de santé sont nombreuses à s'astreindre à des délais d'implémentation courts (403–406). Une étude américaine chez 6185 patients diabétiques de plus de

65 ans démontre que la fréquence d'utilisation du DMP augmente dans le mois suivant un passage chez un PDS (RR = 3,02 ; IC à 95% : 1,66-5,51), et dans les 3 mois suivant une dégradation de l'état de santé (RR = 1,61 ; IC 95% : 1,28-2,01) (407). Dans cette même étude, les patients ont accédé à leur DMP entre 1,25 et 1,53 jours/mois. (407). En France, en 2017, après 5 ans de mise en place, seulement 1.5% de la population cible avait créé un DMP (408). Parmi les 34 types de documents stockés dans les DMP, le plus fréquent est le rapport de consultation médicale (34%) alors que les prescriptions médicamenteuses sont en huitième position (2,9%) (408). L'objectif du gouvernement est de continuer à implémenter le DMP. Il a été intégré à l'espace numérique de santé (aussi appelé « Mon espace santé ») en janvier 2022 (409). Il permet une meilleure coordination des acteurs et permet de réduire la surmédicalisation (410).

La thérapie cellulaire a un rôle essentiel dans la prévention tertiaire des MNT. Elle consiste à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe (411). Pour les patients diabétiques, une nouvelle technique appelée la thérapie cellulaire du diabète qui consiste en une greffe de cellules insulino-sécrétrices (îlots de Langerhans) peut être envisagée (412). Une étude de cohorte menée chez 28 patients diabétiques a permis d'étudier les effets de cette innovation seule ou associée à une greffe de rein. Après la transplantation d'îlots, l'insuline exogène a pu être interrompue chez les 28 patients avec une médiane de 91 jours (IQR = 61-115) après la première perfusion d'îlots. Dans l'ensemble, les estimations de Kaplan-Meier des patients ne prenant plus d'insuline avec une HbA1c inférieure ou égale à 6,5% étaient de 39% (IC 95% : 22-57) à 5 ans et de 28% (IC 95% : 13-45) à 10 ans. Parmi les cinq patients qui étaient indépendants de l'insuline à 10 ans, trois avaient reçu des médicaments antidiabétiques oraux après 5, 7 et 8 ans. De plus, le taux de survie du greffon était de 82% cinq ans après la greffe et de 78% dix ans après la greffe. Cette survie du greffon permet une sécrétion endogène d'insuline et même si celle-ci n'est pas suffisante pour guérir l'ensemble des patients diabétiques, elle permet de limiter les pathologies liées aux diabètes (atteintes rénales, vasculaires, etc.) (413,414). Ce traitement peut s'envisager en cas de diabète instable et/ou avec des hypoglycémies sévères, plutôt après 45 ans.

Les organes artificiels jouent un rôle majeur dans la prévention tertiaire des MNT. Pour les personnes diabétiques, une nouvelle approche vise à stabiliser la glycémie grâce au pancréas artificiel (415). Le terme « pancréas artificiel » communément utilisé désigne la réunion de trois matériels : (i) un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel ; (ii) une pompe à insuline externe ; (iii) un terminal qui héberge des algorithmes qui gèrent les informations de la mesure continue du glucose pour adapter le débit basal de la pompe à insuline (416). La gestion des algorithmes peut être physiquement séparée (smartphone ou tablette connectée) ou intégrée à la pompe (417). Ainsi, le dispositif médical Diabeloop permet une glycémie bien équilibrée plus de 70% du temps et moins de temps passé en hypoglycémie (environ trente minutes de moins chaque jour), notamment la nuit (418). Il sera dans un premier temps réservé aux malades ayant régulièrement une hémoglobine glyquée supérieure à 8%. Deux autres dispositifs approuvés aux États-Unis, Medtronic Minimed 670G et Tandem Control-IQ, doivent encore donner lieu à des essais cliniques en France. Dans une revue systématique de la littérature, Dai *et al.* (2018) ont mis en évidence que la moyenne de glycémie avec le pancréas artificiel était nettement meilleure par rapport à des pompes à insuline pré-programmées manuellement (419).

Le microbiote a un rôle essentiel dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire des MNT au niveau de l'individu en tant que patient ou futur patient. Le microbiote peut avoir un effet sur l'apparition d'une MNT (420). Le microbiote peut amplifier ou atténuer la carcinogenèse, la réactivité aux traitements anticancéreux et les complications associées au cancer (421,422). Des recherches récentes suggèrent qu'un apport en probiotique peut influencer la réponse aux traitements des femmes atteintes d'un cancer du sein (423). Les preuves sur le rôle des probiotiques comme alternative de prévention et de traitement du cancer sont à ce jour limitées aux milieux expérimentaux (424). Concernant les maladies respiratoires, l'administration du probiotique *Streptococcus salivarius* réduit ( $\approx 80\%$ ) les épisodes d'infections pharyngées induites par *Streptococcus pyogenes* (425), et permet d'éviter les récives. Concernant le diabète, le microbiote influence leur apparition et leur progression (426). Certaines études suggèrent que les probiotiques pourraient augmenter l'efficacité de la metformine, traitement oral le plus courant chez les diabétiques (427,428). Les relations de cause à effet restent à démontrer, mais certaines espèces bactériennes peuvent notamment influencer sur les hormones (429,430). Ce type d'approche ne pourra probablement pas soigner les MNT, ni remplacer les médicaments, mais les complétera, en particulier aux stades précoces, pour retarder l'évolution de la maladie.

### 2.2.2 Innovations de ruptures ou radicales

Les innovations radicales créent un nouveau marché ou une nouvelle habitude de consommation grâce à une nouvelle technologie. Parmi ces innovations dans le domaine de la prévention des MNT, il y a notamment, les bagues connectées, les programmes de réalité virtuelle, les robots ou droïdes et les nez électroniques.

Les bagues connectées ont un rôle essentiel dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire des MNT au niveau de l'individu en tant que patient ou futur patient. La bague connectée Ora ring (431,432) est l'un des rares bijoux intelligents actuellement disponibles en Europe. Ayant pour objectif principal le suivi du sommeil (431,432), elle mesure le pouls, la variabilité de la fréquence cardiaque, la température corporelle, les cycles de sommeil (gyroscopie), et la consommation de calories (432). Dans une étude finlandaise, Asgari Mehrabadi *et al.* (2020) ont évalué, chez 45 adultes, les paramètres de sommeil de la bague Ora et de la montre Samsung Gear Sport en comparaison avec un appareil d'actigraphie médicalement approuvé dans un contexte de vie quotidienne pendant 7 jours (433). Des corrélations significatives ont été mises en évidence entre le temps de sommeil total de la bague et l'actigraphie (coefficient de corrélation  $(r) = 0,86$  ;  $p < 0,001$ ), le réveil après le début du sommeil ( $r = 0,41$  ;  $p < 0,001$ ) et l'efficacité du sommeil ( $r = 0,47$  ;  $p < 0,001$ ). Des différences moyennes acceptables entre les 3 appareils pour ces 3 paramètres ont été observées. Cependant, les différences moyennes des paramètres entre la bague et l'actigraphie étaient considérablement plus faibles que celles de la montre (433). Une autre bague connectée, la bague MOVANO, devrait être commercialisée cette année aux Etats-Unis (434). Elle pourra mesurer la fréquence cardiaque et respiratoire, les heures de sommeil avec le pourcentage de sommeil paradoxal, la température corporelle, le taux de saturation en oxygène, le nombre de pas et le nombre de calories dépensées. Ces informations seront disponibles dans une app qui sera capable d'en fournir une interprétation. Cette bague devrait être reconnue comme un dispositif médical et servir de référence pour le suivi au quotient des patients, en



particulier de ceux atteints de MNT. Toute l'innovation de cette bague réside dans l'analyse des résultats car la marque s'intéresse à comprendre l'origine des résultats et souhaite aider les utilisateurs et les PDS à comprendre leurs données. Bien qu'annoncé sur leur site internet, aucune publication scientifique analysant l'impact de la bague MOVANO n'est à ce jour disponible dans PubMed ou EudraCT.

Les programmes de réalité virtuelle ont un rôle essentiel dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire des MNT au niveau de l'individu en tant que patient ou futur patient. Ils sont utilisés en médecine afin de mettre en place des thérapies d'immersion qui obtiennent de meilleurs résultats et un taux d'engagement thérapeutique supérieur à celles *in vivo* (435–438). L'outil C2Addict (439), dispositif médicale de classe 1, plonge le patient dans un univers virtuel où il est confronté à ses addictions (alcool, drogue, jeux,...). Ce dispositif aide à la guérison du patient, mais permet aussi au thérapeute de travailler sur les risques de rechute, d'en identifier les causes et d'adapter le traitement. Actuellement aucune publication scientifique n'est disponible pour ce dispositif.

Les robots humanoïdes ou droïdes sont essentiel dans la prévention des MNT (440,441). Progressivement, des robots humanoïdes sont déployés par des acteurs de santé pour accompagner les patients, fluidifier la communication au sein des établissements. Ces robots permettent aux patients de gagner en autonomie en favorisant l'autodiagnostic, en simplifiant l'accès à l'information médicale, à des conseils hygiéno-diététiques ou en apportant des solutions de télémédecine intégrées (442–444). Des robots comme Nao (445) ou Pepper (446) de SoftBank Robotics permettent d'accompagner les seniors dans les soins et l'activité physique. Autre exemple qui rapproche encore plus le robot de l'humain, le robot humanoïde Sophia (447), développé à Hong-Kong pour accompagner les personnes âgées en perte d'autonomie ou les patients à domicile. Les robots humanoïdes apportent une solution à la problématique de la distanciation sociale. Le nombre d'initiatives n'a cessé d'augmenter dans les hôpitaux. Le robot autonome Adibot est capable de désinfecter une pièce tout seul (448). Meyko est un robot compagnon qui s'adresse aux enfants souffrant d'une maladie chronique avec une prise de traitement sur le long terme (449). Son objectif est de les motiver à suivre leur traitement d'une façon ludique. Ce robot est couplé à une app qui permet de mettre en place une organisation journalière. Aucune publication scientifique validant ces innovations n'est disponible à ce jour.

Les nez électroniques ont un rôle essentiel dans la prévention. Ils sont actuellement utilisés dans les domaines de l'agroalimentaire (450–452), et sont en train d'émerger dans le domaine de la santé (453–455). Un nez électronique est un appareil permettant de détecter et d'analyser des odeurs et des saveurs, en complément ou remplacement de l'odorat humain ou de celui du chien. Les développements en cours dans le domaine de la santé concernent le diagnostic de l'insuffisance rénale *via* l'ammoniac et des cancers. Le Na-Nose (456) permet de poser un diagnostic de cancer du poumon (457), pour lequel il n'existe pas d'outil non invasif et peu onéreux de détection actuellement. Un essai clinique réalisé chez 87 volontaires a permis de montrer que le Na-Nose permet de distinguer les patients ayant un cancer de la tête et du cou, ou un cancer du poumon, et les patients sains car des différences statistiquement significatives dans la composition chimique de l'haleine des trois groupes ont été mises en évidence (458).

### 2.2.3 Innovations incrémentales

Les innovations incrémentales se basent sur un marché ou une habitude de consommation existante grâce à une technologie existante. Parmi ces innovations, on retrouve notamment, les systèmes d'autosurveillance glycémique, les balances connectées, les montres connectées et les tensiomètres connectés, ainsi que les cigarettes électroniques.

Les balances connectées utilisent le processus d'analyse d'impédance bioélectrique (459). Un faible signal électrique est envoyé à travers des pieds depuis les plaques métalliques de la balance. Elles permettent de mesurer l'indice de masse corporelle (IMC), la masse musculaire, hydrique et même osseuse. Une courbe de progression est disponible et peut envoyer ces informations à une app ou dans un espace partagé. Les données sont automatiquement synchronisées entre les appareils et déterminent ainsi les besoins énergétiques en fonction d'un objectif de forme. Il existe une vingtaine de marques proposant différents modèles de balances connectées. Une analyse portant sur 26 935 utilisateurs de la balance *Withings* (460) met en évidence que chaque augmentation de 1 000 pas/jour au cours du suivi de 6 mois est associée à une diminution de poids de 0,26 kg (IC 95% : 0,29--0,23) (461). La balance *MyScale Analyser (BeWell)* (462) peut s'associer à d'autres dispositifs médicaux de la marque *BeWell* et ainsi permettre une analyse plus approfondie et un partage des données avec des PDS. *FitTrack Dara* (463) permet de mesurer 17 indicateurs corporels dont le taux de graisse viscérale, la masse musculaire, le niveau d'hydratation, la masse osseuse, ou encore le pourcentage de graisse corporelle. Par ailleurs, le dispositif *Mandometer* (464) ne s'intéresse pas au poids de l'humain mais au poids des aliments consommés. Cette balance alimentaire électronique est constituée d'un plateau sur lequel on pose l'assiette et d'un boîtier électronique avec écran. Cette balance analyse la quantité de nourriture contenue dans l'assiette ainsi que la quantité consommée et la rapidité de consommation. Ce dispositif aide à réduire la prise de nourriture et la vitesse d'ingestion. Dans une étude randomisée contrôlée incluant 106 jeunes âgés de 9 à 17 ans, Ford *et al.* (2009) ont montré que les jeunes qui ont utilisés la balance *Mandometer* avaient un IMC mesuré sur 12 mois significativement inférieur par rapport aux jeunes ne l'utilisant pas, la différence étant maintenue à 18 mois (0,27, IC 95% : 0,11-0,43 ; p = 0,001) (n = 87). Une étude chez des adolescents obèses a démontrée qu'avec l'utilisation de *Mandometer*, leur consommation alimentaire a diminué de 45 g en moyenne (7 à 84 g) (465). Plus récemment, cet outil a permis de mettre en évidence que les personnes obèses ont des repas plus copieux que les personnes ayant un IMC « normal » (170,67 g ; IC 95% : 97,11-244,23 ; p < 0,0001). Les participants en surpoids ont mangé 0,13 g/seconde plus vite (IC 95% : 0,12-0,13) que les participants ayant un IMC « normal », tandis que les participants obèses ont mangé 0,41 g/seconde plus vite en moyenne (IC 95% : 0,39-0,42) (466).

Les tensiomètres connectés, instruments médicaux qui mesurent la pression artérielle, ont un rôle essentiel dans la prévention des MNT. Si autrefois, ce contrôle n'était fait que lors d'une visite chez le médecin, il est aujourd'hui possible de faire une automesure de la tension grâce à des tensiomètres électroniques connectés (467,468). L'automesure de la tension présente des avantages. Elle permet d'éviter l'hypertension de consultation, c'est-à-dire une tension anormalement élevée du fait de l'anxiété provoquée par la visite chez le médecin (on parle d'« effet blouse blanche ») (469). De plus, le contrôle de la tension artérielle est souvent meilleur chez les hypertendus suivis par

automesure que chez les autres (470). Enfin, l'automesure tensionnelle aurait un effet favorable sur la prise du traitement antihypertenseur (469,470). En France, une trentaine de modèles différents sont disponibles. Les appareils conçus pour une utilisation à domicile sont souvent numériques et le processus de mesure est presque entièrement automatique. Un tensiomètre mesure la pression artérielle systolique (en moyenne autour de 120) et la pression artérielle diastolique (en moyenne autour de 80).

Les montres et bracelets connectés participent à la prévention des MNT. Ils sont connectés avec le téléphone portable et peuvent permettre le contrôle de l'activité sportive mais aussi de la santé. Il existe plus d'une centaine de dispositifs de ce type disponibles en France à ce jour. Chaque fabricant majeur de smartphones a désormais au moins une montre connectée à son catalogue (Apple, Samsung, Huawei, Xiaomi ou encore Honor) et des fabricants spécialisés existent également (*Fitbit* et *Withings*, *Garmin* ou encore *Fossil*). Cependant, Apple domine le marché avec ses modèles *Watch*, la gamme de montres connectées la plus vendue dans le monde (471). Les fabricants luttent à coup de nouvelles fonctionnalités, tandis que les designs évoluent assez peu. En grande majorité, les montres connectées intègrent un *Global Positioning System* et mesurent la fréquence cardiaque. Cependant, bien que ce soit l'une des fonctionnalités qui génère le plus de recherche, l'évaluation de la glycémie grâce au système micro-invasif n'est toujours pas intégrée. L'évolution des montres se fait principalement sur l'implémentation de systèmes de mesure de plus en plus précis. Une étude clinique, incluant 14 participants âgés de 23 à 39 ans, publiée en 2021 a conclu que la montre *ScanWatches* a une "précision adéquate à un niveau clinique" de son moniteur SpO<sub>2</sub> (oxymétrie de pouls, indicateur d'hypoxémie). Aucun effet indésirable ou événement indésirable n'a été rapporté au cours de l'étude (472).

La cigarette électronique ou e-cigarette, est un dispositif électronique qui permet l'inhalation d'une fumée, issue du chauffage progressif et sans combustion d'un liquide (appelé e-liquide) aromatisé ou non. Le liquide est composé de propylène glycol, d'arômes et éventuellement de nicotine pour les liquides en contenant. Elle ne contient pas ou peu de goudron, ni d'arsenic ou encore d'autres additifs présents dans la cigarette classique et connus pour leur toxicité. A court terme, elles permettent aux fumeurs de diminuer ou d'arrêter leur consommation de tabac, et ainsi de réduire leur exposition aux produits nocifs (473). Ainsi, 9 à 14 personnes sur 100 utilisant des cigarettes électroniques avec nicotine pour arrêter de fumer, pourraient réussir à arrêter, contre seulement 6 personnes sur 100 utilisant une thérapie de remplacement de la nicotine, 7 sur 100 utilisant des cigarettes électroniques sans nicotine ou 4 personnes sur 100 n'ayant aucun soutien (473). Mais les recherches actuelles sur la désaccoutumance demeurent toutefois non concluantes (474). Néanmoins, l'inhalation de fumée reste agressive pour les poumons (475). A long terme, les changements de pression artérielle et de rigidité artérielle sont similaires chez les fumeurs de tabac ou les utilisateurs de cigarettes électroniques (474). A usage intensif, les cigarettes électroniques contribuent au développement des MCV (475). De même, l'utilisation de la cigarette électronique pendant la grossesse influence le retour au tabagisme après l'accouchement (476).

## 2.2.4 Innovations comportementales

Les innovations comportementales se basent sur un nouveau marché ou une nouvelle habitude de consommation existante grâce à une technologie existante. Parmi ces innovations, on retrouve notamment, la téléconsultation, les jeux vidéo et les apps.

La téléconsultation est une pratique médicale, définie légalement depuis 2009. Elle permet d'avoir une consultation avec un PDS à distance (par écran interposé) grâce aux outils et aux technologies de télécommunication (477). Elle a connu un véritable essor en 2020 dans le contexte sanitaire lié à la Covid-19 (+20% en 2020) (478,479). Les PDS considèrent que la téléconsultation est facile d'utilisation (96,2% à 100%), que la formation est appropriée (77,8% à 86,8%) (480). Par contre, le praticien est privé de certains gestes médicaux comme, par exemple, une palpation abdominale, et se voit donc privé de certains indices médicaux essentiels. La télémédecine n'a pas pour vocation de supplanter les consultations médicales classiques en présentiel, mais plutôt de les compléter. Le but est de lutter contre les déserts médicaux, l'isolement de certains patients et maintenir la continuité des soins (481). La télémédecine n'est donc pas l'avenir de la consultation médicale, mais plutôt son complément indispensable (482).

Les jeux vidéo ont un rôle essentiel dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire des MNT au niveau de l'individu en tant que patient ou futur patient. Certains jeux utilisés dans une limite de temps ont un impact positif sur les MNT (483,484). En effet, jouer aux jeux vidéo favorise le relâchement des endorphines dans le cerveau. Cette hormone est associée au bonheur et à l'endormissement de la sensation d'inconfort. La focalisation du cerveau sur la douleur est atténuée par la concentration sur les autres sens qui sont sollicités par les jeux. Une étude démontre que des enfants ( $n=21$ , 7-13 ans) atteints de leucémie ont maintenu une activité physique sur une durée de 14 mois grâce à l'utilisation de jeux vidéo (485). Une étude canadienne a testé 4 jeux en lien avec la respiration chez des enfants asthmatiques sur une durée de 4 à 30 min. Cette étude met en évidence la capacité des jeux vidéo à encourager le jeu avec les autres et ainsi favoriser le soutien et le partage des connaissances (486). Chez les adolescents, une revue de la littérature met en évidence un score de connaissances nutritionnelles plus élevé dans le groupe utilisant des jeux vidéo, avec une différence des moyennes standardisées de 0,88 (IC 95% : 0,05-1,75) (487). Aucun effet significatif de la gamification n'a été trouvé pour l'indice de masse corporelle. Chez l'adulte, les patients ayant subi un AVC déclarent avoir apprécié l'utilisation d'une nouvelle plateforme de réhabilitation virtuelle (15 à 20 min d'exercice, 2 fois par jour durant 20 semaines) et se sentir à l'aise de l'utiliser. Les résultats ont montré une récupération motrice significative ( $p = 0,0039$ ) (488). Chez les personnes âgées, les effets peuvent être positifs. Une étude avec une cohorte de 909 participants atteints de troubles cognitifs légers ou de démence a révélé un effet positif des jeux vidéo sur l'activité cérébrale, mais n'a révélé aucun effet supérieur du jeu cérébral par rapport à d'autres interventions sur la fonction cognitive globale (différence moyenne standardisée groupée = 0,08 ; IC 95% : -0,24-0,41,  $p = 0,61$ ). De même, aucun effet supérieur n'a été trouvé sur les domaines cognitifs de la mémoire, de la fonction exécutive, des compétences visuo-spatiales et du langage (489). Par exemple, une revue de la littérature sur l'impact du jeu Pokémon GO a inclus 36 études avec un échantillon total de 38 724 participants (490). Les joueurs avaient une activité physique significativement plus élevée que les non-joueurs en termes de pas quotidiens et de nombre de jours. Le jeu Pokémon GO a également amélioré

les interactions sociales des joueurs et leur humeur. Autre exemple, l'adoption d'un animal virtuel réduit le stress mental (491). *Tilak Healthcare* (492) est un studio de jeux vidéo spécialisé dans la création de jeux mobiles médicaux ludiques, destinés au suivi de patients atteints de MNT. Le malade se connecte via son téléphone ou sa tablette au jeu prescrit par son médecin qui reçoit des alertes dès que les résultats présentent des anomalies. Ce dernier peut alors ajuster le traitement en temps réel. Néanmoins, une surconsommation de jeux vidéo peut conduire à une addiction, formellement reconnue en 2018 par l'OMS (493).

Les apps sont essentielles pour prévenir l'apparition des MNT. Les apps de santé sont celles qui fournissent des services spécifiques à la santé des utilisateurs à partir de leurs smartphones, tablettes ou autres appareils portables. En 2021, près de 140 milliards nouvelles apps ont été téléchargées par les utilisateurs. Ce qui fait 10 milliards de plus qu'en 2020 et 20 milliards de plus qu'en 2019. Une personne consulte son téléphone 150 fois par jour en moyenne. Les apps sont en forte croissance. L'accessibilité est à la portée de tous (494). La plupart sont gratuites, ce qui n'entraîne pas d'inégalité sociale. Sur les 7,7 milliards d'humains sur Terre en 2019, 5,1 milliards possédaient un téléphone mobile et 4,4 milliards utilisaient Internet (soit 57% d'entre eux). Parmi les innovations, les apps se révèlent indispensables pour la majeure partie des activités des individus, pour faire du sport, faire les courses, ou encore suivre l'état de santé. Étant donné la progression du nombre d'utilisateurs de smartphones, il est devenu presque naturel pour une entreprise de chercher des solutions mobiles compatibles avec les centres d'intérêt des utilisateurs, mais aussi avec leurs nouvelles habitudes. Les apps répondent à un grand nombre de besoins (494) et sont les innovations avec le plus fort potentiel de développement et d'adoption (494).

Ainsi, il existe de nombreuses innovations dans le domaine de la santé qui sont plus ou moins adoptées. Parmi ces innovations, les apps mobiles apparaissent comme un élément clé de la prévention des MNT.

## **2.3. Applications mobiles**

### **2.3.1 Définition d'une application mobile**

Une app est un logiciel informatique conçu pour fonctionner sur un système mobile, tel que les téléphones portables, les tablettes ou les objets connectés. Il s'agit d'un programme téléchargeable, gratuit ou payant, et adapté aux technologies mobiles.

Les premières apps sont apparues en 1992 (495). Le nombre d'apps disponibles augmente rapidement à partir de 2007, date du lancement de l'iPhone. Les deux principaux services de plateformes de téléchargement, l'App Store et le Google Play Store sont lancés en 2008. Une app existe sous plusieurs formes différentes : native, web ou hybride. Les apps « natives » sont réalisées spécialement pour un système d'exploitation précis (iOS ou Android) en utilisant un kit de développement logiciel associé (SDK pour *Software Development Kit*) et le langage qui s'y accorde (Objective-C/Swift ou Java/Kotlin). Elles sont proposées en téléchargement sur une plateforme dédiée

(Play Store ou App Store). Les apps « web » représentent des sites internet conçus sur la base des technologies web comme le HTML5 ou le CSS3. Elles ne fonctionnent pas juste sur les appareils mobiles, mais elles sont compatibles avec tous les navigateurs. Les apps « hybrides » sont conçues pour iOS et Android à la fois. Techniquement, elles combinent des outils web et natifs (496).

### **2.3.2 Cadre législatif et référentiel des applications mobiles**

En règle générale, la réglementation sur les dispositifs médicaux ne s'applique pas aux apps (497). Par conséquent, la plupart des apps en santé ne sont pas forcément associées à des niveaux de preuves scientifiques établis, et n'ont pas été testées pour leur innocuité ou leur efficacité (498). Quelques gouvernements et organisations ont examiné des apps en santé afin de présenter des apps de meilleure qualité au public (499). Cependant, de tels répertoires ne couvrent qu'une fraction des apps disponibles sur le marché.

Les organismes de réglementation sont souvent confrontés à la nécessité de prendre des décisions concernant des innovations proposées avec des cadres normatifs obsolètes ou inadéquats et avec un degré élevé d'incertitude quant à ses performances éventuelles ou à ses risques. Une interaction précoce entre les développeurs et les équipes multidisciplinaires dédiées des agences de réglementation peut s'avérer essentielle pour accélérer le temps nécessaire à une évaluation et à un enregistrement de produit appropriés, ainsi que pour la mise en place de mécanismes de validation de la qualité. L'implication de la communauté tant dans l'adoption que dans la vigilance sur les produits et procédés innovants est cruciale pour mener à bien le processus de définition de leurs rôles et usages (500).

En France, en Juin 2021, la HAS a publié un référentiel pour l'évaluation des apps dans le champ de la santé mobile. Cet état des lieux présente les critères de qualité du contenu médical pour le référencement des services numériques dans l'espace numérique de santé et le bouquet de services professionnels (501). La même année, le conseil stratégique des industries de santé publie un rapport intitulé « Innovation santé 2030 » et liste les mesures clés pour lesquelles des moyens seront alloués (502). Au total, plus de 7 Milliards d'euros seront mobilisés pour le plan innovation santé 2030.

Depuis 2021, la norme ISO-82304-2 (logiciels de santé – Partie 2 : Applications de santé et de bien-être Qualité et fiabilité) (503) est en cours de validation au niveau européen, et vient compléter la norme ISO-82304-1 (logiciel de santé – Partie 1 : Exigences générales pour la sécurité des produits). La norme ISO-82304-2 s'appuie en partie sur la norme britannique PAS-277 et elle vise spécifiquement les apps avec 81 questions. Cette norme pourrait contribuer à uniformiser le niveau d'exigence de la qualité des apps au niveau international et limiter la prolifération de différents systèmes d'évaluation dans différents pays.

Par ailleurs, concernant le marquage CE des dispositifs médicaux, les apps médicales sont soumises au nouveau règlement européen 2017/745 (504) relatif aux dispositifs médicaux, entré en application le 26 mai 2021 en remplacement des directives européennes jusqu'alors en vigueur.

### 2.3.3 Processus de développement d'une application mobile

Il existe un cahier des charges bien précis et orienté pour le développement des apps, avec de très nombreuses méthodes pour créer des apps orientées utilisateurs (505). Le processus de développement d'une app Android (506) ou iOS (507) suit le même schéma. Ce schéma comprend quatre étapes : conception, création, vérification puis publication. La réalisation de chacune de ces étapes amène à faire collaborer différentes compétences techniques au sein d'une même équipe de développeurs (505).

L'étape de conception de l'app a pour objectif de définir le cadre du projet. Elle consiste à rassembler un maximum d'informations concernant l'utilisation ciblée. Cela passe notamment par une phase d'étude des besoins de ses futurs utilisateurs. Cette étape comprend la rédaction d'un cahier des charges (type d'apps à développer, design, définition de la cible, des fonctionnalités de l'appli...), la stratégie de déploiement, le business plan, le financement et les objectifs à atteindre. Sur la base du cahier des charges, un prototype permet d'avoir une vision haut niveau de l'ensemble de la navigation dans l'app.

L'étape de création ou de développement pur de l'app a pour objectif la mise en œuvre du cahier des charges et du prototype dans un environnement en ligne. Cette étape comporte des actions différentes en fonction de la plateforme ciblée. Si l'application est destinée à iOS, la rédaction de lignes de codes (Objective-C ou Swift sous Xcode (508)) est nécessaire (507). Par contre, si l'app est destinée à la plate-forme de Google, l'installation d'Android Studio (506) et le SDK associé, ainsi que l'apprentissage des bases de Java ou Kotlin sont nécessaires (506).

L'étape de vérification de l'app a pour objectif de s'assurer de son bon fonctionnement. Google (506) et Apple (507) mettent à la disposition de leurs développeurs des outils permettant de simuler le comportement de l'app sur un smartphone et de corriger certaines erreurs. Cette phase de test permet d'optimiser l'utilisation et le fonctionnement de l'app.

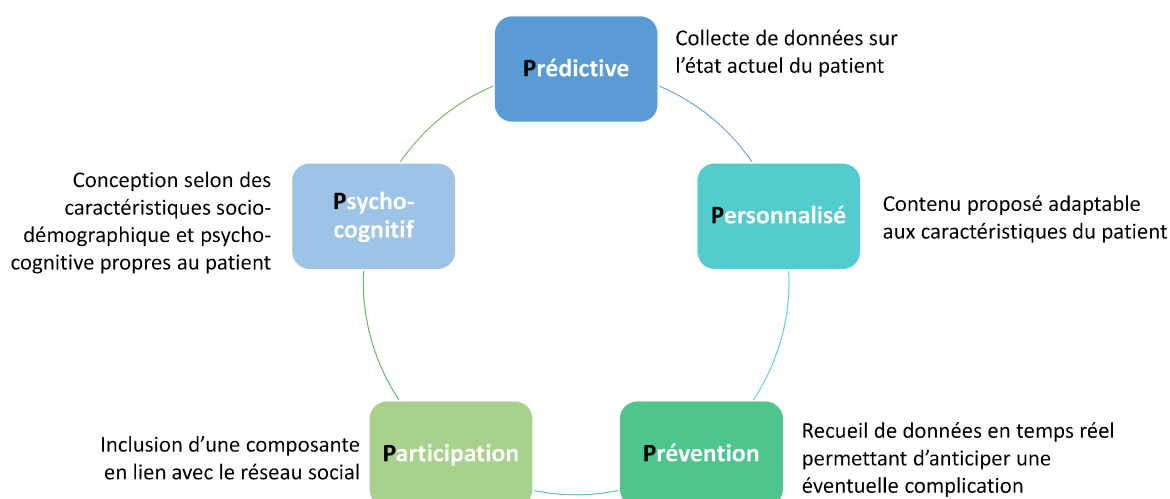
L'étape de publication de l'app a pour objectif de déployer l'app et de la proposer en vente sur la plateforme de téléchargement de *Google* (506) ou d'*Apple* (507). Un compte développeur payant doit être valide, ainsi que les informations que vous fournirez au service de modération lors de la soumission de votre app. Loin de constituer une fin en soi, la publication sur les plateformes ne signifie pas l'adoption et la réussite de l'app. Une analyse constante doit être réalisée pour affiner le comportement de ses utilisateurs afin d'identifier les axes d'amélioration à lui apporter. La solution est apportée par des outils spécialisés nommés *App Analytics*.

### 2.3.4 Méthodes de développement d'une application mobile

Les méthodes utilisées pour définir le processus de développement d'une app sont nombreuses (505). L'une des méthodes les plus utilisées en développement logiciel, appelée le procédé agile, été introduite en 2001 (509). Elle est aujourd'hui largement reprise et adaptée en entreprise. La méthodologie agile consiste en un développement de prototypes de manières itératives

et incrémentales pouvant rapidement et facilement faire face aux besoins d'adaptabilité en intégrant le retour client à chaque étape du développement (510). Il s'agit d'une méthode permettant la livraison rapide d'un produit, mais aussi de pouvoir l'adapter rapidement durant toute son existence. Ce procédé agile permet aux apps de pouvoir s'adapter rapidement aux besoins des utilisateurs, particulièrement pertinent et puissant lorsque l'on s'intéresse aux apps touchant la santé des individus.

Une deuxième méthode, appelée l'approche des « 5P » (**Figure 5**), est basée sur l'amélioration de l'adoption (511). Une app de santé doit répondre à des critères de médecine prédictive (collection des paramètres vitaux sans intervention d'un PDS, permettant une meilleure surveillance), de personnalisation (le contenu est adapté aux caractéristiques du patient), de prévention (collection des données du patient en temps réel permettant d'anticiper une éventuelle complication), de participation (une dimension de réseau social est incluse) ainsi que psycho-cognitifs (les caractéristiques socio-démographique et psycho-cognitive propres au patient sont prises en compte lors de la création de l'app) (511,512).



**Figure 5.** Approche des « 5P » pour optimiser le développement d'une application mobile de santé (511).

Une autre méthode conseille l'implication de l'utilisateur lors de la conception de ces apps, qu'il soit le patient ou le praticien (513). Ainsi, plusieurs paramètres importants sont à prendre en compte durant la conception : l'observation attentive des habitudes de vie de l'utilisateur, la facilité d'utilisation de l'app, l'ergonomie de l'app adaptée à l'anatomie de l'utilisateur (patients à mobilité réduite), l'environnement de l'utilisateur (certains pays n'ayant pas accès à un réseau mobile rapide) ainsi que la sécurité des informations transmises (utilisation dans les instances hospitalières).



### 2.3.5 Coût de développement d'une application mobile

Le coût d'une app dépend de beaucoup de paramètres : la nature de l'app (native, hybride...), son niveau de complexité, les plateformes cibles (juste iOS, juste Android ou les deux). Le **Tableau 1** reprend les coûts en fonction de la complexité de l'app (514).

**Tableau 1.** Coût de développement d'une application mobile (514).

	Application mobile basique	Application mobile moyennement complexe	Application mobile complexe
<b>Caractéristiques</b>	Fonctionnalités de base  1 plateforme	Fonctionnalités de base avec conception plus complexe  1 plateforme	Fonctionnalités de base avec conception et support plus complexe 2 plateformes
<b>Coût total</b>	7 000€ à 10 000€	25 000€	60 000€ à 200 000€
<b>Temps de réalisation</b>	1 à 5 mois	4 à 9 mois	> 9 mois

Chaque mois, plus de 100 000 nouvelles apps sont mises en ligne sur Google Play et plus de 30 000 sur l'App Store. Une croissance du marché des apps de plus de 18.4% d'ici à 2026 est attendue (514). Le secteur devrait peser plus de 400 milliards de dollars. Le coût médian du développement d'une app est de 150 000 € (à un taux de 130 € de l'heure), ce qui représente 1153 heures de développement. Le prix total de l'app peut même atteindre 620 000 € dans le cas de la mise en place de fonctionnalités complexes (515). Développer une app coûte au minimum entre 3500 € et 8500 € (516). Enfin, plus de 80% des apps nécessitent plus de 3 mois pour être développé et 40% nécessitent plus 6 mois (517).

À noter que ces prix ne sont pas figés. Ils peuvent augmenter en fonction des exigences. D'autant plus qu'il existe d'autres facteurs influençant le prix d'une app. En effet, outre le type de l'app, les éléments impactant le prix sont les fonctionnalités souhaitées (ex: un module de géolocalisation peut coûter jusqu'à 27 000 €), le choix de l'interface et du design (ex: 6 675 € pour 15 jours de travail d'un designer), le choix de la plateforme, l'agence de développement (ex: un chef de projet américain se situe entre 110 € à 193 € tandis qu'en Asie, il est de 29 € à 40 €), les dépenses relatives à la stratégie de marketing et aux frais administratifs (ex: frais de publication sur Play Store (25 \$) (506) ou App Store (99 \$) (507, 518).

Une étude concernant une app dédiée à l'éducation médicale du cancer (M-OncoED) a démontré que, même si le recrutement à grande échelle était assez peu coûteux, (seulement 3,10 \$ par personne dans le groupe à grande échelle ; contre 20,68 \$ par personne dans le groupe ciblé) le coût global par personne ayant suivi le cours (109,43 \$ contre 53,33 \$ a révélé que l'approche de recrutement ciblé était plus rentable (519).

En termes de coût pour l'utilisateur, une analyse des apps en lien avec la santé disponibles aux Etats-Unis montre que la majorité des apps sont disponibles gratuitement (86,3% ; 283/328), dont certaines avaient des options d'achats intégrés (9,5% ; 31/328) pour du contenu ou des fonctionnalités supplémentaires. Le prix moyen des apps payantes (13,7% ; 45/328) était de 3,77 \$. La fourchette de prix pour les apps payantes ou les achats intégrés se situait entre 0,99 \$ et 24,55 \$ (520).

### **2.3.6 Protection des données des utilisateurs**

En 2018, le Règlement Général sur la Protection des Données à caractère personnel (RGPD) entrait en vigueur (521), venant modifier la Loi Informatique et Libertés de 1978 (522). Ce nouveau règlement encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l'UE et vient harmoniser les règles qui existent déjà en Europe, en offrant un cadre juridique unique aux professionnels (523,524). Le RGPD concerne donc tout organisme, public ou privé, quels que soient sa taille, son pays d'implantation et son activité, qui traite des données personnelles pour son compte ou non, dès lors qu'il est établi sur le territoire de l'UE, ou que son activité cible directement des résidents européens.

Toutes les données personnelles que collecte une app doivent être sécurisées. C'est le principe d'intégrité et de confidentialité (524). En tant que responsable du traitement, le donneur d'ordre doit assurer leur confidentialité et leur sécurité, en mettant en place les mesures adaptées en fonction des risques encourus. Ces mesures doivent être détaillées dans le registre des traitements. Le RGPD donne des règles de conduite précises dans ce domaine. Il est nécessaire notamment de préciser où sont conservées les données collectées ainsi que les actions mises en place pour en assurer la sécurité. Selon la nature des données collectées ou leur finalité, il peut être nécessaire de mener une analyse d'impact sur la protection des données (525,526).

En France, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés définit un cadre précis pour les développeurs d'app et la gestion des données personnelles. Si l'app en santé enregistre et conserve des données à caractère personnel exclusivement localement dans un ordiphone ou une tablette, sans connexion extérieure et à des fins exclusivement personnelles, la réglementation sur la protection des données personnelles (RGPD et loi Informatique et Libertés) ne s'applique pas. A l'inverse, si l'app propose des fonctionnalités permettant d'assurer un service à distance à son utilisateur (suivi par un professionnel, surveillance médicale, etc.) ou qu'elle comporte une connexion extérieure (ex : sauvegarde des données dans le cloud), la réglementation sur la protection des données personnelles s'applique (524,527)

La durée de conservation des informations personnelles est limitée, et ne peut aller au-delà de la durée nécessaire à la finalité du traitement de données découlant de l'utilisation de l'app. Cela signifie, par exemple, que les données collectées par une app utilisée dans le cadre d'un dispositif de télésurveillance médicale et conservées dans un télé dossier, n'ont pas vocation à être conservées au-delà d'un certain délai. En ce qui concerne les apps relevant du bien-être, les données collectées ne doivent pas être conservées au-delà de la suppression du compte ou de l'inactivité du compte (409,527).

L'accord préalable de la personne peut être nécessaire. En effet, si l'app concerne le bien-être (ex : app développée pour mieux gérer sa santé, pour améliorer la qualité de son sommeil, etc.), l'accord exprès de la personne doit être recueilli, après que celle-ci ait été informée que des données de santé sont collectées au niveau de l'app. Cet accord porte spécifiquement sur le principe de la collecte des données de santé. Il ne peut être formalisé par une case à cocher valant acceptation des conditions générales d'utilisation de l'app. Ainsi, il n'est pas possible d'accepter en même temps les conditions générales d'utilisation et de consentir au traitement. Par contre, si l'app est utilisée comme un outil de prise en charge sanitaire (ex : app utilisée dans le cadre d'un dispositif de télésurveillance médicale), l'accord exprès de la personne n'est pas nécessaire (409,527).

Les plateformes iOS (528) et Android (529) intègrent ces dispositifs réglementaires dans leur politique de protection de la vie privée. Des mises à jour régulières font maintenant l'objet d'un atout marketing. Début 2022, Google annonce son projet *Privacy Sandbox* (530), qui vise à limiter la quantité des données utilisateurs que les annonceurs peuvent recueillir à partir de leur navigation et de leur utilisation des apps. Quelques semaines après, Apple annonce son projet *Private Relay avec iOS 16* (531) qui vise à étendre les protections des utilisateurs (relai privé) aux apps tierces, cela permettrait de bloquer la transmission des adresses IP des utilisateurs à travers les apps.

## 2.4. Applications mobiles au service de la santé

La santé numérique peut être définie comme le déploiement des technologies de l'information et de la communication dans le secteur des soins de santé afin d'améliorer la prévention, le diagnostic, le traitement et la gestion des processus et des organisations qui affectent la santé des personnes (532). La composante la plus importante est l'e-santé, qui applique les technologies de l'information et de la communication au cœur du système de soins de santé, notamment par le biais d'applications web. La santé numérique est plus large que la santé en ligne car elle inclut également les technologies numériques dans le domaine du sport, de la forme physique et du bien-être, pour autant qu'elles aient un effet positif sur la santé. Il est largement prouvé que la santé en ligne, y compris la télémédecine, les dossiers numériques des patients, la chirurgie à distance, peut améliorer considérablement la santé de la population, en particulier dans les zones rurales où les services spécialisés ne sont pas disponibles (533,534).

La santé numérique est une innovation assez récente. Bien que les premières tentatives de télémédecine aient été entreprises au siècle dernier, son application à grande échelle nécessitait la disponibilité de l'internet à large bande pour transférer (par exemple, pour l'imagerie) ou stocker des données (par exemple, des dossiers de patients basés sur le cloud) (535). La technologie et les concepts peuvent être importés dans n'importe quel pays, de sorte que l'on pourrait s'attendre à ce que l'e-santé soit diffusée dans tous les pays, du moins au sein de l'UE, d'une manière similaire. Or, ce n'est pas le cas. Il semble que la richesse d'un pays n'ait pratiquement aucun impact sur l'acceptation de l'innovation (379).

### 2.4.1. Applications mobiles en santé, ou santé mobile

Les apps en santé ont la spécificité de fournir des services spécifiques à la santé des utilisateurs à partir de leurs téléphones portables, tablettes ou autres objets connectés (536). Elles sont conçues dans le but : (i) d'améliorer la communication entre le patient et le médecin, (ii) de trouver le moyen optimal de mieux prendre en charge les patients souffrant de maladie chronique; (iii) et de faciliter le suivi du traitement d'un patient (537). Les apps en santé facilitent l'accès à des données de santé et/ou connectent les patients avec leurs PDS. Par exemple, les montres connectées à une app mesurent et enregistrent constamment des signes vitaux tels que la fréquence cardiaque, le pouls et la température. L'utilisateur peut alimenter l'app en ajoutant des données sur son poids, sa taille, ou ses habitudes alimentaires. Avec l'analyse de toutes ces données, les apps génèrent des informations sur le fonctionnement du corps, et peuvent suggérer des programmes adaptés (activité physique, alimentation) (537).

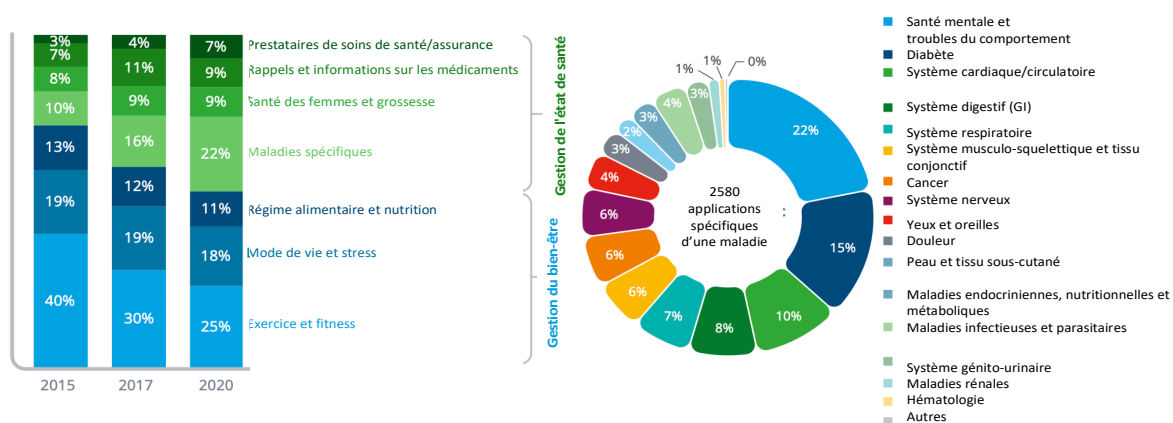
Certaines apps en santé connectent les patients avec leurs PDS dans un écosystème sûr. Elles permettent, par exemple, un échange direct sur le tableau clinique du patient, mais aussi l'obtention de recommandations, de partage de documents en direct. Avec les apps de soins de santé, les PDS peuvent accéder en toute transparence aux copies électroniques des rapports de radiographie, des tests, des IRM, des échographies et des prescriptions à partir d'un seul tableau de bord. Un diagnostic préliminaire peut être établi de n'importe où dans le monde. D'autre part, les hôpitaux peuvent gérer de manière simultanée l'historique des patients, traiter les urgences, planifier des stratégies d'évacuation, gérer les lits et les services, effectuer des tâches opérationnelles telles que la définition des listes de travail (537). Par exemple, en région Auvergne-Rhône-Alpes, le Groupement de coopération sanitaire Sara fédère les acteurs autour de la stratégie régionale d'e-santé, participe à la promotion de l'usage des services numériques en santé dont les apps dans les territoires et apporte son expertise aux acteurs régionaux (538).

L'utilisation des technologies mobiles sans fil au service de la santé publique, également appelée santé mobile ou m-santé, gagne ainsi une place de plus en plus importante dans la vie des patients et des PDS, révolutionnant les pratiques et les relations. La santé mobile englobe les pratiques médicales et de santé publique soutenues par des équipements mobiles, tels que les téléphones portables, les assistants numériques personnels et autres appareils sans fil.

En 2020, plus de 350 000 apps concernant la santé étaient disponibles sur les différents magasins en ligne (501). Cette expansion rapide du secteur de la santé mobile rend difficile le choix pour les utilisateurs ou les conseils pour choisir la bonne application de la part des PDS concernés.

Selon les données de 2021 de l'Institut IQVIA, la composition des apps a évolué, 47% des apps sont désormais axées sur la gestion de l'état de santé, contre 27% en 2015, tandis que la gestion du bien-être (en particulier les applications d'exercice physique et de remise en forme) voit sa représentation relative diminuer (**Figure 6**) (539). Parmi les apps de gestion de l'état de santé, les catégories les plus importantes continuent d'être axées sur les maladies chroniques telles que la santé mentale et les troubles du comportement, qui représentent 22%, suivies par le diabète (15%) et les apps relatives au cœur et au système circulatoire (10%). Bien que la santé mentale et les troubles du

comportement soient la première catégorie, les 22% représentent une baisse par rapport aux 28% de 2017, et les apps pour l'autisme et la communication augmentative et alternative, ainsi que la panique, la dépression et l'anxiété continuent de dominer. Les troubles de l'appareil digestif, de l'appareil respiratoire, de l'appareil locomoteur, du cancer et du système nerveux représentent également une part importante des applis de gestion des problèmes de santé, les applis de l'appareil digestif figurant pour la première fois parmi les premières catégories (passant de 4% à 8%) (539).



**Figure 6.** Applications numériques de santé par catégorie et par état pathologique en 2021 (D'après IQVIA (539))

Des données complémentaires de l'organisme *Organisation for the Review of Care and Health Applications* (ORCHA) indiquent que seul 15% des apps qu'ils ont revues remplissent les critères minimums d'évaluation et que les apps disponibles sur le marché s'intéressent à plus de 240 pathologies mais sont peu utilisées par le patient (540). Moins de 7% des diabétiques utilisent une app pour gérer leur diabète et moins de 2% des patients présentant une BPCO (540).

Les apps en santé vont permettre d'enrichir le digitosome, concept proposé en 2019 par Fagherazzi, qui correspond à l'accumulation de l'intégralité des données digitales générées par un individu au cours de sa vie (smartphones, dispositifs médicaux, capteurs, réseaux sociaux, géolocalisation...) (541). Le digitosome permettra de caractériser, de manière objective et continue, le mode de vie du patient (facteurs modifiables) et les facteurs psychologiques, de contextualiser l'individu (géolocalisation, données environnementales...) et d'analyser des biomarqueurs d'intérêt (surveillance, prédiction...). Ainsi, la santé mobile favorise la prévention des facteurs de risque et des MNT et une prise en charge personnalisée du patient. Elle permet de proposer le bon traitement (par analyse d'indicateurs en continu ou d'informations ciblées), pour le bon patient (par analyse de profils ou de patterns similaires), au bon moment (par analyse à distance et en temps réel), tout en permettant de développer la recherche clinique (par analyse et agrégation des données) (501).

Par ailleurs, les apps permettent de diminuer les coûts liés à la prise en charge des patients. Selon l'institut IQVIA, l'utilisation régulière d'apps en santé par cinq catégories de populations (prévention du diabète, suivi du diabète, asthme, réhabilitation cardiaque et pulmonaire) permet d'économiser 7 milliards de \$ par an (principalement en réduisant les hospitalisations d'urgence) (539). Le rapport de 2013 de *PricewaterhouseCoopers* demandé par le *Global System for Mobile*

*Communications*, projetait pour 2017, une économie de 99 milliards d'euros pour l'UE (surtout par une meilleure prévention) (542). Enfin, des études ciblées ont modélisé les bénéfices économiques de l'utilisateur (540).

#### **2.4.2. Profil des utilisateurs d'applications mobiles en santé**

L'utilisation des apps est corrélée à l'utilisation des téléphones mobiles (512). De 2010 à 2021, le nombre de téléphones mobiles vendus a augmenté de près de 5,3 fois et cela dans tous les pays du monde. Le marché des apps de santé devrait croître à un taux annuel composé de 27,54% pour atteindre 20,6 milliards de \$ d'ici à 2026, contre 3,7 milliards de \$ en 2019 (543). En 2022, le nombre d'apps téléchargées devraient atteindre les 258 milliards, soit une augmentation d'environ 45% en 5 ans seulement (5,544).

- L'application comme choix de l'utilisateur

Les résultats d'une étude réalisée en 2017 (545) suggèrent des différences systématiques entre les personnes qui choisissent d'utiliser des apps de santé et celles qui n'en utilisent pas. Le choix des apps est spécifique d'une population. Ainsi, le sexe, l'âge, le niveau d'éducation et les préoccupations en matière de confidentialité sont associés différemment à l'utilisation de types spécifiques d'apps de santé. Ces résultats constituent un défi pour les recherches qui regroupent l'utilisation de toutes les apps de santé. Les résultats de cette étude proposent différentes gradations d'utilisateurs d'apps en santé, différenciées par leur origine démographique et/ou leur niveau de préoccupation en matière de confidentialité pour l'utilisation des apps en santé. Cet article contribue à une meilleure compréhension, plus différenciée, de l'utilisation des apps en santé, ce qui pourrait permettre de développer des stratégies différenciées et réduire les fractures numériques.

- Des objets connectés de plus en plus nombreux

Une étude sur plus de 2 300 personnes aux Etats-Unis en 2018 a révélé que plus de 53% des personnes interrogées disaient être d'accord pour porter des technologies connectées pour suivre leurs paramètres vitaux, à la fois sur du loisir mais aussi sur le plan médical (546). Une autre étude a montré sur plus de 1 000 participants que plus de 40% d'entre eux utilisaient un ou plusieurs systèmes connectés (smartphone, montre connectée, tablette etc.) et que plus de 57% des participants les utilisaient pour suivre leurs paramètres vitaux, et étaient d'accord pour partager ces données personnelles avec les chercheurs (547).

- Des différences concernant les profils des utilisateurs

Pourtant, l'âge des utilisateurs semble être un facteur d'appropriation important des apps. En 2021, l'INSEE rapporte que 94% des 15-29 ans possèdent un smartphone, proportion supérieure à

la population française de manière générale qui est de 77%, et qui n'est seulement que de 36% chez les plus de 75 ans (548).

L'âge et le niveau d'éducation d'une personne sont donc significativement liés à l'utilisation d'applications de santé, de sorte que les personnes plus jeunes et plus instruites sont plus susceptibles d'utiliser des applications de santé que les personnes plus âgées et moins instruites. Bien que ces résultats soient conformes aux statistiques actuelles sur les propriétaires d'appareils mobiles, les résultats sur l'utilisation de types spécifiques d'applications de santé montrent une analyse plus affinée de l'utilisateur. Les utilisateurs d'applications de fitness et d'applications de santé reproductive sont généralement plus jeunes et les utilisateurs d'applications de soins personnels et vitaux sont généralement plus âgés. Ceci est conforme aux résultats de recherches antérieures selon lesquels les populations âgées sont plus à risque de MNT (par exemple, l'hypertension) et les applications de santé qui permettent de surveiller ces maladies (par exemple, en vérifiant la pression artérielle) sont particulièrement utilisées par eux (549). En outre, l'analyse des données désagrégées révèle que le niveau d'éducation est particulièrement associé à l'utilisation d'applications de pleine conscience, de sorte que les personnes plus instruites étaient plus susceptibles d'utiliser de telles applications que leurs homologues moins instruits.

Bien que le sexe ne soit pas associé à l'utilisation générale des applications de santé, l'examen de catégories spécifiques d'applications de santé a montré que les hommes sont plus susceptibles d'utiliser des applications de conditionnement physique que les femmes et que, les femmes sont plus susceptibles d'utiliser des applications de nutrition, de soins personnels et de santé reproductive. Ces résultats sur l'agrégation et l'utilisation de types spécifiques d'applications de santé améliorent notre compréhension de la façon dont différentes applications de santé sont utilisées dans divers segments de population.

- Le niveau de littératie des utilisateurs

Le niveau de littératie en e-santé contribue à l'utilisation des applications de santé en général, mais pas à l'utilisation de types spécifiques d'applications de santé. Étant donné que la littératie en e-santé est souvent un puissant prédicteur de l'utilisation de la technologie (550), il est raisonnable de s'attendre à ce qu'il y ait moins d'écart dans les compétences en matière de littératie chez les utilisateurs de technologies en ligne. La littératie en e-santé pourrait être considérée comme une condition préalable à l'utilisation des applications de santé en général. En revanche, bien que les préoccupations en matière de protection de la vie privée ne déterminent pas si les gens utilisent les applications de santé en général, elles prédisent l'utilisation de certains types d'applications de santé. Les personnes qui se préoccupent moins de leur vie privée au sujet de l'utilisation secondaire de l'information sont plus susceptibles d'utiliser des tableaux de bord sur la santé que celles qui ont des préoccupations plus élevées en matière de protection de la vie privée, tandis que les personnes ayant plus de préoccupations en matière de protection de la vie privée sont plus susceptibles d'utiliser des applications de santé reproductive que celles ayant des préoccupations plus faibles en matière de protection de la vie privée. Ces résultats indiquent que certains types d'applications de santé soulèvent plus de préoccupations en matière de protection de la vie privée que d'autres, et que les gens considèrent certains types de données liées à la santé plus sensibles que d'autres (551). Il semble donc que les gens fassent explicitement la distinction entre les différents types d'applications de santé, ce qui souligne davantage la nécessité de développer une

compréhension plus différenciée de la vie privée dans le contexte des apps de santé. Les recherches futures doivent examiner plus en détail pourquoi les gens sont plus ou moins préoccupés par des apps de santé particulière.

- Des préoccupations concernant la protection de la vie privée

Les résultats de l'étude de Prasad *et al.* (2014), suggèrent que différentes dimensions des préoccupations en matière de protection de la vie privée sont associées différemment à l'utilisation des apps de santé (551). Autrement dit, les préoccupations concernant l'utilisation secondaire de l'information étaient négativement liées à l'utilisation de tableaux de bord de santé, tandis que les préoccupations concernant la surveillance perçue étaient positivement liées à l'utilisation d'apps de santé reproductive. Étant donné que les utilisateurs des tableaux de bord de santé ont indiqué de faibles niveaux de préoccupations en matière de protection de la vie privée concernant l'utilisation secondaire de renseignements, il est probable que ceux qui s'inquiètent de l'utilisation secondaire de renseignements personnels choisissent délibérément de rester à l'écart de ces apps. À l'inverse, ceux qui choisissent d'utiliser des tableaux de bord sur la santé pourraient être généralement moins préoccupés par l'utilisation secondaire de l'information ou tout simplement ne pas comprendre le risque pour la vie privée. En ce qui concerne les préoccupations en matière de protection de la vie privée concernant la surveillance perçue, qui étaient généralement élevées dans l'échantillon parmi les utilisateurs d'apps de santé reproductive, il se pourrait qu'un utilisateur choisisse d'utiliser une telle app même si l'enregistrement et la collecte de données de santé sensibles entraînent des préoccupations liées à la surveillance.

Dans l'ensemble, ces constatations montrent l'importance de considérer les préoccupations en matière de protection de la vie privée comme une construction multidimensionnelle et méritent une enquête plus approfondie. Ceci soulève des questions sur la mesure dans laquelle les préoccupations en matière de protection de la vie privée peuvent constituer un obstacle à l'utilisation d'apps particulières. Comme la plupart des fractures numériques jusqu'à présent, la littérature s'est concentrée sur les déterminants sociodémographiques ou socio-économiques (552).

En résumé, la plupart des outils numériques restent difficilement accessibles aux populations vulnérables, telles que les personnes âgées et les adultes ayant des compétences limitées en littératie en santé (489,545,553–555). Un développement de solutions pour ces segments de la société est donc nécessaire.

### **2.4.3. Appropriation des applications mobiles par les professionnels de santé**

L'augmentation croissante des apps a permis d'accroître l'efficacité et l'efficience des technologies de l'information, particulièrement auprès du grand public. Cependant, les organisations de soins de santé, dont les cabinets médicaux, accusent un retard notable dans l'adoption de ces technologies (556). Plus de 93% des médecins estiment que les apps de santé peuvent apporter des améliorations significatives à l'état de santé des patients (557).



Parce que les dossiers sont mis à jour avec les plus petits détails comme l'allergie des patients à certains médicaments et plus, une meilleure prestation de soins de santé peut être effectuée par les médecins. Et comme les informations sont spécifiques, normées et universelles, les patients peuvent être diagnostiqués de n'importe où dans le monde.

Ainsi, les innovations en santé et, plus particulièrement les apps en santé prennent un rôle de plus en plus important dans le parcours du patient. Mais au vu de la diversité de l'offre proposée, ces apps doivent être évaluées afin de protéger l'utilisateur.

### **3. Acteurs et systèmes d'évaluation des applications mobiles dans le domaine de la santé**

Face à cette diversité de l'offre d'apps, la stratégie de sélection d'une app en santé la plus courante consiste en une démarche de parcours aléatoire sur le Google Play store et l'App store, tant chez les usagers que chez les PDS. Cependant, plusieurs études ont suggéré une possible inadéquation entre cette stratégie et l'objectif de trouver des apps en santé à la fois pertinentes sur le plan clinique et fiables (558). Cette stratégie de recherche aléatoire d'une app parmi la quantité importante disponible peut créer un sentiment de détresse et de frustration pour le PDS et l'utilisateur qui souhaitent interagir avec des sources d'informations exactes, fiables, intemporelles et à jour (539,559).

Étant donné que la plupart des apps en santé ont été créées sans la participation d'un expert médical ou la validation des tests appropriés, il est donc essentiel que les PDS et les utilisateurs évaluent la qualité d'une app dans le domaine de la santé avant de la recommander et de l'utiliser (560). Cependant, cette évaluation reste complexe et les preuves d'efficacité difficile à acquérir sans accès aux utilisateurs ou aux installations cliniques pour développer et tester des prototypes (561).

Afin de mesurer et d'améliorer la qualité des apps dans le domaine de la santé, la HAS a publié, en 2021, un référentiel d'évaluation des apps dans le champ de la santé (501). Une app dans le domaine de la santé peut être évaluée à différents niveaux : par les développeurs, par les PDS, par les usagers et par divers évaluateurs (501). Chacun de ces groupes d'évaluateurs utilise un système d'évaluation spécifique de son secteur et avec des objectifs spécifiques et limités au champ évalué (fiabilité technique, traitement de signal, santé publique, utilité clinique, cybersécurité, qualité médicale, etc.) (501).

#### **3.1 Acteurs de l'évaluation des applications mobiles en santé**

##### **3.1.1 Évaluation technique par les développeurs**

L'environnement numérique et les systèmes informatiques évoluant constamment, il est important d'évaluer régulièrement la performance technique des apps (501). Pour cela, les informaticiens ou les ingénieurs utilisent des différents systèmes d'évaluation tels que :

- Les systèmes d'accès aux marchés économiques :

Les apps médicales sont soumises au règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux depuis le 26 mai 2021 (marquage CE des dispositifs médicaux) (504).

- La certification du processus de fabrication :

Parmi les normes les plus importantes, il y a la norme ISO 14971 (application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux), la norme ISO 27001 (technologies de l'information. Techniques

de sécurité. Systèmes de management de la sécurité de l'information. Exigences), la norme IEC 62304 (ISO 13485 - logiciels de dispositifs médicaux. Processus du cycle de vie du logiciel). La norme ISO-82304-2 (logiciels de santé -Partie 2 : Applications de santé et de bien-être - Qualité et fiabilité) complète la norme ISO- 82304-1 (logiciel de santé – Partie 1 : Exigences générales pour la sécurité des produits) (503).

- L'utilisation de standard de conception :

Le standard *Health Level 7* est une norme internationale, qui garantit un niveau de détail élevé dans la transmission des informations médicales. Ainsi il permet des échanges fiables concernant l'identité des patients. Ceci permet la création et la mise à jour de toutes les informations liées à l'identité des patients (nom/prénom, date de naissance, adresse, téléphones...) (562).

- Les normes technologiques de connectivité :

Les *Continua Design Guidelines* indiquent notamment aux fabricants de dispositifs médicaux comment communiquer les données de santé personnelles générées aux prestataires de soins de santé sans que le patient ait besoin d'un couplage Bluetooth ou WiFi (563).

### 3.1.2 Évaluation par les professionnels de santé

Lors de leur prise de décision, les PDS s'appuient sur des données issues de méthodologies cliniques (ex : essai contrôlé randomisé (ECR) pour l'efficacité d'un traitement) ou sur des approches qualitatives utilisées en santé publique (564,565).

En 2013, Kumar *et al.* ont publié une approche permettant de générer des preuves dans le domaine des apps en santé qui permette de garantir que la recherche est menée sur une base empirique et théorique rigoureuse (566). Mohr *et al.* ont proposé la méthode *Continuous Evaluation of Evolving Behavioral Intervention Technologies* pour évaluer l'impact sur le comportement des utilisateurs au cours du temps (567).

Bien que l'ECR soit l'approche la plus utilisée pour évaluer la santé mobile, peu d'apps ont fait l'objet d'un ECR (568). Ainsi, la faible qualité globale des preuves d'efficacité limite considérablement la prescriptibilité des apps de santé (569). Des méthodes alternatives d'évaluation devraient être proposées afin de répondre à des systèmes sociotechniques. Par exemple, une évaluation multiguichet, avec des aspects multidimensionnels pourrait représenter une approche innovante (497).

En 2019, l'OMS a édité un guide pour piloter et évaluer les solutions numériques et contribuer à harmoniser les pratiques avec des tableaux de synthèses compilant les différentes approches méthodologiques en fonction des objectifs de l'évaluation clinique de ces apps (564,565).

En 2020, une revue de la littérature établit un bilan des échelles d'évaluation utilisées pour évaluer la qualité et la facilité d'utilisation des apps en santé et comparer leur objectif, contenu, propriétés et les utilisateurs cibles prévus (c'est-à-dire les patients, les soignants ou les chercheurs) (570). Cette revue a identifié les échelles d'évaluation qui sont actuellement disponibles pour les apps de santé. Parmi les 87 études incluses, 48 échelles d'évaluation ont été identifiées, dont 23 étaient des échelles d'évaluation de l'utilisabilité et 25 des échelles d'évaluation de la qualité (570).

Les méthodologies utilisables dans le domaine de la santé mobile sont complexes (571). De plus, l'évaluation des risques est encore sous-estimée. Ainsi, orienter l'évaluation uniquement sur l'intérêt clinique peut entraîner des risques sur d'autres dimensions (571). La dimension de protection et de sécurité des données personnelles est citée régulièrement comme un enjeu de confiance pour l'utilisation des apps et des objets connectés (539,564).

### **3.1.3 Évaluation par les utilisateurs**

De nombreux acteurs participent à l'évaluation des applications en santé et ont chacun une cible d'évaluation qui leur est propre :

- Les acteurs du secteur privé commercialisent des systèmes d'évaluation propriétaires, souvent sous forme de label, avec des critères d'évaluation qui restent inconnus du public car ils font partie du secret industriel (572)
- Les acteurs institutionnels internationaux focalisent leur évaluation des apps sur la sécurité des données des utilisateurs.
- Les sociétés savantes et les associations de patients essaient de recommander des solutions spécifiques pour leurs membres et le plus souvent sur des domaines spécialisés en ayant le meilleur rapport bénéfice/risque pour des profils de patients spécifiques.

Ces approches pour évaluer les apps en santé sont confrontées à deux problèmes, soit le système d'évaluation est trop exigeant et le répertoire n'est pas utile et peu rempli, soit le système d'évaluation est trop généraliste et il n'est pas suffisamment précis pour être fiable et donner confiance aux utilisateurs (501).

## **3.2 Outils d'évaluation des applications mobiles dans le domaine de la santé**

### **3.2.1. Évaluation des applications mobiles en santé par les utilisateurs et/ou les experts répertoriés dans des banques de données**

Les évaluations basées sur les enquêtes ou retours d'utilisateurs ont été mises en place avec la création des premières apps (501). Depuis, différentes bases de données répertorient les résultats de ces enquêtes dont les principales sont :

- *Health Navigator* (Nouvelle-Zélande)

Cette base de données répertorie 220 apps classées dans 68 catégories en lien avec des pathologies ou un mode de vie sain. Les catégories sont établies par l'équipe éditoriale de *Health Navigator* (573), ou *via* les demandes externes de cliniciens et de consommateurs. Ensuite, l'équipe de *Health Navigator* recherche les apps en effectuant: (i) une revue de la littérature des articles de recherche publiés, (ii) une recherche sur d'autres sites web d'évaluation d'apps indépendants, (iii) une recherche sur les magasins d'apps, (iv) une recherche sur les apps tendance sur les réseaux sociaux et les actualités populaires, (v) des alertes auprès de développeurs d'apps qui peuvent soumettre l'app *via* un formulaire en ligne, (vi) *via* les utilisateurs du site web, y compris les consommateurs utilisant les apps (574). Après cette identification des apps, il y a le processus d'évaluation. Ce processus se compose de quatre étapes : (i) évaluation interne (fonctionnalités, qualité des informations produites, public cible) ; (ii) évaluation de la pertinence pour la Nouvelle-Zélande (unité de mesure, produit alimentaire non disponible en Nouvelle-Zélande) ; (iii) évaluation clinique (évaluation par un PDS travaillant dans le domaine concerné, valeur clinique, pertinence, sécurité ; note de 1 à 5 attribuée), (iv) évaluation par les utilisateurs (vise à savoir si l'app fait ce qu'un utilisateur attend d'elle, ce que l'utilisateur apprécie ou pas dans l'app). Une app peut être exclue si : (i) elle est jugée cliniquement dangereuse ou potentiellement dangereuse pour les utilisateurs, (ii) son contenu est incomplet, (iii) des problèmes de fonctionnalité, de sécurité ou de confidentialité sont identifiés.

- *Onemind* (États-Unis)

Cette base de données est spécialisée dans la santé mentale (575) et répertorie actuellement 249 apps (8 mai 2022). Elle est gérée par une association professionnelle composée d'un groupe d'experts et d'un comité de relecteurs. L'évaluation s'effectue selon trois axes notés sur 5 points : (i) crédibilité, (ii) expérience utilisateur et (iii) transparence. Pour chaque app évaluée, le nom des relecteurs est mentionné.

- Observatoire : App sanitaire (Italie)

Cet observatoire a été mis en place au niveau national en Italie en 2016 (576). Il répertorie 640 apps dont 12 ayant obtenu le marquage CE. Ces apps appartiennent à vingt spécialités médicales différentes. Les évaluations des apps sont réalisées par des experts. Les informations sont principalement descriptives.

- Autre base de données

Aux Pays-Bas, la base de données *GGD Appstore* (577) regroupe 229 apps organisées en 6 catégories et évaluées par des experts et des utilisateurs. En Allemagne, il y a deux bases de données: (i) *HealthOn* qui répertorie 474 apps évaluées par des experts (578) et (ii) *Digimeda* qui regroupe des apps évaluées par des experts mais dont l'accès est payant (579). En France, la base du Groupe Pasteur Mutualité dont l'accès est restreint contient plus de 800 apps évaluées par des experts (580,581).

### 3.2.2. Évaluation des applications mobiles en santé *via* les labels ou les certifications

Les labels ou certifications spécifiques sont mises en place par certains organismes publics ou privés pour valoriser les apps *via* un processus d'évaluation spécifique (adéquation à une liste de critères, tests techniques, expertise juridique, etc.). Le label peut être mis en avant par le fabricant sur différents supports.

- *ORCHA Review* (Grande-Bretagne)

Créé en 2015, ORCHA, système d'évaluation privé, a mis au point un processus d'évaluation automatisé par des experts (540). L'évaluation des apps est basée sur 260 critères (conformité dans les domaines de la sécurité clinique, de la confidentialité des données et de l'expérience utilisateurs, de la réglementation et des normes internationales), et couvre plus de 350 catégories de problèmes de santé. En fonction de leur domaine d'intérêt et de leurs capacités fonctionnelles, les apps sont classées en cinq niveaux (de 0 à 4). Un score ORCHA global est calculé à partir des réponses à chacune des questions des domaines d'évaluation. Le cadre d'évaluation propose également une évaluation approfondie couvrant plus de 500 critères dans cinq domaines (y compris la stabilité financière et commerciale, et des adaptations sur mesure en fonction de pays spécifiques). À ce jour, ORCHA a évalué plus de 6 000 apps.

- TICSS (région de la Catalogne-Espagne)

TICSS, fondation dépendante du ministère de la santé catalan, propose dans le domaine de la santé mobile, une évaluation (accréditation) des apps (582). Des associations professionnelles et un comité d'experts évalue les quatre domaines suivants : (i) la convivialité et l'accessibilité, (ii) la technologie, (iii) la sécurité et, (iv) la fonctionnalité et le contenu de l'app.

- Certification Dekra (France)

MedAppCare a un niveau de certification accrédité (accréditation n° 5-0598) par le Comité français d'accréditation (Cofrac). Elle a été reprise par Dekra en 2020 (583). Cette certification évalue : (i) la protection des données, (ii) la sécurité numérique, (iii) la pertinence du contenu et, (iv) l'ergonomie et l'usage. Après obtention, cette certification (des apps, des plateformes web et des services connectés en santé, bien-être, perte d'autonomie et handicap) est valable trois ans.

- Sceau DiaDigital (Allemagne)

Le sceau est demandé par le fabricant de l'app (584) qui réalise une auto-évaluation de son app (585). Ensuite, un contrôle technique et un rapport sont réalisés par le Centre de télématique et de télémédecine de Bochum avant que les testeurs de DiaDigital effectuent leur évaluation individuelle. Lors d'une conférence téléphonique, regroupant tous les testeurs qui le souhaitent, il est

vérifié que l'app réponde à tous les critères importants. Un rapport de conclusion résumant les résultats des testeurs est rédigé. Une app, qui ne répond pas aux critères lors de l'évaluation, peut repostuler.

- HON code (Suisse)

Le HON code est une certification pour les apps (586). Cette évaluation réalisée par des experts médicaux ou juridiques analyse huit domaines :

- Autorité (équipe éditoriale) ;
- Complémentarité (limite de l'app) ;
- Confidentialité (exigence légale) ;
- Validité (date de mise à jour) ;
- Justifiabilité/objectivité (références complètes et objectives) ;
- Expérience utilisateur (facilité d'utilisation et d'accès au support) ;
- Financement (sources de financement et transparence de service payant) ;
- Politique publicitaire (identification et séparation de la publicité).

Le HON code propose également des tests automatisés de vulnérabilité ou des tests de confidentialité ou de cryptage.

### **3.2.3. Évaluation des applications mobiles en santé et mise à disposition dans un répertoire éditorialisé constitué d'une base de données**

Des répertoires (bases de données d'applications) sont réalisés par des organismes publics qui évaluent de manière très approfondie et spécifique plusieurs domaines (501).

- *eHealth* (Suisse)

Après une revue de la littérature, ce répertoire propose neuf domaines d'évaluation (transparence, adéquation au but, proportionnalité du risque, acceptabilité éthique, conformité au droit, validité du contenu, adéquation technique, facilité d'utilisation et efficacité des ressources) qui sont déclinés en 18 caractéristiques et 25 exigences (587). En 2020, aucune app n'était répertoriée (501).

- Répertoire du *NHS Health Apps Library* (Grande-Bretagne)

Le *NHS Health Apps Library* (499) base son évaluation, depuis février 2021, sur le *Digital Technical Assessment Criteria* (588) qui repose sur quatre domaines techniques (sécurité clinique, protection des données personnelles, sécurité technique, critères d'interopérabilité) et un cinquième domaine qui analyse l'accessibilité et les modalités d'utilisation de l'app. Le NHS s'appuie aussi sur un cadre de référence produit par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) appelé *Evidence standards framework for digital health technologies* (589).

Un niveau minimum est demandé pour la qualité du contenu médical. Ce contenu médical doit être (i) valide (en accord avec les meilleures sources disponibles, telles que les recommandations du NICE, les organisations professionnelles pertinentes ou les organisations de patients britanniques reconnues, et appropriées pour la population cible), (ii) exact, (iii) à jour, (iv) révisé et mis à jour par des experts compétents à des intervalles définis, (v) suffisamment complet.

Ce répertoire a été mis hors service en décembre 2021 (499).

- **AppSaludable (région Andalousie, Espagne)**

*AppSaludable* est une plateforme européenne qui recense les apps (590) et les évalue selon quatre domaines et trente et une recommandations. Cette évaluation s'effectue en 4 phases (formulaire de soumission, auto-évaluation, évaluation externe et certification de la région).

- **MySNS Seleção (Portugal)**

*MySNS Seleção* suit le même modèle d'évaluation que *AppSaludable* (591), les recommandations européennes (526), et le code de respect des données personnelles européen (564). Ainsi, l'évaluation d'une app repose sur quatre critères : (i) performance, (ii) sécurité, (iii) utilité publique, (iv) qualité et sécurité de l'information. Le processus d'évaluation comporte 5 phases (501).

En plus de ces répertoires éditorialisés non spécifiques d'un domaine médical, il existe des répertoires qui fournissent une annotation spécifique de chaque app dans un secteur spécialisé telles que *Our Mobile Health* en Grande-Bretagne qui cible les apps en lien avec la maladie de Parkinson (592), *AppChecker* qui cible les apps en lien avec la santé mentale ou bien encore *AppCheck* en Allemagne qui cible les pathologies chroniques pulmonaires (asthme, etc.) et le diabète. Il existe aussi des répertoires éditorialisés constitué d'une base de données proposant une sélection spécifique d'apps définie comme des dispositifs médicaux telles que *mHealthBelgium* en Belgique (593), *DiGA* en Allemagne (594), *Digi-HTA* en Finlande (595).

### **3.2.4. Évaluation des applications mobiles en santé *via* des scores, des questionnaires ou des échelles d'évaluation**

3.2.4.1. Évaluation de la qualité du contenu médical des applications mobiles en santé

Dans son rapport de 2021, la HAS indique que plusieurs échelles d'évaluation initialement mises en place pour l'évaluation des sites internet ont été adaptées pour permettre d'évaluer les apps en santé (501). Selon Silberg (596), la qualité de l'information médicale sur internet repose sur 4 principaux paramètres :

- les auteurs (leurs contributions et leurs qualifications doivent être citées),
- l'attribution (les références et les sources de l'information doivent être répertoriées pour l'ensemble du contenu ainsi que toutes les informations nécessaires concernant le copyright),



- la transparence (le ou les propriétaires doivent être clairement identifiés ainsi que les sponsors, les parrainages, les publicités, les publiédactionnels, les arrangements de financement commerciaux ou des soutiens similaires, et tout ce qui engendre de potentiels conflits d'intérêts...),
- l'actualisation (les dates de publication du contenu et de mise à jour doivent être indiquées).

L'échelle de Silberg a été construite à partir de ces quatre paramètres (596). Des adaptations de cette échelle ont été proposées. Cette échelle mesure principalement le niveau de transparence de l'information et les liens d'intérêts potentiels. Elle ne permet pas de juger de la pertinence des informations sélectionnées et diffusées (501).

L'échelle *Brief DISCERN* (597) a été élaborée à partir de DISCERN (598) qui comprend 16 questions. C'est une version courte de DISCERN mais il existe aussi une version cinq étoiles (501). En comparaison au score de Silberg, le Brief DISCERN (599) est plus focalisé sur le contenu grâce à 6 questions (Question 1 : les sources d'information utilisées pour compiler la publication sont-elles claires ?, Question 2 : est-il clair quand les informations utilisées ou rapportées dans la publication ont été produites ?, Question 3 : la publication décrit-elle le fonctionnement de chaque traitement ?, Question 4 : décrit-elle les bénéfices de chaque traitement ?, Question 5 : décrit-elle les risques de chaque traitement ?, Question 6 : décrit-elle comment les choix de traitement affectent la qualité de vie globale ?) qui sont chacune notées de 1 à 5. Bien que les questions de l'échelle Brief DISCERN analyse le contenu de l'app, elles ne permettent pas de juger complètement de la fiabilité des informations contenues (501).

Le score de Butcher date de 2015 et permet d'évaluer le contenu, la transparence des sources et du niveau de preuve d'une app à partir de 8 questions(600). Ce score sur 100 points est surtout adapté aux apps recensant des publications scientifiques.

#### 3.2.4.2. Évaluation de la qualité des applications mobiles par les développeurs

En pratique, au-delà des systèmes d'évaluation, des normes, après le développement d'une app, des tests de performance sont effectués afin de détecter d'éventuels problèmes et de vérifier la fonctionnalité (506,507). Cette campagne de test permet d'analyser le système en profondeur, l'app. Les résultats obtenus permettent ensuite l'optimisation et l'amélioration de la plateforme. Parmi les tests utilisés, le plus courant est le test de performance qui mesure le temps de réponse d'une app lorsque plusieurs usagers l'utilisent en même temps. Mais il y a aussi d'autres indicateurs de mesure tels que le nombre de transactions, le nombre d'utilisateurs connectés en simultanément et les données dites de transfert lors du test et le nombre d'opérations par unité de temps (559).

Avant qu'une app soit mise à disposition des usagers, plusieurs validations techniques sont effectuées. En fonction de la plateforme de diffusion des apps le processus varie. Une des grandes différences entre les deux plateformes de diffusion des apps est qu'Apple vérifie la totalité des apps avant de les mettre à disposition des usagers (507).

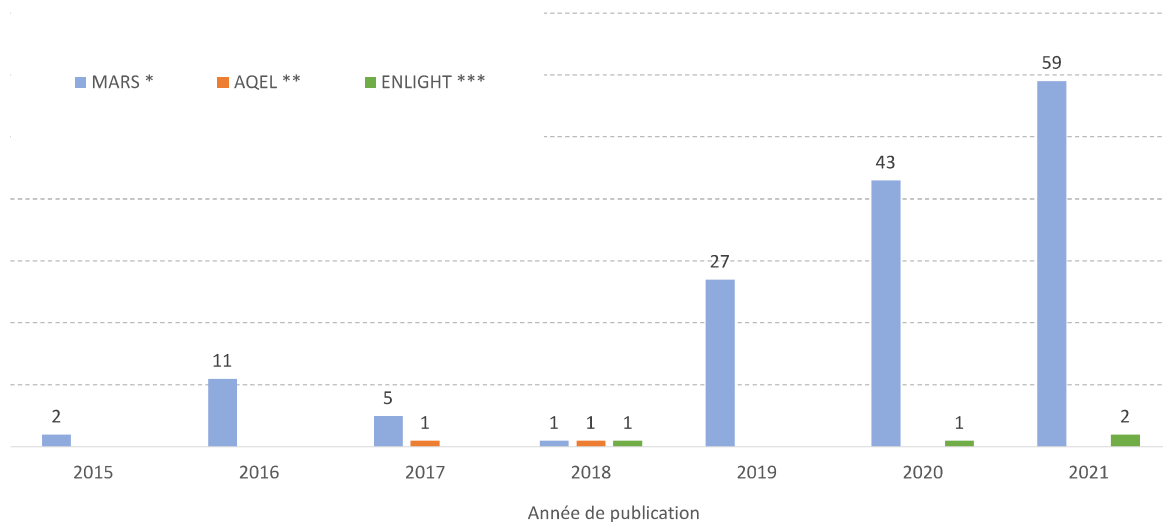
Pour Apple, les apps doivent répondre à des exigences et des directives spécifiques (507). Cette phase de validation de l'app peut durer entre 24 heures et 3 semaines selon les périodes de l'année. Si l'app est refusée, il est possible de re-soumettre l'app autant de fois que nécessaire, en apportant des précisions, en modifiant les fonctionnalités gênantes pour Apple, en corrigeant les points bloquants, etc. Les raisons de rejets des apps sont nombreuses et concernent principalement un manque d'information (14%), des bugs et plantage (8%), le non-respect des termes de la licence développeur d'Apple (6%), une description non fidèle à la réalité du contenu et des fonctionnalités (5%), des contenus frauduleux ou ambigus (5%), une incohérence du nom de l'app entre le store et le dispositif (4%), des contenus faux ou temporaires (4%), des évaluations inappropriées par le développeur (3%) ou une version essai (Beta) (2%) (601).

Android, en revanche, ne dispose pas de procédures aussi spécifiques (506). La phase de validation n'existe pas. Les apps distribuées sur le Google Play sont automatiquement disponibles au téléchargement sous 48 heures.

Cependant, il est important de noter qu'aucune validation scientifique n'est requise, quelle que soit la plateforme, avant la mise à disposition d'une app. De plus, malgré les mesures de validation, les développeurs d'app sur iOS se plaignent de la présence trop importante de clones frauduleux. Du design aux textes, l'app incriminée ressemble beaucoup trop à l'originale. EN 2021, Google a bloqué 12 millions d'app malveillantes (602).

#### 3.2.4.3. Évaluation de la qualité des applications mobiles en santé par les professionnels de santé

Les PDS ont à leur disposition plusieurs outils qui peuvent les aider à évaluer une app en santé et ainsi de la recommander ou non à leurs patients. Certaines échelles s'appliquent à des types d'app en santé spécifiques, et d'autres peuvent s'appliquer à toutes les apps de santé. Parmi les différentes échelles existantes, trois d'entre elles sont plus fréquemment citées dans la littérature (**Figure 7**) : Mobile Application Rating Scale (MARS) (603), App Quality Evaluation (AQEL) (604) et ENLIGHT (605).



**Figure 7.** Fréquence de parution d'article dans PubMed pour les échelles d'évaluations d'applications mobiles MARS, AQEL et ENLIGHT.

Ces trois échelles ont été développées en collaborations avec des PDS, sur la base de revues de littérature. Des analyses statistiques ont permis d'appuyer leur caractère reproductible. Les principales caractéristiques ainsi que les recommandations d'utilisation de ces échelles d'évaluation sont présentées dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2.** Description comparative des échelles MARS, AQEL et ENLIGHT.

OUTIL	MARS (603)	AQEL (604)	ENLIGHT (605)
Année	2015	2017	2016
Utilisateurs cibles	Développeurs d'application mobile en santé, Professionnels de santé	Développeurs d'application mobile en santé, Professionnels de santé, utilisateurs finaux	Développeurs d'application mobile en santé, Professionnels de santé
Application Cible	Toutes les apps en santé	Apps liées à la nutrition	Toutes les apps
Construction et développement	Identification des critères d'évaluation de la qualité des apps par une revue de la littérature + comité d'experts (PDS, développeurs)	Identification des critères d'évaluation de la qualité des apps par une revue de la littérature + comité de 2 chercheurs	Identification des critères d'évaluation de la qualité des apps par une revue de la littérature + 3 psychologues cliniciens
Questions / Sections	5 sections (+1 en option) 23 questions fermées spécifiques (+ 6 en option)	6 sections 37 questions	12 sections 36 questions fermées spécifiques
Types de réponses	Échelle à 5 points (de 1-Inadéquate à 5-Excellent) avec l'option "Non Applicable"	O/N ; Oui/Peut-être/Non ; Échelle à 5 niveaux (impossible à possible) ; Choix multiples (3 à 6 items)	Échelle à 5 points (de 1-Inadéquate à 5-Excellent) avec l'option "Non Applicable"
Calcul du score	Score final = moyenne des moyennes des section. ABCD Pas de pondération entre les sections.	Pas de score final	Score final = moyenne des moyennes de section. Pas de pondération entre les sections.
Traductions disponibles	Anglais, Italien (606), Espagnol (607), Allemand (608), Arabe (609), Français (610), Japonais (611)	Anglais	Anglais
Méthodologie de validation	60 apps sélectionnées 2 évaluateurs	75 apps sélectionnées 2 évaluateurs 15 nutritionnistes ont testé 1 app	42 apps - 42 sites internet 2 évaluateurs et 1 médiateur
Résultats statistiques de validation	Cronbach alpha : 0,90. ICC : 0,79 (IC 95% : 0,75-0,83) Krippendorff alpha : 0,80 Interquartile range : 0,14	Cronbach alpha : 0,80 ICC : 0,99 (P<0.001) Coefficient Spearman-Brown : 0,80 à 0,90.	Cronbach alpha : 0,88 ICC : 0,91 (IC 95% : 0,77-0,98) Correlation Pearson : (R = 0.34 à 0,86; P≤0,001)
Informations additionnelles	Utilisable pour les apps hors santé. Une version disponible pour utilisateurs finaux (612)	Développée principalement pour les applications mobiles en lien avec la nutrition	Utilisable pour les sites internet et apps hors santé.

L'échelle MARS (603) qui est la plus référencée présente l'avantage d'avoir été validée dans plusieurs langues (Allemand, Français, Espagnol, Italien, Arabe, Japonais) contrairement aux échelles ENLIGHT et AQEL. L'échelle AQEL (604) a été mise en place spécifiquement pour l'évaluation des apps dans le domaine de la nutrition mais ne permet pas d'obtenir un score global contrairement aux deux autres échelles qui peuvent être utilisées pour l'ensemble des applications en santé et qui ont un score final.

L'analyse comparative des questions contenues dans chacune de ces trois échelles permet de mettre en évidence les similarités et les divergences en termes d'évaluation (**Tableau 3** et Annexe).

**Tableau 3.** Résumé de l'analyse comparative des paramètres évalués par les échelles MARS, AQEL et ENLIGHT

	MARS (603)	AQEL (604)	ENLIGHT (605)
<b>Description</b>			
Nom, version, mise à jour, store	✓	✓	✓
Développeur, coût	✓	✗	✓
Appareil	✗	✓	✓
Résumé, programme, affiliation	✓	✗	✓
Implémentation	✗	✗	✓
Test, évaluation	✓	✗	✓
<b>Population cible</b>			
Condition clinique	✗	✗	✓
Groupe d'âge	✓	✓	✓
<b>Information et contenu</b>	✓	✓	✓
Impact possible sur le comportement et les connaissances	✓	✓	✓
Alliance Therapeutique	✗	✗	✓
<b>Fonctionnalités</b>			
Communauté, Animation	✓	✓	✗
Recommandation	✓	✗	✗
Récompense	✗	✗	✓
Retour d'expérience, rapidité de téléchargement, navigation	✓	✓	✓
Traçabilité de l'évolution	✗	✓	✗
Personnalisation	✓	✗	✓
<b>Esthétique</b>			
Dispositions et taille des boutons appropriées, qualité et pertinence des graphs	✓	✗	✓
Aspect/apparence	✓	✓	✓
<b>Engagement</b>			
Intention d'utilisation	✓	✓	✗
Divertissement, interactivité	✓	✗	✓
Adéquation du contenu à l'audience cible	✓	✓	✓
Intention de participation financière	✓	✗	✗
<b>Politique de confidentialité</b>	✗	✗	✓

### 3.2.4.4. Évaluation de la qualité des applications mobiles en santé par les usagers

Les usagers ou les patients non-experts du sujet utilisent des ressources externes pour évaluer les apps ou les objets connectés (613). Le plus souvent, les usagers s'appuient sur les avis de professionnels ou de leur entourage, ou les commentaires des utilisateurs sur le site web du fabricant. Quelques documents d'aide au choix des apps ou des précautions à prendre sont publiés pour le grand public (574,614,615). Cependant, l'évaluation des apps par les utilisateurs se fait principalement selon 3 modalités différentes. Soit l'utilisateur donne une note globale sans qu'aucun critère de jugement ne soit précisé, soit l'utilisateur se base sur des questions prédéfinies par des banques de données, soit l'utilisateur peut utiliser des grilles validées scientifiquement.

- Évaluation générale directement dans les stores

La première évaluation disponible pour un utilisateur est la note disponible sur tous les stores, note chiffrée ou symbolisée par un nombre d'étoiles. Le plus souvent, une échelle d'évaluation est définie avec un nombre maximum d'étoiles donné. Ainsi, un élément jugé médiocre n'a aucune étoile tandis qu'un excellent aura le maximum. On trouve parfois des demi-étoiles pour définir une note intermédiaire. Il faut être prudent car ces évaluations peuvent ne pas être objectives. Pustozarov *et al.* (2016) (616), ont montré que quelle que soit l'app évaluée, la note moyenne était comprise entre 4 et 5 étoiles (déviations standard de 1,65). Cette note utilisateur est controversée. En février 2022, une étude incluant 1233 apps en santé met en évidence un décalage entre les évaluations des utilisateurs (étoiles) et les évaluations des experts. En effet, une proportion importante d'apps de santé ont été identifiées comme des opportunités manquées (8,0%) ou surestimées (10,3%) (558). De plus, 90,7% des évaluations portent sur seulement 4,1% des apps disponibles c'est-à-dire que seules les apps les plus populaires ont été évaluées. Par ailleurs, il faut être prudent et différencier les avis certifiés des faux avis qui peuvent être achetés par les fabricants. En France, une fiche pratique sur le sujet (617) avec une norme ISO a été mise en place par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (501).

Par ailleurs, des études ont montré de mauvaises corrélations entre les notes des utilisateurs sur les stores, l'utilité clinique et la convivialité des apps (618). De même, une faible corrélation a été mise en évidence entre l'évaluation des utilisateurs et l'utilité clinique (rho de Spearman à 0,21 ;  $p = 0,02$ ) ou l'échelle de l'utilisation clinique (rho de Spearman à 0,11 ;  $p = 0,2$ ) (618).

De plus, la plupart des critiques deviennent rapidement obsolètes en raison du court cycle de vie de des apps. Des études sur la dynamique du marché des apps montrent que tous les 2,9 jours, une app cliniquement pertinente disparaît du marché mondial (619). La littérature récente soutient une stratégie ascendante qui met l'accent sur l'éducation des consommateurs sur la façon d'évaluer les apps de santé (620). L'un des moyens d'atteindre cet objectif consiste à fournir aux consommateurs d'apps avec des échelles de notation ou des listes de contrôle pour leur permettre d'évaluer la qualité des apps en sur la base d'un ensemble de concepts de base et de critères de qualité.

- Évaluation avec une grille validée uMARS

En 2020, une revue de la littérature a permis d'identifier une seule échelle d'évaluation des apps en santé, uMARS, pour les utilisateurs parmi les 48 échelles identifiées (570). L'échelle uMARS a été développée sur la base de l'échelle MARS qui est destinée aux PDS. Elle se compose de vingt questions notées sur cinq et organisées en quatre sous-échelles de qualité objective (engagement, fonctionnalité, esthétique et qualité de l'information) et une sous-échelle de qualité subjective (612). Le score est complété par une partie concernant impact perçu. Les analyses statistiques ont démontré que uMARS avait une excellente cohérence interne, même après un délai de 3 mois entre les évaluations. Ces résultats indiquent que uMARS permet une mesure fiable de la qualité des apps par les utilisateurs. Cet outil pourrait potentiellement être utilisé dans d'autres domaines que la santé.

Ainsi, l'évaluation des applications mobiles peut se faire à différents niveaux et devrait être un prérequis avant l'utilisation d'une app en santé.

## OBJECTIFS OPERATIONNELS DE LA RECHERCHE

Face à l'augmentation des MNT au cours du temps, notre revue de la littérature a permis de conclure que les innovations, et plus particulièrement les apps dans le domaine de la santé, représentent un levier actionnable pour la prévention des MNT. Le marché faisant état d'un grand nombre d'apps disponibles, il apparaît donc essentiel que le PDS puisse choisir de manière objective les apps qu'il pourra recommander à son patient afin de prévenir l'apparition de MNT, de réduire leur évolution ou leur complication. De plus, il n'existe pas à ce jour de processus réglementé de la qualité des apps ni de leur contenu et de leur impact sur la santé.

Face à cette problématique, notre hypothèse de recherche était que les apps pouvaient améliorer le parcours de vie de l'utilisateur en réduisant la survenue ou l'aggravation de facteurs de risque et donc des MNT. Et plus particulièrement, qu'une utilisation continue et régulière avait potentiellement un rôle préventif avec des actions sur les facteurs de risques comportementaux (nutrition, hygiène orale, tabac, alcool).

Les objectifs opérationnels de ce travail étaient donc de :

- Déterminer les facteurs de risque comportementaux qui concernent tous les usagers et sur lesquels une action individuelle leur permettrait de réduire le risque de survenue ou d'aggravation de MNT,
- Proposer aux PDS une grille d'évaluation en français afin d'évaluer objectivement la qualité des apps disponibles sur le marché pour permettre à l'utilisateur de maîtriser ses facteurs de risque modifiables,
- Identifier les apps disponibles sur le marché Français pour l'ensemble des usagers qui visent à prévenir les principaux facteurs de risque individuels modifiables.



# RESULTATS DES TRAVAUX DE RECHERCHE

## 1. Nutrition comme facteur clé modifiable des maladies parodontales et des principales maladies non transmissibles (article 1)

L'article « Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases » a été publié le 7 janvier 2021 dans la revue *Journal of Clinical Medicine*.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'impact de la nutrition en tant que facteur de risque, et plus particulièrement des régimes alimentaires, de l'apport de macronutriments et de micronutriments sur la MP et les principales MNT que sont les MCV, les diabètes et les cancers. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si les relations entre la nutrition et la MP, entre la nutrition et les MNT et, entre la MP et les MNT étaient bidirectionnelles.

Une « Scoping review » a été réalisée pour répondre à ses objectifs. La sélection des articles a été effectuée dans la base de données PubMed. Trois recherches différentes ont été réalisées en utilisant les mots-clés : (i) « nutrition » (All Fields) OR « diet » (All fields) AND « periodontal disease » (All Fields) AND « humans » (MeSH Terms); (ii) « nutrition » (All Fields) OR « diet » (All fields) AND « chronic disease » (MeSH Terms) AND « humans » (MeSH Terms) AND (« cardiovascular disease » (All fields) OR « diabetes » (All fields) OR « cancer » (All fields)); et (iii) « periodontal disease » (All Fields) AND « humans » (MeSH Terms) AND « chronic disease ». Parmi les 1459 articles identifiés, 1287 ont été exclus car ils concernaient des populations spécifiques (femmes enceintes, personnes âgées), des aspects comportementaux (mastication, hygiène) ou des boissons (alcool, café, thé ou sodas). Après lecture de l'intégralité des 172 articles, 167 publications ont été incluses. Ces articles ont été codifiés (« élevé » à « très faible ») en fonction de leur niveau de preuve (études clinique, observationnelles, revue, ...) et du processus GRADE.



La nutrition est donc un facteur de risque des MP (niveau « élevé »), des MCV (niveau « élevé »), du diabète (niveau « élevé ») et des cancers (niveau « modéré »). De plus, la MP est un facteur de risque des MCV (niveau « élevé »), du diabète (niveau « élevé ») et des cancers (niveau « modéré »). Plus spécifiquement, un apport riche en sucres, en graisses saturées, en polyols, en fibres et en graisses polyinsaturées entraîne un risque accru de MP. Ces nutriments se trouvent classiquement dans le régime alimentaire occidental (« western diet »). Considéré comme un régime « malsain », il augmente aussi le risque de MCV, de diabète et de cancers. Inversement, un apport faible en sucre, riche en fibres et riche en acides gras oméga-6 et oméga-3 permet de réduire le risque de MCV. Les régimes méditerranéen, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, végétarien et Okinawa, qui contiennent ces éléments, sont considérés comme des régimes « sains ». Ils réduisent le risque de MNT. Le rôle des micronutriments, tels que les vitamines D, E, K et le magnésium, reste flou. Tandis que d'autres, comme la vitamine A, B, C, le calcium, le zinc et les polyphénols ont un rôle dans la prévention des MNT. Certaines preuves suggèrent que les probiotiques et les prébiotiques pourraient jouer un rôle dans la santé parodontale.

L'hygiène orale est un facteur de risque des MP et des autres MNT. Elle doit être enseignée très tôt dans la vie car il a été démontré que les jeunes adultes ont déjà un microbiote oral dysbiotique et des signes d'inflammation interdentaire qui peuvent évoluer vers la MP (621,622). La priorité doit être donnée à la désorganisation du biofilm oral, notamment dans les espaces interdentaires, dans le cadre d'une prophylaxie buccale individuelle délivrée et contrôlée pour chaque patient (623). La prévention et le contrôle du processus inflammatoire gingival est un élément essentiel de la prévention de la MP. Les changements de comportement et les approches de contrôle des facteurs de risque doivent être intégrés aux efforts de prévention. Des mesures professionnelles, y compris des actions pour eux-mêmes et pour les personnes dont ils ont la charge, devraient être utilisées pour prévenir la maladie et maintenir la qualité de vie. Grâce à une alimentation et une nutrition appropriée, il est possible de réaliser une prévention primaire de nombreuses MP et, par conséquent, des MNT.

Ainsi, cet article permet de conclure que les MP et les MCV, le diabète et les cancers partagent la nutrition comme facteur de risque. La MP, qui apparaît plus tôt dans la vie d'un individu est un facteur de risque supplémentaire pour les MNT. Ainsi, la MP doit être considérée comme une maladie « sentinelle » et tout changement dans la santé parodontale doit être considéré comme un signal d'alarme.

Article

# Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases

Prescilla Martinon <sup>1</sup>, Laurie Fraticelli <sup>1</sup> , Agnes Giboreau <sup>2</sup>, Claude Dussart <sup>1</sup> , Denis Bourgeois <sup>1</sup>   
and Florence Carrouel <sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup> Laboratory “Systemic Health Care”, University of Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, EA4129, 69008 Lyon, France; prescilla.martinon@univ-lyon1.fr (P.M.); laurie.fraticelli@univ-lyon1.fr (L.F.); claude.dussart@univ-lyon1.fr (C.D.); denis.bourgeois@univ-lyon1.fr (D.B.)

<sup>2</sup> Institute Paul Bocuse Research Center, 69130 Ecully, France; agnes.giboreau@institutpaulbocuse.com

\* Correspondence: florence.carrouel@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-4-78-78-57-44

**Abstract:** Nutrition is recognized as an essential component in the prevention of a number of chronic diseases, including periodontal disease. Based on these considerations, a better understanding is required regarding how the diet, and more particularly the intake of macronutrients and micronutrients, could impact the potential relationship between nutrition and periodontal diseases, periodontal diseases and chronic diseases, nutrition and chronic diseases. To overcome this complexity, an up-to-date literature review on the nutrients related to periodontal and chronic diseases was performed. High-sugar, high-saturated fat, low-polyols, low-fiber and low-polyunsaturated-fat intake causes an increased risk of periodontal diseases. This pattern of nutrients is classically found in the Western diet, which is considered as an ‘unhealthy’ diet that causes cardiovascular diseases, diabetes and cancers. Conversely, low-sugar, high-fiber and high-omega-6-to-omega-3 fatty acid ratio intake reduces the risk of periodontal diseases. The Mediterranean, DASH, vegetarian and Okinawa diets that correspond to these nutritional intakes are considered as ‘healthy’ diets, reducing this risk of cardiovascular diseases, diabetes and cancers. The role of micronutrients, such as vitamin D, E, K and magnesium, remains unclear, while others, such as vitamin A, B, C, calcium, zinc and polyphenols have been shown to prevent PDs. Some evidence suggests that probiotics and prebiotics could promote periodontal health. Periodontal and chronic diseases share, with a time delay, nutrition as a risk factor. Thus, any change in periodontal health should be considered as a warning signal to control the dietary quality of patients and thus reduce the risk of developing chronic diseases later on.

**Keywords:** chronic diseases; periodontal diseases; prevention; nutrition; diet; nutrient; risk factor



**Citation:** Martinon, P.; Fraticelli, L.; Giboreau, A.; Dussart, C.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 197. <https://doi.org/10.3390/jcm10020197>

Received: 1 December 2020

Accepted: 4 January 2021

Published: 7 January 2021

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Nutrition is a critical component of lifelong health and development [1]. Better nutrition improves the health of infants, children and adults, reinforces the immune system, promotes safer pregnancy and childbirth, contributes to longevity and reduces the risk of non-communicable diseases [2]. Thus, nutrition and health are strongly connected. Today, the world is facing a double burden of malnutrition, including both undernutrition and overnutrition. Both forms of malnutrition are a major challenge to human health [3]. Increasing rates of overweight and obesity around the world are accompanied by soaring rates of chronic diseases (CDs) such as cardiovascular diseases (CVDs), diabetes and cancer [4,5]. It is, however, important not to link malnutrition only with obesity and major CDs. Periodontal disease (PD) is a noncommunicable disease with a 45–50% global prevalence, with 11% of the global population suffering from a severe form, which makes it the sixth most common disease [6]. The high prevalence of PDs among teenagers, adults and seniors is a public health problem [7]. PDs are oral multifactorial immunological, inflammatory diseases induced by oral microorganisms.

Nutrient diversity has a significant impact on periodontal conditions for all ages [8]. Balanced nutrition plays a major role in maintaining the symbiosis between oral microbiota and periodontal health [9]. Although many macro- and micronutrients enter the gastrointestinal tract through saliva, the chewing process is an essential element of the nutrient acquisition process. It involves the integrity of the periodontal tissue, influenced by several factors, such as tobacco, oral hygiene, epigenetic and genetic factors, nutrition and systemic health.

Moreover, an association exists between PDs and major CDs, such as CVD, diabetes, and stroke, as well as lung disease and rheumatoid arthritis [10,11]. Individuals with PD have a 19% greater risk of suffering from CVDs than healthy individuals and this risk reaches 44% in individuals 65 years of age and older [7]. It is also suggested that there is a bidirectional long-term impact of periodontitis and the main non communicable diseases [12,13].

Nutrition, PDs and the major CDs thus form an interdependent relationship throughout life. The so-called ‘common risk factors approach’, which is well accepted in public health, combines the prevention of CDs with the control of PDs, primarily by addressing a diversity of modifiable factors such as dietary risk factors e.g., micro- and macronutrients, sugar consumption, and alcohol abuse [14]. This approach suggests that a combination of interventions on the lowest common denominator, i.e., nutrition, could improve health outcomes. To the best of our knowledge, the potential three-directional interactions between nutrition, PDs and CDs have never been analyzed.

The aim of this review was to collect available scientific data on the potential relationship between nutrition/PD, nutrition/CDs, and PDs/CDs. The objective is to assess if a combined nutrition strategy could contribute to reducing CD risk through a reduction in the severity and incidence of PDs.

## 2. Materials and Methods

A review based on the principles of a scoping review was conducted to provide an overview of the available research evidence [15,16]. Unlike systematic reviews that involve a comprehensive search for studies with specific designs, the scoping review is particularly useful when the information on a topic is complex and diverse [17]. This method allows the inclusion of all study designs using the following steps: (1) identification of a clear research objective and search strategies, (2) selection of relevant publications, (3) categorization of the publications, (4) extraction of data, and (5) summarizing, analyzing and reporting the results.

### 2.1. Selection Process of Publications

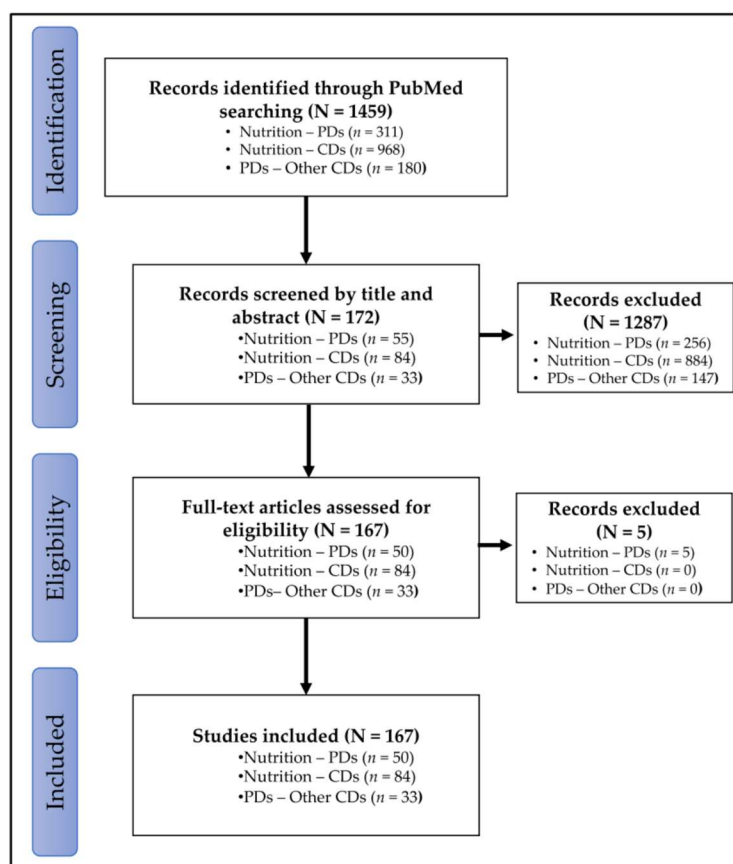
The general characteristics of scoping reviews included in this study are reported in Figure 1.

#### 2.1.1. Identification Strategy

Publications in English from September 2010 to September 2020 were identified in PubMed using the following search terms:

- Nutrition-PDs associations: “nutrition” (All Fields) OR “diet” (All fields) AND “periodontal disease” (All Fields) AND “humans” (MeSH Terms);
- Nutrition-CDs associations: “nutrition” (All Fields) OR “diet” (All fields) AND “chronic disease” (MeSH Terms) AND “humans” (MeSH Terms) AND (“cardiovascular disease” (All fields) OR “diabetes” (All fields) OR “cancer” (All fields));
- PDs-other CDs: “periodontal disease” (All Fields) AND “humans” (MeSH Terms) AND “chronic disease”.

Congress abstracts or commentaries were excluded. A total of 1451 publications were identified, with 303 studies for nutrition-PDs, 968 studies for nutrition-CDs and 180 for PDs-other CDs (Figure 1).



**Figure 1.** Flowchart of study selection process. CDs: chronic diseases; PD: periodontal diseases.

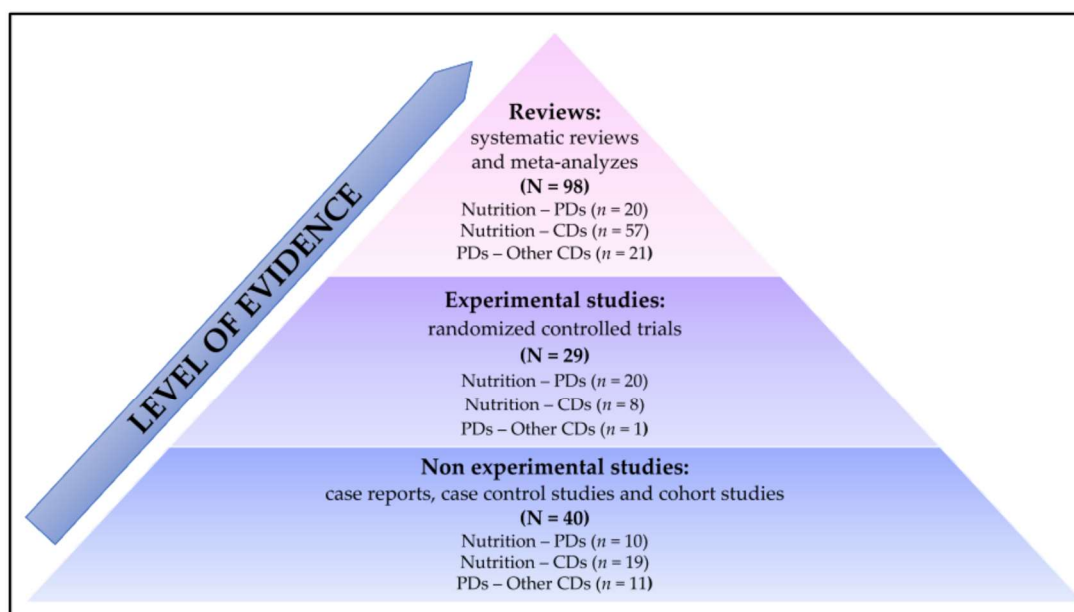
### 2.1.2. Screening and Eligibility of Publications

Selection was refined by reading the titles and abstracts of the 1459 studies. Thus, 1287 publications were excluded because they concerned specific populations (pregnant women, elderly), behavioral aspects (mastication, hygiene) or beverages (alcohol, coffee, tea or sodas). The full texts of the remaining 172 publications were then screened. Five publications out the scope were excluded, whereas the 167 remaining publications were included (Figure 1).

## 2.2. Determination of the Link between Nutrition, Periodontal Diseases and Other Chronic Diseases

### 2.2.1. Classification of Publications According to the Level of Evidence

From the 167 publications, the studies were classified by level of evidence [18]: non-experimental studies (i.e., observational studies: case reports, case control studies and cohort studies), experimental studies (i.e., randomized controlled trials) and reviews (i.e., systemic reviews and meta-analyses) (Figure 2).



**Figure 2.** Classification of publications according to the level of evidence. CDs: chronic diseases; PD: periodontal diseases.

### 2.2.2. Data Extraction from the Included Relevant Studies and Classification of Publications According to the GRADE Process and Summarizing of the Results

For each publication in each level of evidence and category (nutrition-PDs, nutrition-CDs or PDs-other CDs), the size of the study population, the study design, objectives, results and conclusions obtained were analyzed and coded using the GRADE process. The GRADE process was used to assess the quality of the studies [19,20]. The publications were graded independently by two assessors using the following levels:

- High: The true effect lies close to that of the estimate of the effect;
- Moderate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different;
- Low: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect;
- Very low: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

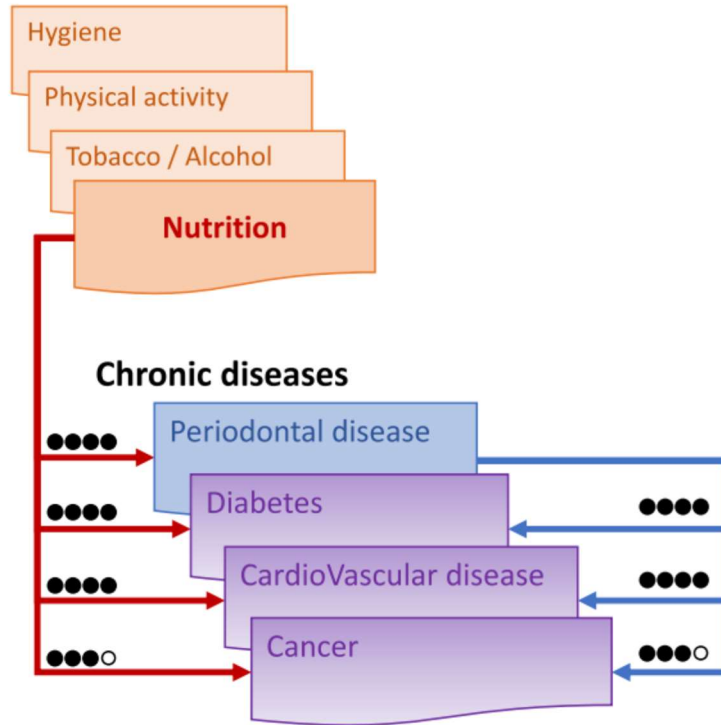
Any discordant grading was discussed by the assessors until a consensus was reached.

### 2.2.3. Summarizing of the Results

The assessors then determined the resulting grade for nutrition-PDs, nutrition-CDs and PDs-other CDs by combining the results obtained from the level of evidence and from the GRADE process. The following codifications were used: high (●●●●), moderate (●●●○), low (●●○○) and very low (●○○○). Any discordant grading was discussed by the assessors until a consensus was reached. The results are summarized in Figure 3.



### Modifiable risk factors



**Figure 3.** Assessment of the links between nutrition, periodontitis and other main chronic diseases based on the Grade process: high (●●●●) when the true effect lies close to that of the estimate of the effect, moderate (●●●○) when likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different, low (●●○○) when may be substantially different from the estimate of the effect, and very low (●○○○) when likely to be substantially different from the estimate of effect.

### 3. Link between Nutrition, Periodontitis and Other Main Chronic Diseases: Research Outcomes

#### 3.1. Nutrition as Risk Factor of Periodontal Diseases

##### 3.1.1. Impact of Macronutriments on Periodontal Diseases

Macronutrients consist of carbohydrates, proteins and fats. These are the nutrients from the food supply that provide energy to the body and ensure the proper functioning of its vital functions.

Carbohydrates are composed of sugars, starches and fibers that have different effects on PDs. While sugar and starches are sources of glucose, fibers are a nondigestible form of carbohydrates [21]. The main sources of carbohydrates are fruits, vegetables, whole grains, milk, and milk products. While grains and certain vegetables (potatoes and corn) are rich in starch, sweet potatoes are rich in sucrose. Dark-green vegetables and fruits are sources of sugars and dietary fiber [21]. Based on the American Dental Association guideline goal, the 2010 dietary guidelines for Americans, and carbohydrate consumption, Feinman et al. (2015) have defined a high-carbohydrate diet as a diet in which carbohydrates make up more than 45% of total energy intake and a low-carbohydrate diet as a diet in which carbohydrates make up less than 26% of total energy intake [22]. In the cohort of the National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) data, a high consumption of added sugar was associated with a higher PD prevalence ratio of 1.42 (95% CI, 1.08–1.85) [23].

The risk of gingival infection decreased to approximately half when the consumption of carbohydrates was restricted in a four-week diet [24]. Depending on the nature of the carbohydrates consumed, the effect on PD will be different. An excessive consumption of sugar or refined carbohydrates promoted microbiota dysbiosis that induced an inflammatory reaction and caused the apparition of PDs [25,26] (Table 1). Moreover, glucose acts on periodontal ligament cells by promoting their apoptosis and inhibiting their proliferation [27]. Conversely, polyols and fibers demonstrated a protective effect on the prevention of PDs (Table 1). Xylitol produced by the hydrogenation of xylose sugar had an antibacterial effect against *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), two periodontal bacteria [28–30]. The results from a double-blind, randomized controlled trial comparing the effect of sugar-free chewing gum sweetened with xylitol or maltitol with a chewing gum base or no gum on gingivitis and plaque scores coupled with brushing or not showed that a reduction in sugar consumption, associated with scaling and root planing, and the use of gums containing xylitol or maltitol, can improve periodontal health [29]. The difference observed could be due to the fact that contrary to glucose, polyols are not metabolized by most oral bacteria [31]. Dietary fiber intake is inversely correlated to PD, as demonstrated in the analysis of the results of the cohort NHANES (2009–2012) [22] (Table 1). Salazar et al. (2018) also concluded that there was an inverse association between PD and higher consumption of whole-grains and fruits [32]. The protective effect of fibers against PDs could be explained because they improve glycemic control [33], which is an established risk factor for periodontitis.

**Table 1.** Nutrients and their rule in the risk of periodontal disease.

Nutrients		Risk of Periodontal Disease <sup>1</sup>
Macronutrients		
Carbohydrates	Sugars	↑ (●●●●)
	Polyols	↓ (●●●●)
	Fibers	↓ (●●●●)
Fat	Saturated fatty acids	↑ (●●●●)
	Polyunsaturated fatty acids	↓ (●●●●)
Micronutrients		
Vitamins	Vitamin A	↓ (●●●●)
	Vitamin B	↓ (●●●○)
	Vitamin C	↓ (●●●●)
	Vitamin D	↓ (●○○○)
	Vitamin E	↓ (●○○○)
	Vitamin K	Not determined
Calcium	↓ (●●●○)	
Magnesium	↓ (●○○○)	
Iron	↓ (●○○○)	
Zinc	↓ (●●○○)	
Polyphenols	↓ (●●●●)	
Prebiotics and probiotics	↓ (●○○○)	

<sup>1</sup> Increased risk of periodontal disease is indicated by the symbol ↑ and decreased risk of periodontal disease is indicated by the symbol ↓. The level of evidence was codified: high (●●●●), moderate (●●●○), low (●●○○) and very low (●○○○).

Fatty acids consist of a straight alkyl chain, terminating with a carboxyl group. The number of carbons in the chain varies, and the compound may be saturated (containing no double bonds) or unsaturated (containing at least one double bond). Milk fat, coconut oil and palm oil are sources of short- and medium-chain saturated fatty acids (SFA) (4–12 carbons). Long-chain SFAs (>14 carbons) are found in other vegetable and animal fats. Many food sources are composed of different fatty acids. Olive oil contains monounsaturated fatty acids, saturated and polyunsaturated fatty acids [34]. We identified only one study evaluating the impact of total fat intake on PDs [35]. In this study, Hamasaki et al. (2017)



analyzed the results of the 2005 National Health and Nutrition Survey and demonstrated a positive association between low fat intake (23.2% of the total energy) and PDs [35]. More than the total fat intake, it is the nature of the fat that must be considered [34]. The SFA intake could enhance oxidative stress, which has been shown to be associated with PDs, exerting its effects by damaging cells [36]. One other study demonstrated that omega-3 fatty acid (polyunsaturated fatty acids) has a positive impact on PDs whereas SFAs have a negative impact [37] (Table 1). Other authors focused on the omega-6 (polyunsaturated fatty acids) to omega-3 fatty acid ratio [24]. In a review, Bosma-den Boer et al. concluded that a modern, Western lifestyle, composed of refined carbohydrates and a high Omega-6 to Omega-3 fatty acid ratio promotes inflammatory processes [25]. In a randomized controlled pilot study, Woelber et al. (2017) obtained similar results concerning the correlation between a high Omega-6 to Omega-3 fatty acid ratio and PD [24]. The positive effect observed of a decrease in the Omega-6 to Omega-3 fatty acid ratio on PD [24] supports the theory of resoleomics described by Serhan et al. [38] and the related periodontal studies [39–41].

### 3.1.2. Impact of Micronutrients on Periodontal Disease

Micronutrients consist of vitamins, minerals and trace elements. These are nutrients without energy value, but which are essential for chemical reactions and therefore vital to the body.

The presence of vitamins in the diet is important for maintaining periodontal health and preventing PDs [8,42] (Table 1). In a minireview, Gondivkar et al. (2018) described the association of PDs with deficiencies of vitamins A, C, E, folic acid and calcium [43]. Moreover, the antioxidant effects of vitamins can have a positive impact on the prevention and treatment of PDs [8].

Vitamin A is a group of fat-soluble compounds that are metabolically linked to all-trans retinol [44]. Animal-derived food such as milk, cheese, liver and eggs are sources of preformed vitamin A, whereas carrots, green leaves, broccoli, ripe mangos, sweet potato, orange-yellow vegetables, fruits and red palm oil are sources of provitamin A carotenoids [8,44]. According to the UK National Health Service, men aged from 19–64 years need 0.7 mg/day of vitamin A compared with 0.6 mg/day for women of the same age [44]. Several studies have concluded that vitamin A deficiency was linked to the PDs [44]. Conversely, the increase in the amount of beta-carotene ( $\geq 7.07$  mg/day) consumed is linked to a decrease in the number of sites with a probing depth  $> 3$  mm after scaling and root planing [45]. Vitamin A is thought to have a role in the maintenance of the integrity of epithelial cells [43].

The vitamin B complex family consists of thiamine (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pantothenic acid (B5), pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine (B6), biotin (B7), folic acid (B9), and cobalamin (B12). For adults 200  $\mu$ g/day of vitamin B9, present in leafy greens and fortified cereals, and 1.5  $\mu$ g/day of vitamin B12, present in fortified cereals, meat and fish, are recommended according to the UK National Health [44]. Few studies have analyzed the association between vitamin B and PDs. However, deficiency in vitamin B complex results in lower resistance to bacterial infections, which could explain the role of vitamin B, particularly vitamin B9, in PDs [43]. In a prospective cohort, Zong et al. analyzed the potential association between serum vitamin B12 with changes in periodontitis [46]. They demonstrated that an increase in serum vitamin B12 was associated with a decrease in the clinical parameters of PD (probing pocket depth, clinical attachment loss and, the tooth loss) [46].

Vitamin C (ascorbic acid) can be found in many fruits and vegetables. According to the UK National Health, a dose of 40 mg/day is recommended for adults [44]. Several studies have demonstrated that a low level of vitamin C was associated with PD [8,44]. In a multi-center, randomized, parallel-group, controlled clinical trial comprising 300 individuals with gingivitis, Shimabukuro et al. concluded that toothpaste with vitamin C and magnesium salt can reduce gingival inflammation [47]. Compared with conventional toothpaste, this toothpaste exhibited a significantly higher activity against reactive oxygen species, which might be associated with the onset and progression of gingival inflammation [47].

Vitamin D, which comes mainly from fortified cereals, mushrooms and fish, enhances the absorption of minerals such as calcium, iron, magnesium, phosphate and zinc [48]. It is composed of two groups, vitamin D2 (cholecalciferol) and vitamin D3 (ergocalciferol). The UK National Health recommends intake of 10 µg/day for adults [44]. Several clinical studies have demonstrated an association between a dietary vitamin D deficiency and PDs [49–51]. However, other studies have concluded that there is no link between the levels of serum vitamin D and periodontal health [49,52]. The link between vitamin D and PDs remains unclear and needs further investigation.

The vitamin E complex family consists of eight naturally occurring, lipid-soluble antioxidant micronutrients, four of which are tocopherols and four are tocotrienols. They are the most important lipid-soluble antioxidant and they prevent lipid peroxidation [44]. The major food sources are vegetable oils, fortified cereals, nuts, seeds, meats, fruits and vegetables [53]. The UK National Health Service recommends 4 mg/day for men and 3 mg/day for women, but in the USA the recommended daily intake is 15 mg [44,53]. Pfeiffer et al. concluded that there was no significant association between serum vitamin E levels and PDs [54]. However, in a more recent cross-sectional study including 4708 participants, an inverse association between serum alpha-tocopherols and PD severity was reported [55]. This difference could be attributed to fact that Zong et al. (2015) considered confounding factors such as blood lipids [55].

Vitamin K is a group of vitamins that plays a role in the synthesis of proteins that are precursors for blood coagulation factors, such as prothrombin and factors VII, IX, and X [56]. It also plays a role in the synthesis of proteins required for bone metabolism, such as periostin and osteocalcin. Kale, collards, spinach, and mustard are a source of vitamin K [8]. Vitamin K deficiency is thought to be associated with gingival bleeding; it was reported that vitamin K supplement failed to reduce pro-inflammatory factors in the periodontium in a rat model [57]. However, to our knowledge, no articles have studied the link between vitamin K and PD in humans.

Calcium is essential for the maintenance and formation of calcified tissues such as bone or teeth. The recommended daily intake for adults 19–64 years of age is 700 mg according to the UK National Health Service [44]. It is present in milk products, eggs, fish, leafy vegetables, seeds and nuts [8]. Several reviews conclude that a calcium-deficient diet was associated with PDs [8,44] (Table 1). In a recent cross-sectional study, Adegboye et al. demonstrated that the calcium intake was inversely correlated with PDs in Danish adults [58]. Tanaka et al., in a cross-sectional study including 1162 Japanese women with a mean age of 31.5 years, reported, after adjustment for age, smoking status, region of residence, education, household income, toothbrushing frequency and use of an interdental brush, an association between a calcium intake of >585 mg/day and a lower prevalence of PDs [59].

Magnesium, found mainly in cereals, nuts, seeds, cocoa, soybeans, spinach, marine vegetables and tomatoes, is also essential for the maintenance and formation of calcified tissues such as bone or teeth, but its association with periodontal health is unclear [8,44] (Table 1). The UK National Health Service recommends daily dose for men is 300 mg/day and 270 mg/day for women [44]. In the only study identified assessing the association between magnesium and PDs, Staudte et al. recorded the 7-day food intake in 42 patients with chronic periodontitis and 38 healthy subjects and reported a negative effect of magnesium-poor diets on periodontal health [60]. However, more studies are necessary before we can conclude on the effect of magnesium intake on periodontal health.

Iron plays a crucial role in oxygen transport by hemoglobin [44]. It is also an essential cofactor for many enzymes, whose function is reduced if there is an inadequate supply of iron. The recommended daily dose of iron for men aged from 19–64 years old and for women aged from 50–64 years old 8.7 mg, and for women aged from 19 to 50 years, it is 14.8 mg according to the UK National Health Service [44]. Rich food sources of iron are fish (salmon and tuna), red meat, spinach, and dry beans [8]. In a recent study, Chakraborty et al. indicated that iron-deficiency anemia was associated with a reduction in antioxidant enzymes, and so to an increase in oxidative stress and a worsening of

PDs [61]. However, no studies have studied the correlation between iron supplements and PDs (Table 1).

After iron, zinc is the most abundant trace mineral necessary for the body. The primary source of dietary zinc is protein-rich foods, spinach, nuts, fortified cereals [8,44,62]. Zinc is a cofactor in enzyme-controlled processes and it also has antioxidative properties [8,44]. Zinc starves reactive oxygen species and neutralizes bacterial toxins [63]. The UK National Health Service recommends that the daily dose for men is 9.5 mg, and 7.0 mg for women [44]. Adverse effects such as suppression of immune responses, decrease in high-density-lipoprotein cholesterol, reduction in copper absorption, and impairment of copper status have been described in case of excess intake of zinc supplements [44]. Two studies demonstrated that low serum zinc levels were associated with PDs [64,65].

Polyphenols are physiological compounds present in plants. Wine, red fruits, vegetables, grapes, green tea and coffee are food sources of polyphenols [66]. Most polyphenols have antioxidative and anti-inflammatory properties [66]. Several studies concluded on the positive effect of polyphenol in the prevention and treatment of PD. In a clinical study, it was observed in healthy patients that the use of pomegranate juice mouthwash (rich in polyphenols, tannins, ellagic acid and anthocyanins) significantly reduced the growth of *Lactobacillus* and *Streptococcus* species [67]. In PD patients, the application of a gel containing 1% curcumin (a bioactive substance of turmeric) to the affected areas in the periodontal pockets had significant bactericidal effects on *Capnocytophaga*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* and *P. gingivalis* [68]. The effect of polyphenols has also been demonstrated on the clinical signs of PD. In a randomized clinical trial, the daily oral intake of fruit/vegetable-containing capsules reduced the pocket depth in patients with chronic PD [69]. Grover et al. (2016) demonstrated that the subgingival application of a gel containing 10% of *Embllica officinalis* or gooseberry extract reduced inflammation, pocket depth and the sulcus bleeding index [70]. In patients with PD, the use of green tea extract gel (1%) containing epigallocatechin gallate or green tea extract toothpaste with 60–90% epigallocatechin gallate decreased the clinical signs of PD [71,72].

### 3.1.3. Impact of Probiotics and Prebiotics on Periodontal Disease

Probiotics are defined as “living microorganisms, mostly bacteria, non-pathogenic, used as nutritional supplements, which after being ingested in the right amount, improve the intestinal microbial balance and cause beneficial effects on the health of those who ingest them” [73]. Some probiotics are thought to have a function in the maintenance of periodontal health and the treatment of PD. In a review, Matsubara et al. analyzed 12 RCTs and concluded that oral administration of *Lactobacillus reuteri* (DSM17938, ATCC 55,730 + ATCC PTA5289,  $1 \times 10^8$  CFU), *Lactobacillus salivarius* (WB21,  $6.7 \times 10^8$  CFU) and *Lactobacillus brevis* (CD2,  $0.2 \times 10^8$  CFU) had a positive impact on the clinical signs of PD and reduced the levels of major periodontal pathogens; however, the benefits were maintained only with continuous probiotic administration [74]. Morales et al. raised the same conclusions for the same strains and also concluded on the *Lactobacillus plantarum* (L137) in supportive periodontal therapy [75]. Several mechanism could explain the action of probiotics: (i) production of lactic acid that inhibits the proliferation of periodontal bacteria by penetrating the membrane of bacteria and acidifying the cytoplasm, (ii) production of hydrogen peroxide that inhibits the growth of pathogenic bacteria, (iii) modification of proteins at the level of the site of attachment, (iv) production of inhibitory substances such as bacteriocins, (v) production of vitamins or other substances [75].

Prebiotics are “non-digestible food ingredients that beneficially affect the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon, and thus improves host health” [76]. In the only study selected for this review, Chandra et al. (2016), reported the efficacy of a probiotic, *Saccharomyces boulardii* ( $1.6 \times 10^9$  CFU), mixed in a ratio 4:1 with a prebiotic, fructooligosaccharide, in the treatment of PD when used as an adjunct to non-surgical periodontal therapy [77].

Thus, our review of the literature demonstrated that nutrition has an essential role in the development of PD (Figure 3). Particularly, the composition of the diet in terms of the main macronutrients and micronutrients was responsible for the onset of PDs. There is insufficient evidence of an association between prebiotics and probiotics and PDs.

### 3.2. Nutrition as a Risk Factor for Chronic Diseases

Human nutrition varies according to cultural, religious, and ideological practices, and it also can be modified by health concerns. Among the many diets around the world, some have been reported to have an impact on CDs. The Mediterranean diet, the Okinawa diet, the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Vegetarian diet are reported to have a positive impact on CDs such as CVDs, diabetes and cancers, whereas the Western diet is reported to be an unhealthy diet [78].

#### 3.2.1. Unhealthy Diets: Western Diets

Western diets have high calorie count and are high in proteins, fatty acids and sugar [79]. They consist mainly of meat, industrialized food, sugar, refined grains, alcohol, salt and fructose, with an associated reduced consumption of fruits and vegetables [79]. Many people in the United States and many other Western countries have adopted this diet. The evidence shows that a diet high in saturated fat and sucrose increases the risk of several chronic conditions including CVD, diabetes and cancers, compared with a diet of low-energy foods, such as fruits and vegetables [80].

In a meta-analysis of 22 cohort studies Rodríguez-Monforte et al., (2015) reported in a comparison of the highest and the lowest category of Western diets, the pooled relative risk for CVD, stroke and coronary heart disease was 1.14 (95% CI, 0.92–1.42), 1.05 (95% CI 0.91–1.22), and 1.03 (95% CI 0.90–1.17), respectively [81]. However, other observational studies and reviews concluded to a significant increased risk in case of PD [82,83]. In a cohort study, Oikonomou et al. (2018), observed that the Western dietary pattern was predictive of severe coronary artery disease (AUC: 0.73, 95% CI, 0.64–0.83,  $p < 0.001$ ). The high consumption of ultra-processed foods—commonly high in one or more of the following element: calories, saturated fat, sugar or sodium—seems to be one key element of the association between the Western diet and the higher risk of cardiovascular, cerebrovascular, and coronary heart diseases [84]. The salt content in these diets could be another key element because WHO estimated that a decrease in salt intake from the current global levels (9–12 gm/day) to the recommended level (5 gm/day) would have a major impact on reducing blood pressure and the incidence of CVDs [85]. In a study including 31,672 subjects, He et al. (2014) observed that a decrease of 1.9 g of 24 h urinary sodium was associated with a reduction in 42% of stroke deaths and 40% of coronary heart disease deaths [86]. Additionally, the Western diet contains additives, such as sweeteners, emulsifiers, thickeners, preservatives and food colorings, some of which have already been associated with CD, such as coronary diseases [79].

In a matched case-control study, Beigrezaei et al., (2019) observed that Western diet significantly increased the risk of type-2 diabetes (OR: 9.25, 95% CI, 4.95–17.4) [87]. Nagao et al. observed the same correlation [88]. Meat in the Western diets could be responsible due to their composition in high saturated fatty acid content that are responsible for obesity, hyperinsulinemia and hyperglycemia. The higher sugar intake observed in Western diets is also associated with the increasing risk of type 2 diabetes [89].

Western diets were reported to have a negative impact on the risk of colorectal, stomach and prostate cancers but not on the risk of breast, esophagus and rectal cancers [80,90–98]. The consumption of high quantities of meat in the Western diet could be one of the key elements of its impact on cancer. The International Agency for Research on Cancer has classified red meat and processed meat as “probably carcinogenic to humans” and “carcinogenic to humans”, respectively [99]. In an observational study including 104,980 participants, Fiolet et al. (2018) demonstrated that the overall risk of cancer was increased by 10% if the proportion of ultra-processed foods was increased by 10% [100]. However, results from a meta-analysis failed

to show a positive correlation between red and processed meat, cooking methods, and the concentration of heterocyclic amines with the risk of prostate cancer [101]. Thus, Western diets may have a more complex impact on cancer risk than the impact from processed and red meat as individual aliments.

### 3.2.2. Healthy Diets: Mediterranean Diet, Okinawa Diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension and Vegetarian Diet

- Impact of the Mediterranean diet on CDs

The Mediterranean diet is associated with a high intake of extra-virgin olive oil, fruits, vegetables, nuts, cereals and legumes, moderate intakes of fish, and low intakes of red meat, sweets and eggs [102]. This diet is rich in polyphenols, lycopene, trace elements, minerals, vitamins and omega-3 fatty acids [103]. Studies conclude that the Mediterranean diet, known as a “long life” diet, even when it is adapted to other countries’ eating habits, has a key role in health promotion and CD prevention [104,105]. In an umbrella review of meta-analyses of cohort studies, Galbete et al. reported a 19–27% lower risk of developing CVDs (e.g., coronary heart disease, stroke), a 13–23% lower risk of developing type-2 diabetes and a 14% lower risk of cancer mortality in subjects adhering to the Mediterranean diet compared with those with the lowest adherence levels to the diet [106].

In an observational prospective population-based cohort study including 23,232 men and women, Paterson et al. (2018) reported that subjects adhering to a Mediterranean diet had a lower risk of stroke [107]. In an observational study including 1284 patients hospitalized for an acute or chronic ischemic heart disease Siki et al. (2017) reported similar reductions in risk [108]. Based on the analysis of data from the National Nutrition and Physical Activity Survey, including 9435 subjects, Aridi et al. reported that higher adherence to a Mediterranean diet decreased the incidence of CDs, with lower concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein, diastolic blood pressure and dyslipidemia [109]. One key component of this diet is the olive oil that acts on the risk of CVDs by (i) reducing the concentrations of low-density lipoproteins, (ii) increasing the concentration of high-density lipoproteins [110] and, (ii) downregulating pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor [111].

The positive impact of the Mediterranean diet on type-2 diabetes was also observed in several studies [112–114]. The results from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) randomized trial, showed a reduction of 40% in the incidence of type-2 diabetes in subjects adopting the Mediterranean diet with extra-virgin olive oil but without energy restriction compared with subjects adopting a low-fat control diet [115]. In a recent review Martín-Peláez et al. analyzed clinical trials and prospective cohort studies including more than 100,000 participants [116]. They reported similar results and underlined that the positive impact is due to olive oil, which helps glycemic control by lowering fasting plasma glucose and HbA1c. The preventive action of the diet is probably due to the anti-inflammatory and antioxidative properties of its components. The diet is thought to act by improving autophagy, Th cells imbalance, cell adhesion, complement activity and oxidative stress [103].

The Mediterranean diet also was reported to have a positive impact on the risk of cancer [117–120]. For example, in a European cohort, with 5,296,617 person-years of follow-up, Bamia et al. observed an 8–11% decreased risk of colorectal cancer in subjects adhering to the diet [121]. In a multicenter case-control study, high adherence to a Mediterranean diet was associated with an almost 35% reduction in risk of bladder cancer compared with low adherence [122]. It is thought that the components of the diet reduce the cancer risk by reducing tumor cell growth through anti-oxidative and anti-inflammatory effects (vegetables, fruit, and olive oil), increasing chemoprotective effects (olive oil), and inhibiting tumor development (dairy products) [123–126];

- Impact of other Mediterranean-type diets on chronic diseases

The Okinawa and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets have a similar composition to that of Mediterranean diets [127].



The DASH diet is rich in vegetables and fruits, whole grains, low-fat dairy products, poultry, fish, nuts, beans and seeds. Compared with a Western diet it, contains less sugar, sodium, fats and red meat. This diet is rich in nutrients (protein, magnesium, calcium, potassium and fiber) and poor in trans-fatty acids, saturated acids and cholesterol. In a literature review of prospective cohort studies, Chiavaroli et al. (2019) reported that the DASH diet was associated with a decrease in the incidence of CVD (RR = 0.80; 95% CI, 0.76–0.85), coronary heart disease (RR = 0.79; 95% CI, 0.71–0.88), stroke (RR = 0.81; 95% CI, 0.72–0.92), and diabetes (RR = 0.82; 95% CI, 0.74–0.92) [128]. Mohsenpour et al. (2019) reported that high adherence to a DASH diet plan was associated with a decrease in any cancer mortality (RR = 0.84; 95% CI, 0.81–0.86) [129]. Several systematic reviews, including randomized controlled trials and observational prospective studies, reported the association of the DASH diet plan with lower risks for CVDs, coronary heart disease, stroke, heart failure, diabetes, and several types of cancer [130–136].

The Okinawa diet is rich in vegetables (green, yellow and roots) and fibers, has a moderate fish intake and low calorie, meat, dairy product, fat, and carbohydrate intake. In contrast with the traditional Japanese diet, the traditional Okinawa diet consists of smaller quantities of rice, replaced by sweet potato [78,137]. The Okinawan diet has only 30% of the average Japanese sugar intake, and this is mainly from fruit [78]. However, the Okinawa diet has disadvantages, including high sodium intake (soy sauce, miso soup), and unnecessary restrictions of specific food groups (e.g., meat, eggs) [78,137]. Although the Okinawa diet has been reported to have a positive impacts on the prevention of CDs, not many studies have been published in the last 10 years [78,137,138].

- Impact of vegetarian diet on chronic diseases

The vegetarian diet is a mode of nutrition based on the exclusion of all meat poultry and fish. Vegetarian diets are classified in different subgroup: vegetarian diet (no animal meat, but consumes eggs and milk), semi-vegetarian (occasional meat consumption), lacto-ovo-pesco-vegetarian (consumes fish) and vegan (no animal-derived products) [139]. In general, vegetarian diets are associated with health benefits and the results from some studies show that vegetarians tended to have a better quality diet than meat-eaters and a higher intake of important nutrients like fiber, vitamin C, vitamin E and magnesium [140].

The adherence to a vegetarian diet was shown to be associated with a reduction in CVD mortality [141]. In a meta-analysis including seven studies and 12,4706 subjects, Huang et al. (2012) reported a significant lower mortality due to coronary disease in vegetarians (RR = 0.71; 95% CI, 0.56–0.87) compared with non-vegetarians [142]. Similar results were reported by Kwok et al., (2014) and Dinu et al., (2017) [143,144]. The vegetarian diet has a positive impact on CVD risk factors, such as blood pressure, blood lipids, platelet aggregation, obesity, and metabolic syndrome [141,145,146]. The vegetarian diet has a role in the prevention of CVDs as well as in its treatment [141].

An important impact of the vegetarian diet was demonstrated in the prevention and treatment of diabetes [147,148]. In an observational study including 2918 subjects, Chiu et al., (2018) found that the adherence to a vegetarian diet for 5 years reduced the incidence of diabetes by 35%. A decrease of 53% was observed for subjects adhering to a vegetarian diet after having been non-vegetarian [149]. In a randomized controlled trial including 74 subjects, Kahleova et al. (2011) concluded that 43% of subjects adhering to a vegetarian diet were able to reduce the use of diabetes medication to treat compared with non-vegetarians [150]. A systematic review that included six studies reported an association of vegetarian diet and improved blood sugar control in people with type 2 diabetes [145].

The vegetarian diet seems to decrease the overall cancer risk [151]. In a case-control study including 469 subjects, Chang et al. (2017) observed a lower risk of breast cancer in vegetarians [152]. Similar results were obtained by Tantamango-Bartley et al. (2013) [153]. A vegetarian diet decreased the risk of cancers of the gastrointestinal tract (HR = 0.76; 95% CI, 0.63–0.90) [153]. A vegan diet reduced the overall incidence of cancer (HR = 0.84; 95% CI, 0.72–0.99) and the risk of prostate cancer (HR = 0.65; 95% CI: 0.49–0.85) [153,154]. A lacto-ovo-vegetarian diet had a positive impact on the risk of gastrointestinal cancers

(HR = 0.75; 95% CI, 0.60–0.92) [153]. A pesco-vegetarian diet reduced the risk of colorectal cancer [155]. In contrast to these results, a review by Molina-Montes et al. (2020) explained that due to the low number of studies available (five studies included), it was not possible to conclude that a vegetarian diet had a preventive role on the overall incidence of cancer [151].

Although there is evidence that vegetarian diets can prevent CDs, it is important to acknowledge that vegetarian diets have some risks. This diet is rich in linoleic acid (LA) and poor in alpha-linolenic acid (ALA), with a higher LA to ALA ratio than the recommended 4:1 ratio [156]. In 2020, Fallon et al. highlighted that vegetarian and vegan diets could be associated with a lower intake of vitamins (B12 and D), calcium, iodine and selenium in UK adult women [157]. These micronutrients play a key role in fetal development, and low intake results in a negative impact on CDs. In the long-term, vegetarian diets low in legumes, nuts and/or dairy and eggs could have a negative impact on health due to severe protein deficiencies which could increase risk muscle wasting or atrophy [158], or Kwashiorkor disease in cases of extreme severe deficiency, although there are not many publications about this [159].

The results from our review demonstrated that the diet could have an adverse or positive impact on CDs. It confirmed a strong association between nutrition and CVDs and nutrition and diabetes but only a more moderate association between nutrition and cancer, which was dependent on the type of cancer (Figure 3). The diet pattern and the nutrients have an impact on CD risk. The Nutrition and CDs Expert group reported that fruit, vegetables, beans/legumes, seafood, fish, nuts/seeds, yogurt, fiber, whole grains, omega-3, polyunsaturated fats and potassium all had protective cardiometabolic effects, and processed and unprocessed red meats, beverages, trans-fats, glycemic load and sodium all had negative cardiometabolic effects [160].

### 3.3. Periodontal Diseases as Risk Factors of Other Main Chronic Diseases

#### 3.3.1. Association between Periodontitis and the Main Chronic Diseases

PDs have been reported to be associated with CDs such as CVD, diabetes, respiratory diseases, rheumatoid arthritis, cancers, Alzheimer disease [10,161,162]. In our review, we focused on the main CDs (cardiovascular diseases, diabetes and cancers).

PDs have been reported to be associated with several CVDs, such as peripheral arterial disease, stroke, and ischemic heart disease [10,163,164]. Statistically significant associations were found between CVD and gingivitis (OR = 4.30; 95% CI, 1.85–10.00), and CVD and periodontitis (OR = 2.87; 95% CI, 1.04–7.93) [165]. In a literature review of 22 observational studies, Xu et al. (2017) observed an increased risk of myocardial infarction associated with PDs (OR = 2.02; 95% CI, 1.59–2.57) [166]. These data were confirmed by several other articles [167–169]. The link between PD and stroke was reported in several reviews [170,171]. Leira et al. (2017) reported a relative risk of 2.52 (95% CI, 1.77–3.58) for pooled cohort studies and 3.04 (95% CI, 1.10–8.43) for pooled case-control studies [170]. PDs were also reported to be associated with coronary heart disease [172]. Although the association between PD and CVDs has been reported, the causal association is not clear as PDs and CVDs exhibit multifactorial etiologies and share a common risk. However, periodontal bacteria seem to have a key role since biopsies of 17 coronary arteries in patients with atherosclerosis revealed that periodontal pathogens was present in approximately 60% of samples: *P. gingivalis* was present in 52.9%, *A. actinomycetemcomitans*, in 35.5%, *Prevotella intermedia*, in 23.5%, and *Tannerella forsythia*, in 11.7% [173].

Analyses of the National Health and Nutrition Examination Survey (2009–2010, 1165 diabetes-free adults) showed that the PD was positively associated with prevalent impaired glucose tolerance, a sign of prediabetes [174]. This association could be explained by the fact that PDs could alter glycemic control by increasing the resistance of tissues to insulin [175]. The treatment of PDs can improve glycemic control supporting this explanation [176–180]. The dysbiosis of oral microbiota could explain the association between PDs and diabetes because the subgingival microbial profile, particularly for three bacteria (*Tannerella forsythia*, *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans*), are different in patients with and without diabetes [181]. The

concentrations of *P. gingivalis* were significantly higher in patients with uncontrolled diabetes compared with those with controlled diabetes [182].

A positive correlation between PDs and pancreas, head, neck and lung cancers has been reported [162]. Corbella et al. (2018) reported a trend of increased cancer risk in patients with PDs but could not conclude because of the small number of studies [183]. Güven et al. (2019) reported a negative association between PDs and cancers in an observational study, including 5199 patients [184]. With a follow-up of 7.2 years, patients with PDs had a 17% higher risk of cancer compared with those without PDs, for the same age groups and gender. PDs increased the risk of pancreas cancer (RR = 1.74; 95% CI, 1.41–2.15) [185]. Similar results were obtained for lung cancer (HR = 1.24; 95% CI, 1.13–1.36) [186], breast cancer (RR = 1.22; 95% CI, 1.06–1.40) [187], oral cancers (OR = 3.21; 95% CI, 2.25–4.16) [188], head and neck cancer (OR = 2.63; 95% CI, 1.1.68–4.14) [189]. Periodontal pathogens could be responsible for the association between PDs and cancer. Some periodontal bacteria have been observed in the organs affected by cancer. For example, *P. gingivalis* was found at significantly elevated levels in patients with oral squamous cell carcinoma [190] and squamous cell carcinoma of the esophagus [191]. The presence of *Fusobacterium nucleatum* was higher in human colon adenomas, compared with the surrounding tissues, and in stool samples from patients with colorectal cancer, compared with those without colorectal cancer [192].

The evidence from this review supports PDs as risk factors for CVDs, type-2 diabetes and cancers. The presence of oral bacteria, particularly periodontal bacteria, could be responsible for this association [10,193,194].

### 3.3.2. Periodontal Bacteria as the Link between Periodontal Diseases and Chronic Diseases

The main factors responsible for PDs are the presence of periodontal pathogens, such as *P. gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia* in the subgingival microbiota [195]. These periodontal bacteria induce a dysbiosis of the microbiota, and the resulting inflammatory process leads to PD. These bacteria, their bacterial products and the inflammatory molecules produced in response to the presence of these bacteria can circulate, via the blood and the digestive pathways, to attain different organs [10,196,197]. The presence of oral bacteria in various organs involved in systemic pathologies has been reported in patients suffering from PD [196,197]:

- Diffusion of bacteria via blood

Bacterial penetration from the oral cavity into the underlying tissues and the blood system is only possible if one of the protective systems is defective. This failure can take place at the level of (i) the physical protection provided by oral epithelium which contains antimicrobial peptides, (ii) the electrical protection, due to the difference between the host cell and the bacterial layer, (iii) immunological protection by antibody-producing cells, (iv) phagocytic protection by the reticulo-endothelial system [196]. Patients with PDs have a high risk of bacteremia due to the increasing number of periodontal bacteria [196]. Generally, the microorganisms, which are mainly anaerobic bacteria, will be eliminated by the reticuloendothelial system within a few minutes and do not cause other clinical symptoms except for a possible slight increase in body temperature [196]. However, in some cases, the disseminated microorganisms will settle in a site where conditions are favorable for their growth; thus, bacteremia can lead to cardiovascular CDs or diabetes [10,198]. Alternatively, the production or the release of toxins such as exotoxins, endotoxins, bacterial proteins can enter into the bloodstream and, thus, be disseminated throughout the body, attaining organs where they cause CDs [10,197]. Finally, oral bacteria can induce local inflammation and the inflammatory molecules produced can diffuse in the body through the bloodstream and provoke acute and chronic inflammatory reactions at a distance from the infection site. Bacteria can also enter the bloodstream, react with specific circulating antibodies, and form macromolecular complexes that can give rise to a variety of acute and chronic inflammatory reactions at deposition sites [10,198]. The treatment of PDs leads to both a reduction in the systemic inflammatory burden and an improvement in endothelial function [199].



- Diffusion of bacteria through the digestive pathway

Although the mechanism is unknown oral bacteria, bacterial products and inflammatory molecules can also diffuse through the digestive tract, but they must be able to resist stomach acidity to survive and multiply in the gastrointestinal tract [200,201]. While the link between bacterial colonization of the intestine, intestinal inflammation and CDs has not been established, results from an observational study showed that oral bacteria can colonize and persist in the intestines, leading to activation of the immune system and chronic inflammation [202]. Oral bacteria can invade the intestinal tract directly through the esophagus, provoking intestinal dysbiosis and affecting the digestive system, leading to systemic disease [10]. Thus, several studies have reported that the passage of *P. gingivalis* through the intestine via the digestive tract is implicated in many diseases, such as colon cancer, chronic inflammatory bowel disease and diabetes. *P. gingivalis* induces dysbiosis by altering the innate defenses of the host and promoting inflammatory responses in phagocytic cells [203].

#### 4. The Association between Nutrition, Periodontal Disease and Chronic Diseases

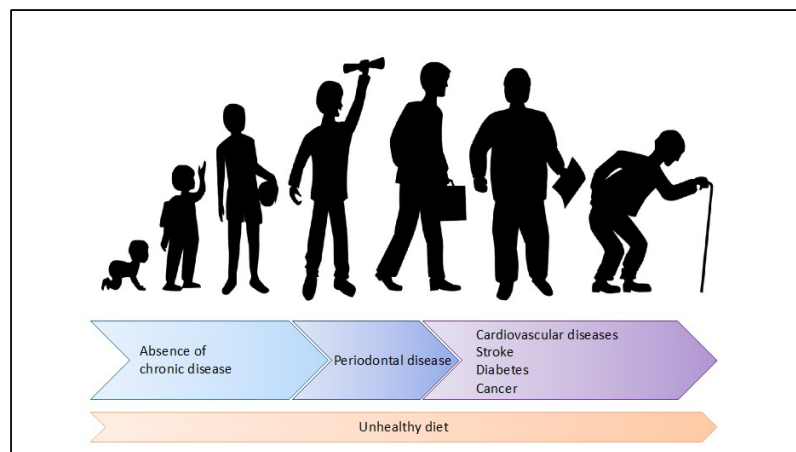
Our study has some limitations due to the choice of the review for developing and presenting summaries of evidence. Decisions about attributing a GRADE level are subjective but, to minimize bias, each article was assessed by two authors and we observed little discord between the GRADE levels attributed. We also excluded beverages (coffee, sodas, alcohol) that are modifiable risk factors, to focus the findings on nutrients and nutritional intake.

Nevertheless, this review provides strong evidence that nutrition is a common modifiable risk factor for PDs and other CDs. High-sugar, high-saturated-fat, low-polyols, low-fiber and low-polyunsaturated-fat intake cause an increased risk of PDs. This pattern of nutrients is classically found in the Western diet, which is considered as an 'unhealthy' diet that causes CVDs, diabetes and cancers. Conversely, low sugar, high fiber and high omega-6 to omega-3 fatty acid ratio intake reduces the risk of PDs. The Mediterranean, DASH, vegetarian and Okinawa diets that correspond to these nutritional intakes are considered as 'healthy' diets, and reduce this risk of CVDs, diabetes and cancers. The role of micronutrients, such as vitamin D, E, K and magnesium, remains unclear, while others, such as vitamin A, B, C, calcium, zinc and polyphenol, have been shown to prevent PDs. Hence, Western diets that have a low intake of these latter nutrients cause PDs and Mediterranean diets, with a higher intake, lead to periodontal health [24,204]. These results are observed in specific populations. The adoption of the Mediterranean diet in a group of overweight/obese subjects led to a significant decrease in periodontal pathogens such as *P. gingivalis*, *P. intermedia* and *T. denticola* in the saliva [205]. The Okinawan-based nordic diet improved the general and periodontal health in diabetic patients [206]. Some evidence suggests that probiotics and prebiotics could promote good periodontal health, but more studies are required.

A bidirectional association seems to exist between nutrition/PDs and nutrition/CDs and although it has very rarely been assessed, it seems that PD or CDs could impact the nutrition. Sheiham et al. showed that a lower intake of vitamins, calcium, essential fatty acids, protein, and total calories was significantly associated with lower numbers of natural teeth [207]. An adult population with coronary artery disease and PDs were reported to have a significantly higher percentage of their total energy contribution from beans, fried food and sweets, and to eat less fruit than people without PDs [208]. Longitudinal studies with representative samples are needed to confirm these results. The studies assessing associations between PDs and nutrition have essentially focused on the potential consequences of PDs on adults' quality of life. PDs can result in clinical signs and symptoms, including tooth mobility, bleeding, gingival recession and dental loss, which have a negative impact on daily life [209]. Since PDs are a major cause of tooth loss in adults, people with PDs are at risk of multi-tooth loss, edentulism and chewing dysfunction, which will affect their nutrition, quality of life and self-esteem [210]. Poor oral health can modify food

choices negatively, which could lead to sub-optimal nutritional condition. Hence, it is important to identify and treat periodontal and dietary problems to improve quality of life and health [43]. It has been shown that it is easier to raise awareness of the need to change eating habits in an individual with CD than in healthy people. Thus, secondary prevention has a better influence on dietary behavior than primary prevention [105]. Very few studies have analyzed the influence of CDs on dietary behaviour. In an observational study, Chong et al. (2017) concluded that the diagnosis of diabetes did not significantly change patients' diets [211]. In contrast, patients experience a reduction in their quality of life during and after cancer treatment, and due to several symptoms, these patients modify their diets [212]. However, more studies are needed to confirm these results.

Although PDs, CVDs, diabetes and cancer are all considered as CDs, they occur at different ages. World Health Organization, reported a very high prevalence of PDs in individuals aged 35 to 44 years old in 35 countries [14]. Periodontal bacteria and interdental inflammation has been reported in people aged 20 to 35 years old [213,214]. In contrast, the risk of CVD, diabetes and cancers increases with age. The risk of CVD is higher in men aged 55 years and women aged 65 [215]. The risk of diabetes is higher after 45 years old [216]. The risk of cancers starts to increase after 40 years of age but is highest at 65–69 years [217]. Therefore, over the life course, depending on age, a person will have a different risk of developing a CD. At first, the person will be at risk of developing periodontal disease and then, as age advances, he will be confronted with other chronic diseases such as CVDs, diabetes or cancer (Figure 4).



**Figure 4.** Nutrition as key risk factor of the periodontal disease and other chronic diseases during the life course.

Since nutrition is a risk factor for PDs and other non-communicable diseases and the risk for PDs appears early in life, it seems likely that nutritional control is the key factor for prevention because it can prevent PDs and, therefore, other main CDs. In addition, a healthy diet can contribute to the treatment of PDs and, consequently, this can help to prevent the apparition of CDs.

The results of this scoping review have implications for prevention and health promotion. First, nutritional deficiencies at certain stages of life can have short- and long-term consequences, including intergenerational effects [218]. Considering nutrition throughout life also requires an integrated offer of health and nutrition services by health care systems in all contexts [219]. Secondly, three of the most prominent noncommunicable diseases—cardiovascular disease, cancer, and diabetes—are linked by common preventable risk factors related to unhealthy diet. Therefore, action to prevent these diseases should

focus on controlling the risk factors in an integrated manner. Several evidence-informed actions exist to address nutrition actions relevant to adolescents and adults, i.e., promotion of health across the life course and prevention and control of CDs based on an integrated risk factor approach [220]. Thirdly, a dedicated effort is required to mobilize collective action for health. PD control and public health need to take integrated approaches to health promotion and disease prevention based on common risk factors [219]. At the least, interprofessional education should be an important part of the modern educational landscape. Introducing an education program for health practitioner students can provide them with adequate knowledge, awareness, confidence, and attitude regarding oral and chronic health issues in link with the in connection with the essential nutrition knowledge [221]. It can help them in changing behavior, prevention and ongoing CDs surveillance. Therefore, future dentists, one of the largest health professions, providing the initial contact with patients in many cases, would be put in a position where they can significantly help reduce oral and chronic health diseases.

The clinical relevance of the results of these studies highlight that nutrition is a key component of PD prevention. Health care professionals should teach their patients how to adopt a healthy diet. According to our review, to prevent the onset of PD and, later, CDs, the diet should be low in sugar and saturated fatty acid but rich in polyols, fibers, polyunsaturated acids, vitamin A, vitamin B, vitamin C, calcium and polyphenols. At the same time, they must also teach oral hygiene practices because oral hygiene is another key component of PD prevention [14]. Professional preventive measures must be based on appropriate periodontal diagnosis, as mechanical plaque removal alone is inappropriate as treatment of PD [222]. Oral hygiene should be taught very early in life because it has been shown that young adults already have a dysbiotic oral microbiota and signs of interdental inflammation that may progress to PD [213,214]. Priority should be given to the disorganization of oral biofilm, especially in the interdental spaces, as part of an individual oral prophylaxis that is delivered and controlled for each patient [223]. Prevention and control of the inflammation gingival process is a critical component for the prevention of PD. Behavioral change and risk factor control approaches should be incorporated in preventive efforts. Professional measures, including actions for themselves and for persons under their care, should be used to prevent disease and maintain quality of life. With appropriate diet and nutrition, primary prevention of many PDs and, consequently, CDs can be achieved.

While there are a number of evidence-based actions to address nutrition actions in relation to periodontal health and relevant CD prevention, the available evidence is limited in some knowledge areas. Further research could be merited in the listed areas: (i) Determining the daily quantity of each nutrient associated with periodontal health and general health; (ii) Increasing the level of evidence for the coexistence of diet with related CD risk factors in adolescence and adults. If an incorrect nutritional intake correlates to a state of oral disease, the inverse relationship is not proved. Compromised oral health can alter food choices and negatively impact food intake leading to suboptimal nutritional status which can lead to CDs [43]; (iii) Promoting the comprehensive integrated assessment, diagnosis, prevention and management of all forms of malnutrition on the prevention and management of PD [224]; (iv) Establishing follow-up action implementation research to help identify delivery innovations that reach and affect populations in order to achieve scale-up, health systems integration and sustainability. In particular, early interactions between different health professionals could help to understand the overall issues and the importance of interpersonal skills in the healthcare workplace. This will address the concern of low knowledge among physicians regarding oral health, the relationship between PD and systemic health.

## 5. Conclusions

In conclusion, this review gathers evidence for the potential relationship between nutrition/PDs, nutrition/CDs and PDs/CDs, providing a detailed review of key resources

for healthy and nutritional habits. More than healthy diet habits, we synthesized the micro- and macro-nutrients that are beneficial for health. This highlights that, during his life course, an individual adopting an unhealthy diet will be at risk of periodontal disease. Later, if his eating habits remain unchanged and the PD untreated, then he will be at risk of other CDs, such as neuro- and cardio-vascular diseases, cancers and diabetes. Therefore, the PD could thus be considered as an early risk factor of the appearance of the other chronic diseases, a kind of sentry disease. In the complex multi-component setting composed of nutrition/PD/CDs, the main lesson to be taken home is the importance of common, integrated objectives and strategies for the prevention of chronic diseases, of which nutrition is the cornerstone.

**Author Contributions:** Conceptualization, P.M., L.F. and F.C.; methodology, L.F.; validation, P.M., L.F. and F.C.; investigation, P.M., L.F. and F.C.; writing—original draft preparation, P.M., L.F., C.D., D.B. and F.C.; writing—review and editing, P.M., L.F., D.B., C.D., A.G. and F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Data Availability Statement:** No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

**Acknowledgments:** The authors acknowledge editing services from Margaret Haugh, MediCom Consult, Villeurbanne, France.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Robinson, S.M. Infant Nutrition and Lifelong Health: Current Perspectives and Future Challenges. *J. Dev. Orig. Health Dis.* **2015**, *6*, 384–389. [\[CrossRef\]](#)
2. Global Nutrition Policy Review 2016–2017: Country Progress in Creating Enabling Policy Environments for Promoting Healthy Diets and Nutrition. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241514873> (accessed on 23 October 2020).
3. Singleton, C.R.; Li, Y.; Odoms-Young, A.; Zenk, S.N.; Powell, L.M. Change in Food and Beverage Availability and Marketing Following the Introduction of a Healthy Food Financing Initiative-Supported Supermarket. *Am. J. Health Promot.* **2019**, *33*, 525–533. [\[CrossRef\]](#)
4. Hruby, A.; Hu, F.B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* **2015**, *33*, 673–689. [\[CrossRef\]](#)
5. Oates, G.R.; Jackson, B.E.; Partridge, E.E.; Singh, K.P.; Fouad, M.N.; Bae, S. Sociodemographic Patterns of Chronic Disease: How the Mid-South Region Compares to the Rest of the Country. *Am. J. Prev. Med.* **2017**, *52*, S31–S39. [\[CrossRef\]](#)
6. Kassebaum, N.J.; Smith, A.G.C.; Bernabé, E.; Fleming, T.D.; Reynolds, A.E.; Vos, T.; Murray, C.J.L.; Marcenes, W. GBD 2015 Oral Health Collaborators Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J. Dent. Res.* **2017**, *96*, 380–387. [\[CrossRef\]](#)
7. Nazir, M.A. Prevalence of Periodontal Disease, Its Association with Systemic Diseases and Prevention. *Int. J. Health Sci. Qassim* **2017**, *11*, 72–80.
8. Najeeb, S.; Zafar, M.S.; Khurshid, Z.; Zohaib, S.; Almas, K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients* **2016**, *8*, 530. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Kato, I.; Vasquez, A.; Moyerbrailean, G.; Land, S.; Djuric, Z.; Sun, J.; Lin, H.-S.; Ram, J.L. Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome. *J. Am. Coll. Nutr.* **2017**, *36*, 88–98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Bourgeois, D.; Inquimbert, C.; Ottolenghi, L.; Carrouel, F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms* **2019**, *7*, 424. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Sanz, M.; Marco Del Castillo, A.; Jepsen, S.; Gonzalez-Juanatey, J.R.; D’Aiuto, F.; Bouchard, P.; Chapple, I.; Dietrich, T.; Gotsman, I.; Graziani, F.; et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus Report. *J. Clin. Periodontol.* **2020**, *47*, 268–288. [\[CrossRef\]](#)
12. Polak, D.; Shapira, L. An Update on the Evidence for Pathogenic Mechanisms That May Link Periodontitis and Diabetes. *J. Clin. Periodontol.* **2018**, *45*, 150–166. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Nagpal, R.; Yamashiro, Y.; Izumi, Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediat. Inflamm.* **2015**, *2015*, 793898. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Petersen, P.E.; Bourgeois, D.; Ogawa, H.; Estupinan-Day, S.; Ndiaye, C. The Global Burden of Oral Diseases and Risks to Oral Health. *Bull. World Health Organ.* **2005**, *83*, 661–669. [\[CrossRef\]](#)
15. Sucharew, H.; Macaluso, M. Progress Notes: Methods for Research Evidence Synthesis: The Scoping Review Approach. *J. Hosp. Med.* **2019**, *14*, 416–418. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

16. Arksey, H.; O'Malley, L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. *Int. J. Soc. Res. Methodol.* **2005**, *8*, 19–32. [CrossRef]
17. Munn, Z.; Peters, M.D.J.; Stern, C.; Tufanaru, C.; McArthur, A.; Aromataris, E. Systematic Review or Scoping Review? Guidance for Authors When Choosing between a Systematic or Scoping Review Approach. *BMC Med. Res. Methodol.* **2018**, *18*. [CrossRef]
18. Burns, P.B.; Rohrich, R.J.; Chung, K.C. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr. Surg.* **2011**, *128*, 305–310. [CrossRef]
19. What Is GRADE? | BMJ Best Practice. Available online: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/> (accessed on 23 October 2020).
20. Balslem, H.; Helfand, M.; Schünemann, H.J.; Oxman, A.D.; Kunz, R.; Brozek, J.; Vist, G.E.; Falck-Ytter, Y.; Meerpohl, J.; Norris, S.; et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the Quality of Evidence. *J. Clin. Epidemiol.* **2011**, *64*, 401–406. [CrossRef]
21. Slavin, J.; Carlson, J. Carbohydrates. *Adv. Nutr.* **2014**, *5*, 760–761. [CrossRef]
22. Feinman, R.D.; Pogozelski, W.K.; Astrup, A.; Bernstein, R.K.; Fine, E.J.; Westman, E.C.; Accurso, A.; Frassetto, L.; Gower, B.A.; McFarlane, S.I.; et al. Dietary Carbohydrate Restriction as the First Approach in Diabetes Management: Critical Review and Evidence Base. *Nutrition* **2015**, *31*, 1–13. [CrossRef]
23. Lula, E.C.O.; Ribeiro, C.C.C.; Hugo, F.N.; Alves, C.M.C.; Silva, A.A.M. Added Sugars and Periodontal Disease in Young Adults: An Analysis of NHANES III Data. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 1182–1187. [CrossRef] [PubMed]
24. Woelber, J.P.; Bremer, K.; Vach, K.; König, D.; Hellwig, E.; Ratka-Krüger, P.; Al-Ahmad, A.; Tennert, C. An Oral Health Optimized Diet Can Reduce Gingival and Periodontal Inflammation in Humans—A Randomized Controlled Pilot Study. *BMC Oral Health* **2017**, *17*. [CrossRef] [PubMed]
25. Bosma-den Boer, M.M.; Van Wetten, M.-L.; Pruijboom, L. Chronic Inflammatory Diseases Are Stimulated by Current Lifestyle: How Diet, Stress Levels and Medication Prevent Our Body from Recovering. *Nutr. Metab.* **2012**, *9*, 32. [CrossRef] [PubMed]
26. Adler, C.J.; Dobney, K.; Weyrich, L.S.; Kaidonis, J.; Walker, A.W.; Haak, W.; Bradshaw, C.J.A.; Townsend, G.; Sołtysiak, A.; Alt, K.W.; et al. Sequencing Ancient Calcified Dental Plaque Shows Changes in Oral Microbiota with Dietary Shifts of the Neolithic and Industrial Revolutions. *Nat. Genet.* **2013**, *45*, 450–455. [CrossRef] [PubMed]
27. Liu, J.; Jiang, Y.; Mao, J.; Gu, B.; Liu, H.; Fang, B. High Levels of Glucose Induces a Dose-Dependent Apoptosis in Human Periodontal Ligament Fibroblasts by Activating Caspase-3 Signaling Pathway. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2013**, *170*, 1458–1471. [CrossRef]
28. Park, E.; Na, H.S.; Kim, S.M.; Wallet, S.; Cha, S.; Chung, J. Xylitol, an Anticaries Agent, Exhibits Potent Inhibition of Inflammatory Responses in Human THP-1-Derived Macrophages Infected with Porphyromonas Gingivalis. *J. Periodontol.* **2014**, *85*, e212–e223. [CrossRef]
29. Keukenmeester, R.S.; Slot, D.E.; Rosema, N.A.M.; Van Loveren, C.; Van der Weijden, G.A. Effects of Sugar-Free Chewing Gum Sweetened with Xylitol or Maltitol on the Development of Gingivitis and Plaque: A Randomized Clinical Trial. *Int. J. Dent. Hyg.* **2014**, *12*, 238–244. [CrossRef]
30. Kim, S.; Park, M.H.; Song, Y.R.; Na, H.S.; Chung, J. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans-Induced AIM2 Inflammasome Activation Is Suppressed by Xylitol in Differentiated THP-1 Macrophages. *J. Periodontol.* **2016**, *87*, e116–e126. [CrossRef]
31. Bradshaw, D.J.; Marsh, P.D. Effect of Sugar Alcohols on the Composition and Metabolism of a Mixed Culture of Oral Bacteria Grown in a Chemostat. *Caries Res.* **1994**, *28*, 251–256. [CrossRef]
32. Salazar, C.R.; Laniado, N.; Mossavar-Rahmani, Y.; Borrell, L.N.; Qi, Q.; Sotres-Alvarez, D.; Morse, D.E.; Singer, R.H.; Kaplan, R.C.; Badner, V.; et al. Better Diet Quality Is Associated with Lower Odds of Severe Periodontitis in US Hispanics/Latinos. *J. Clin. Periodontol.* **2018**, *45*, 780–790. [CrossRef]
33. Fujii, H.; Iwase, M.; Ohkuma, T.; Ogata-Kaizu, S.; Ide, H.; Kikuchi, Y.; Idewaki, Y.; Joudai, T.; Hirakawa, Y.; Uchida, K.; et al. Impact of Dietary Fiber Intake on Glycemic Control, Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr. J.* **2013**, *12*, 159. [CrossRef] [PubMed]
34. Forouhi, N.G.; Krauss, R.M.; Taubes, G.; Willett, W. Dietary Fat and Cardiometabolic Health: Evidence, Controversies, and Consensus for Guidance. *BMJ* **2018**, *361*, k2139. [CrossRef] [PubMed]
35. Hamasaki, T.; Kitamura, M.; Kawashita, Y.; Ando, Y.; Saito, T. Periodontal Disease and Percentage of Calories from Fat Using National Data. *J. Periodont. Res.* **2017**, *52*, 114–121. [CrossRef] [PubMed]
36. Milward, M.R.; Chapple, I. The Role of Diet in Periodontal Disease. *Clin. Dent. Health* **2013**, *52*, 18–21.
37. Varela-López, A.; Giampieri, F.; Bullón, P.; Battino, M.; Quiles, J.L. Role of Lipids in the Onset, Progression and Treatment of Periodontal Disease. A Systematic Review of Studies in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1202. [CrossRef]
38. Serhan, C.N.; Chiang, N.; Dalli, J. The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel pro-Resolving Lipid Mediators in Resolution. *Semin. Immunol.* **2015**, *27*, 200–215. [CrossRef]
39. Hasturk, H.; Kantarci, A.; Van Dyke, T.E. Paradigm Shift in the Pharmacological Management of Periodontal Diseases. *Front. Oral Biol.* **2012**, *15*, 160–176. [CrossRef]
40. El-Sharkawy, H.; Aboelsaad, N.; Eliwa, M.; Darweesh, M.; Alshahat, M.; Kantarci, A.; Hasturk, H.; Van Dyke, T.E. Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis with Daily Dietary Supplementation with Omega-3 Fatty Acids and Low-Dose Aspirin. *J. Periodontol.* **2010**, *81*, 1635–1643. [CrossRef]
41. Elkhouli, A.M. The Efficacy of Host Response Modulation Therapy (Omega-3 plus Low-Dose Aspirin) as an Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis (Clinical and Biochemical Study). *J. Periodont. Res.* **2011**, *46*, 261–268. [CrossRef]



42. Cagetti, M.G.; Wolf, T.G.; Tennert, C.; Camoni, N.; Lingström, P.; Campus, G. The Role of Vitamins in Oral Health. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 938. [\[CrossRef\]](#)
43. Gondivkar, S.M.; Gadail, A.R.; Gondivkar, R.S.; Sarode, S.C.; Sarode, G.S.; Patil, S.; Awan, K.H. Nutrition and Oral Health. *Dis. Mon.* **2019**, *65*, 147–154. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Dommisch, H.; Kuzmanova, D.; Jönsson, D.; Grant, M.; Chapple, I. Effect of Micronutrient Malnutrition on Periodontal Disease and Periodontal Therapy. *Periodontology 2000* **2018**, *78*, 129–153. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Dodington, D.W.; Fritz, P.C.; Sullivan, P.J.; Ward, W.E. Higher Intakes of Fruits and Vegetables,  $\beta$ -Carotene, Vitamin C,  $\alpha$ -Tocopherol, EPA, and DHA Are Positively Associated with Periodontal Healing after Nonsurgical Periodontal Therapy in Nonsmokers but Not in Smokers. *J. Nutr.* **2015**, *145*, 2512–2519. [\[CrossRef\]](#)
46. Zong, G.; Holtfreter, B.; Scott, A.E.; Völzke, H.; Petersmann, A.; Dietrich, T.; Newson, R.S.; Kocher, T. Serum Vitamin B12 Is Inversely Associated with Periodontal Progression and Risk of Tooth Loss: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Periodontol.* **2016**, *43*, 2–9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Shimabukuro, Y.; Nakayama, Y.; Ogata, Y.; Tamazawa, K.; Shimauchi, H.; Nishida, T.; Ito, K.; Chikazawa, T.; Kataoka, S.; Murakami, S. Effects of an Ascorbic Acid-Derivative Dentifrice in Patients with Gingivitis: A Double-Masked, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Periodontol.* **2015**, *86*, 27–35. [\[CrossRef\]](#)
48. Schwalfenberg, G.K.; Genuis, S.J. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. *Sci. World J.* **2015**, *2015*. [\[CrossRef\]](#)
49. Antonoglou, G.N.; Knuutila, M.; Niemelä, O.; Raunio, T.; Karttunen, R.; Vainio, O.; Hedberg, P.; Ylöstalo, P.; Tervonen, T. Low Serum Level of 1,25(OH)<sub>2</sub>D Is Associated with Chronic Periodontitis. *J. Periodont. Res.* **2015**, *50*, 274–280. [\[CrossRef\]](#)
50. Bashutski, J.D.; Eber, R.M.; Kinney, J.S.; Benavides, E.; Maitra, S.; Braun, T.M.; Giannobile, W.V.; McCauley, L.K. The Impact of Vitamin D Status on Periodontal Surgery Outcomes. *J. Dent. Res.* **2011**, *90*, 1007–1012. [\[CrossRef\]](#)
51. Stein, S.H.; Tipton, D.A. Vitamin D and Its Impact on Oral Health—An Update. *J. Tenn. Dent. Assoc.* **2011**, *91*, 30–33.
52. Lee, H.-J.; Je, D.-I.; Won, S.-J.; Paik, D.-I.; Bae, K.-H. Association between Vitamin D Deficiency and Periodontal Status in Current Smokers. *Community Dent. Oral Epidemiol.* **2015**, *43*, 471–478. [\[CrossRef\]](#)
53. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Vitamin A. *EFSA J.* **2015**, *13*, 4028. [\[CrossRef\]](#)
54. Pfeiffer, C.M.; Sternberg, M.R.; Schleicher, R.L.; Rybak, M.E. Dietary Supplement Use and Smoking Are Important Correlates of Biomarkers of Water-Soluble Vitamin Status after Adjusting for Sociodemographic and Lifestyle Variables in a Representative Sample of U.S. Adults. *J. Nutr.* **2013**, *143*, 957S–965S. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Zong, G.; Scott, A.E.; Griffiths, H.R.; Zock, P.L.; Dietrich, T.; Newson, R.S. Serum  $\alpha$ -Tocopherol Has a Nonlinear Inverse Association with Periodontitis among US Adults. *J. Nutr.* **2015**, *145*, 893–899. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Gröber, U.; Reichrath, J.; Holick, M.F.; Kisters, K. Vitamin K: An Old Vitamin in a New Perspective. *Dermatoendocrinology* **2014**, *6*, e968490. [\[CrossRef\]](#)
57. Aral, K.; Alkan, B.A.; Saraymen, R.; Yay, A.; Şen, A.; Önder, G.Ö. Therapeutic Effects of Systemic Vitamin K2 and Vitamin D3 on Gingival Inflammation and Alveolar Bone in Rats with Experimentally Induced Periodontitis. *J. Periodontol.* **2015**, *86*, 666–673. [\[CrossRef\]](#)
58. Adegboye, A.R.; Boucher, B.J.; Kongstad, J.; Fiehn, N.-E.; Christensen, L.B.; Heitmann, B.L. Calcium, Vitamin D, Casein and Whey Protein Intakes and Periodontitis among Danish Adults. *Public Health Nutr.* **2016**, *19*, 503–510. [\[CrossRef\]](#)
59. Tanaka, K.; Miyake, Y.; Okubo, H.; Hanioka, T.; Sasaki, S.; Miyatake, N.; Arakawa, M. Calcium Intake Is Associated with Decreased Prevalence of Periodontal Disease in Young Japanese Women. *Nutr. J.* **2014**, *13*, 109. [\[CrossRef\]](#)
60. Staudte, H.; Kranz, S.; Völpel, A.; Schütze, J.; Sigusch, B.W. Comparison of Nutrient Intake between Patients with Periodontitis and Healthy Subjects. *Quintessence Int.* **2012**, *43*, 907–916.
61. Chakraborty, S.; Tewari, S.; Sharma, R.K.; Narula, S.C.; Ghalaut, P.S.; Ghalaut, V. Impact of Iron Deficiency Anemia on Chronic Periodontitis and Superoxide Dismutase Activity: A Cross-Sectional Study. *J. Periodontal. Implant. Sci.* **2014**, *44*, 57–64. [\[CrossRef\]](#)
62. Olza, J.; Aranceta-Bartrina, J.; González-Gross, M.; Ortega, R.M.; Serra-Majem, L.; Varela-Moreiras, G.; Gil, Á. Reported Dietary Intake and Food Sources of Zinc, Selenium, and Vitamins A, E and C in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients* **2017**, *9*, 697. [\[CrossRef\]](#)
63. Rostan, E.F.; DeBuys, H.V.; Madey, D.L.; Pinnell, S.R. Evidence Supporting Zinc as an Important Antioxidant for Skin. *Int. J. Dermatol.* **2002**, *41*, 606–611. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Thomas, B.; Kumari, S.; Ramitha, K.; Ashwini Kumari, M.B. Comparative Evaluation of Micronutrient Status in the Serum of Diabetes Mellitus Patients and Healthy Individuals with Periodontitis. *J. Indian Soc. Periodontol.* **2010**, *14*, 46–49. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Thomas, B.; Ramesh, A.; Suresh, S.; Prasad, B.R. A Comparative Evaluation of Antioxidant Enzymes and Selenium in the Serum of Periodontitis Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Contemp. Clin. Dent.* **2013**, *4*, 176–180. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Silva, R.F.M.; Pogačnik, L. Polyphenols from Food and Natural Products: Neuroprotection and Safety. *Antioxidants* **2020**, *9*, 61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Kote, S.; Kote, S.; Nagesh, L. Effect of Pomegranate Juice on Dental Plaque Microorganisms (Streptococci and Lactobacilli). *Anc. Sci. Life* **2011**, *31*, 49–51.
68. Bhatia, M.; Urolagin, S.S.; Pentyala, K.B.; Urolagin, S.B.; KB, M.; Bhoi, S. Novel Therapeutic Approach for the Treatment of Periodontitis by Curcumin. *J. Clin. Diagn Res.* **2014**, *8*, ZC65–ZC69. [\[CrossRef\]](#)

69. Chapple, I.L.C.; Milward, M.R.; Ling-Mountford, N.; Weston, P.; Carter, K.; Askey, K.; Dallal, G.E.; De Spirt, S.; Sies, H.; Patel, D.; et al. Adjunctive Daily Supplementation with Encapsulated Fruit, Vegetable and Berry Juice Powder Concentrates and Clinical Periodontal Outcomes: A Double-Blind RCT. *J. Clin. Periodontol.* **2012**, *39*, 62–72. [[CrossRef](#)]
70. Grover, S.; Tewari, S.; Sharma, R.K.; Singh, G.; Yadav, A.; Naula, S.C. Effect of Subgingivally Delivered 10% Emblica Officinalis Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis—A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 956–962. [[CrossRef](#)]
71. Hrishi, T.S.; Kundapur, P.P.; Naha, A.; Thomas, B.S.; Kamath, S.; Bhat, G.S. Effect of Adjunctive Use of Green Tea Dentifrice in Periodontitis Patients—A Randomized Controlled Pilot Study. *Int. J. Dent. Hyg.* **2016**, *14*, 178–183. [[CrossRef](#)]
72. Chava, V.K.; Vedula, B.D. Thermo-Reversible Green Tea Catechin Gel for Local Application in Chronic Periodontitis: A 4-Week Clinical Trial. *J. Periodontol.* **2013**, *84*, 1290–1296. [[CrossRef](#)]
73. Isolauri, E.; Kirjavainen, P.V.; Salminen, S. Probiotics: A Role in the Treatment of Intestinal Infection and Inflammation? *Gut* **2002**, *50* (Suppl. 3), III54–III59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Matsubara, V.H.; Bandara, H.M.H.N.; Ishikawa, K.H.; Mayer, M.P.A.; Samaranyake, L.P. The Role of Probiotic Bacteria in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2016**, *14*, 643–655. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Morales, A.; Bravo-Bown, J.; Bedoya, J.; Gamonal, J. Probiotics and Periodontal Diseases. *Insights Var. Asp. Oral Health* **2017**. [[CrossRef](#)]
76. Gibson, G.R.; Roberfroid, M.B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J. Nutr.* **1995**, *125*, 1401–1412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Chandra, R.V.; Swathi, T.; Reddy, A.A.; Chakravarthy, Y.; Nagarajan, S.; Naveen, A. Effect of a Locally Delivered Probiotic-Prebiotic Mixture as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Management of Chronic Periodontitis. *J. Int. Acad. Periodontol.* **2016**, *18*, 67–75. [[PubMed](#)]
78. Willcox, D.C.; Scapagnini, G.; Willcox, B.J. Healthy Aging Diets Other than the Mediterranean: A Focus on the Okinawan Diet. *Mech. Ageing Dev.* **2014**, *136–137*, 148–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Statovci, D.; Aguilera, M.; MacSharry, J.; Melgar, S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 838. [[CrossRef](#)]
80. Fabiani, R.; Minelli, L.; Bertarelli, G.; Bacci, S. A Western Dietary Pattern Increases Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2016**, *8*, 626. [[CrossRef](#)]
81. Rodríguez-Monforte, M.; Flores-Mateo, G.; Sánchez, E. Dietary Patterns and CVD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 1341–1359. [[CrossRef](#)]
82. AlJehani, Y.A. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *Int. J. Dent.* **2014**, *2014*. [[CrossRef](#)]
83. Oikonomou, E.; Psaltopoulou, T.; Georgiopoulos, G.; Siasos, G.; Kokkou, E.; Antonopoulos, A.; Vogiatzi, G.; Tsalamandris, S.; Gennimata, V.; Papanikolaou, A.; et al. Western Dietary Pattern Is Associated With Severe Coronary Artery Disease. *Angiology* **2018**, *69*, 339–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Srour, B.; Fezeu, L.K.; Kesse-Guyot, E.; Allès, B.; Méjean, C.; Andrianasolo, R.M.; Chazelas, E.; Deschasaux, M.; Hercberg, S.; Galan, P.; et al. Ultra-Processed Food Intake and Risk of Cardiovascular Disease: Prospective Cohort Study (NutriNet-Santé). *BMJ* **2019**, *365*, l1451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Ha, S.K. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* **2014**, *12*, 7–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. He, F.J.; Pombo-Rodrigues, S.; Macgregor, G.A. Salt Reduction in England from 2003 to 2011: Its Relationship to Blood Pressure, Stroke and Ischaemic Heart Disease Mortality. *BMJ Open* **2014**, *4*, e004549. [[CrossRef](#)]
87. Beigrezaei, S.; Ghiasvand, R.; Feizi, A.; Iraj, B. Relationship between Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes. *Int. J. Prev. Med.* **2019**, *10*, 122. [[CrossRef](#)]
88. Nagao, M.; Asai, A.; Sugihara, H.; Oikawa, S. Fat Intake and the Development of Type 2 Diabetes. *Endocr. J.* **2015**, *62*, 561–572. [[CrossRef](#)]
89. Rippe, J.M.; Angelopoulos, T.J. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients* **2016**, *8*, 697. [[CrossRef](#)]
90. Brennan, S.F.; Cantwell, M.M.; Cardwell, C.R.; Velentzis, L.S.; Woodside, J.V. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 1294–1302. [[CrossRef](#)]
91. Xiao, Y.; Xia, J.; Li, L.; Ke, Y.; Cheng, J.; Xie, Y.; Chu, W.; Cheung, P.; Kim, J.H.; Colditz, G.A.; et al. Associations between Dietary Patterns and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Breast Cancer Res.* **2019**, *21*, 16. [[CrossRef](#)]
92. Liu, R.; Pei, Q.; Shou, T.; Zhang, W.; Hu, J.; Li, W. Apoptotic Effect of Green Synthesized Gold Nanoparticles from Curcuma Wenyujin Extract against Human Renal Cell Carcinoma A498 Cells. *Int. J. Nanomed.* **2019**, *14*, 4091–4103. [[CrossRef](#)]
93. Sun, Y.; Li, Z.; Li, J.; Li, Z.; Han, J. A Healthy Dietary Pattern Reduces Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2016**, *8*, 134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Magalhães, B.; Peleteiro, B.; Lunet, N. Dietary Patterns and Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* **2012**, *21*, 15–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Feng, Y.-L.; Shu, L.; Zheng, P.-F.; Zhang, X.-Y.; Si, C.-J.; Yu, X.-L.; Gao, W.; Zhang, L. Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* **2017**, *26*, 201–211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

96. Bertuccio, P.; Rosato, V.; Andreano, A.; Ferraroni, M.; Decarli, A.; Edefonti, V.; La Vecchia, C. Dietary Patterns and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 1450–1458. [[CrossRef](#)]
97. Jalilpiran, Y.; Dianatinasab, M.; Zeighami, S.; Bahmanpour, S.; Ghiasvand, R.; Mohajeri, S.A.R.; Faghieh, S. Western Dietary Pattern, But Not Mediterranean Dietary Pattern, Increases the Risk of Prostate Cancer. *Nutr. Cancer* **2018**, *70*, 851–859. [[CrossRef](#)]
98. Matsushita, M.; Fujita, K.; Nonomura, N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1447. [[CrossRef](#)]
99. Bouvard, V.; Loomis, D.; Guyton, K.Z.; Grosse, Y.; Ghissassi, F.E.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Mattock, H.; Straif, K. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group Carcinogenicity of Consumption of Red and Processed Meat. *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 1599–1600. [[CrossRef](#)]
100. Fiolet, T.; Srour, B.; Sellem, L.; Kesse-Guyot, E.; Allès, B.; Méjean, C.; Deschasaux, M.; Fassier, P.; Latino-Martel, P.; Beslay, M.; et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Cancer Risk: Results from NutriNet-Santé Prospective Cohort. *BMJ* **2018**, *360*, k322. [[CrossRef](#)]
101. Bylsma, L.C.; Alexander, D.D. A Review and Meta-Analysis of Prospective Studies of Red and Processed Meat, Meat Cooking Methods, Heme Iron, Heterocyclic Amines and Prostate Cancer. *Nutr. J.* **2015**, *14*, 125. [[CrossRef](#)]
102. Davis, C.; Bryan, J.; Hodgson, J.; Murphy, K. Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients* **2015**, *7*, 9139–9153. [[CrossRef](#)]
103. Tsigalou, C.; Konstantinidis, T.; Paraschaki, A.; Stavropoulou, E.; Voidarou, C.; Bezirtzoglou, E. Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview. *Biomedicines* **2020**, *8*, 201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Schulze, M.B.; Martínez-González, M.A.; Fung, T.T.; Lichtenstein, A.H.; Forouhi, N.G. Food Based Dietary Patterns and Chronic Disease Prevention. *BMJ* **2018**, *361*, k2396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Kimokoti, R.W.; Millen, B.E. Nutrition for the Prevention of Chronic Diseases. *Med. Clin. North Am.* **2016**, *100*, 1185–1198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Galbete, C.; Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Boeing, H.; Schulze, M.B. Evaluating Mediterranean Diet and Risk of Chronic Disease in Cohort Studies: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Eur. J. Epidemiol.* **2018**, *33*, 909–931. [[CrossRef](#)]
107. Paterson, K.E.; Myint, P.K.; Jennings, A.; Bain, L.K.M.; Lentjes, M.A.H.; Khaw, K.-T.; Welch, A.A. Mediterranean Diet Reduces Risk of Incident Stroke in a Population With Varying Cardiovascular Disease Risk Profiles. *Stroke* **2018**, 2415–2420. [[CrossRef](#)]
108. Sikic, J.; Stipcevic, M.; Vrazic, H.; Cerkez Habek, J.; Margetic, E.; Gulin, D. Nutrition in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Risk in the Continental and Mediterranean Regions of Croatia. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2017**, *17*, 247. [[CrossRef](#)]
109. Aridi, Y.S.; Walker, J.L.; Roura, E.; Wright, O.R.L. Adherence to the Mediterranean Diet and Chronic Disease in Australia: National Nutrition and Physical Activity Survey Analysis. *Nutrients* **2020**, *12*, 1251. [[CrossRef](#)]
110. Hernáez, Á.; Castañer, O.; Elosua, R.; Pintó, X.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Corella, D.; Arós, F.; Serra-Majem, L.; Fiol, M.; et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* **2017**, *135*, 633–643. [[CrossRef](#)]
111. Sureda, A.; Bibiloni, M.D.M.; Julibert, A.; Bouzas, C.; Argelich, E.; Llompарт, I.; Pons, A.; Tur, J.A. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients* **2018**, *10*, 62. [[CrossRef](#)]
112. Galbete, C.; Kröger, J.; Jannasch, F.; Iqbal, K.; Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Weikert, C.; Boeing, H.; Schulze, M.B. Nordic Diet, Mediterranean Diet, and the Risk of Chronic Diseases: The EPIC-Potsdam Study. *BMC Med.* **2018**, *16*, 99. [[CrossRef](#)]
113. Jannasch, F.; Kröger, J.; Schulze, M.B. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J. Nutr.* **2017**, *147*, 1174–1182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Schwingshackl, L.; Missbach, B.; König, J.; Hoffmann, G. Adherence to a Mediterranean Diet and Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health Nutr.* **2015**, *18*, 1292–1299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Salas-Salvadó, J.; Bulló, M.; Estruch, R.; Ros, E.; Covas, M.-I.; Ibarrola-Jurado, N.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; et al. Prevention of Diabetes with Mediterranean Diets: A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* **2014**, *160*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Martín-Peláez, S.; Fito, M.; Castaner, O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 2236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr. Nutr. Rep.* **2016**, *5*, 9–17. [[CrossRef](#)]
118. Filomeno, M.; Bosetti, C.; Garavello, W.; Levi, F.; Galeone, C.; Negri, E.; La Vecchia, C. The Role of a Mediterranean Diet on the Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. *Br. J. Cancer* **2014**, *111*, 981–986. [[CrossRef](#)]
119. Bosetti, C.; Turati, F.; Dal Pont, A.; Ferraroni, M.; Polesel, J.; Negri, E.; Serraino, D.; Talamini, R.; La Vecchia, C.; Zeegers, M.P. The Role of Mediterranean Diet on the Risk of Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer* **2013**, *109*, 1360–1366. [[CrossRef](#)]
120. Giacosa, A.; Barale, R.; Bavaresco, L.; Gatenby, P.; Gerbi, V.; Janssens, J.; Johnston, B.; Kas, K.; La Vecchia, C.; Manguet, P.; et al. Cancer Prevention in Europe: The Mediterranean Diet as a Protective Choice. *Eur. J. Cancer Prev.* **2013**, *22*, 90–95. [[CrossRef](#)]
121. Bamia, C.; Lagiou, P.; Buckland, G.; Grioni, S.; Agnoli, C.; Taylor, A.J.; Dahm, C.C.; Overvad, K.; Olsen, A.; Tjønneland, A.; et al. Mediterranean Diet and Colorectal Cancer Risk: Results from a European Cohort. *Eur. J. Epidemiol.* **2013**, *28*, 317–328. [[CrossRef](#)]
122. Bravi, F.; Spei, M.-E.; Polesel, J.; Di Maso, M.; Montella, M.; Ferraroni, M.; Serraino, D.; Libra, M.; Negri, E.; La Vecchia, C.; et al. Mediterranean Diet and Bladder Cancer Risk in Italy. *Nutrients* **2018**, *10*, 1061. [[CrossRef](#)]
123. Mentella, M.C.; Scalfaferrri, F.; Ricci, C.; Gasbarrini, A.; Miggiano, G.A.D. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



124. Grosso, G.; Buscemi, S.; Galvano, F.; Mistretta, A.; Marventano, S.; La Vela, V.; Drago, F.; Gangi, S.; Basile, F.; Biondi, A. Mediterranean Diet and Cancer: Epidemiological Evidence and Mechanism of Selected Aspects. *BMC Surg.* **2013**, *13* (Suppl. 2), S14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Divella, R.; Daniele, A.; Savino, E.; Paradiso, A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genom. Proteom.* **2020**, *17*, 335–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Amor, S.; Châlons, P.; Aires, V.; Delmas, D. Polyphenol Extracts from Red Wine and Grapevine: Potential Effects on Cancers. *Diseases* **2018**, *6*, 106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. Gavrilova, N.S.; Gavrilov, L.A. Comments on Dietary Restriction, Okinawa Diet and Longevity. *Gerontology* **2012**, *58*, 221–223. [[CrossRef](#)]
128. Chiavaroli, L.; Vigiouliou, E.; Nishi, S.K.; Blanco Mejia, S.; Rahelić, D.; Kahleová, H.; Salas-Salvadó, J.; Kendall, C.W.; Sievenpiper, J.L. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* **2019**, *11*, 338. [[CrossRef](#)]
129. Ali Mohsenpour, M.; Fallah-Moshkani, R.; Ghiasvand, R.; Khosravi-Boroujeni, H.; Mehdi Ahmadi, S.; Brauer, P.; Salehi-Abargouei, A. Adherence to Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Style Diet and the Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J. Am. Coll. Nutr.* **2019**, *38*, 513–525. [[CrossRef](#)]
130. Shirani, F.; Salehi-Abargouei, A.; Azadbakht, L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet on Some Risk for Developing Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis on Controlled Clinical Trials. *Nutrition* **2013**, *29*, 939–947. [[CrossRef](#)]
131. Salehi-Abargouei, A.; Maghsoudi, Z.; Shirani, F.; Azadbakht, L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Style Diet on Fatal or Nonfatal Cardiovascular Diseases—Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis on Observational Prospective Studies. *Nutrition* **2013**, *29*, 611–618. [[CrossRef](#)]
132. Jones, N.R.V.; Forouhi, N.G.; Khaw, K.-T.; Wareham, N.J.; Monsivais, P. Accordance to the Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Pattern and Cardiovascular Disease in a British, Population-Based Cohort. *Eur. J. Epidemiol.* **2018**, *33*, 235–244. [[CrossRef](#)]
133. Mertens, E.; Markey, O.; Geleijnse, J.M.; Lovegrove, J.A.; Givens, D.I. Adherence to a Healthy Diet in Relation to Cardiovascular Incidence and Risk Markers: Evidence from the Caerphilly Prospective Study. *Eur. J. Nutr.* **2018**, *57*, 1245–1258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
134. Sanches Machado d’Almeida, K.; Ronchi Spillere, S.; Zuchinali, P.; Corrêa Souza, G. Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. *Nutrients* **2018**, *10*, 58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. Jones-McLean, E.; Hu, J.; Greene-Finestone, L.S.; De Groh, M. A DASH Dietary Pattern and the Risk of Colorectal Cancer in Canadian Adults. *Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can.* **2015**, *35*, 12–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Mohseni, R.; Mohseni, F.; Alizadeh, S.; Abbasi, S. The Association of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet with the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr. Cancer* **2020**, *72*, 778–790. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
137. Le Couteur, D.G.; Solon-Biet, S.; Wahl, D.; Cogger, V.C.; Willcox, B.J.; Willcox, D.C.; Raubenheimer, D.; Simpson, S.J. New Horizons: Dietary Protein, Ageing and the Okinawan Ratio. *Age Ageing* **2016**, *45*, 443–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Spence, J.D. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients* **2019**, *11*, 647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
139. Appleby, P.N.; Key, T.J. The Long-Term Health of Vegetarians and Vegans. *Proc. Nutr. Soc.* **2016**, *75*, 287–293. [[CrossRef](#)]
140. Clarys, P.; Deliens, T.; Huybrechts, I.; Deriemaeker, P.; Vanaelst, B.; De Keyser, W.; Hebbelinck, M.; Mullie, P. Comparison of Nutritional Quality of the Vegan, Vegetarian, Semi-Vegetarian, Pesco-Vegetarian and Omnivorous Diet. *Nutrients* **2014**, *6*, 1318–1332. [[CrossRef](#)]
141. Kahleova, H.; Levin, S.; Barnard, N.D. Vegetarian Dietary Patterns and Cardiovascular Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *61*, 54–61. [[CrossRef](#)]
142. Huang, T.; Yang, B.; Zheng, J.; Li, G.; Wahlqvist, M.L.; Li, D. Cardiovascular Disease Mortality and Cancer Incidence in Vegetarians: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann. Nutr. Metab.* **2012**, *60*, 233–240. [[CrossRef](#)]
143. Kwok, C.S.; Umar, S.; Myint, P.K.; Mamas, M.A.; Loke, Y.K. Vegetarian Diet, Seventh Day Adventists and Risk of Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *176*, 680–686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
144. Dinu, M.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A.; Sofi, F. Vegetarian, Vegan Diets and Multiple Health Outcomes: A Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 3640–3649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
145. Yokoyama, Y.; Nishimura, K.; Barnard, N.D.; Takegami, M.; Watanabe, M.; Sekikawa, A.; Okamura, T.; Miyamoto, Y. Vegetarian Diets and Blood Pressure: A Meta-Analysis. *JAMA Intern. Med.* **2014**, *174*, 577–587. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
146. Sofi, F.; Dinu, M.; Pagliai, G.; Cesari, F.; Gori, A.M.; Sereni, A.; Becatti, M.; Fiorillo, C.; Marcucci, R.; Casini, A. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVeG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* **2018**, *137*, 1103–1113. [[CrossRef](#)]
147. Olfert, M.D.; Wattick, R.A. Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* **2018**, *18*, 101. [[CrossRef](#)]
148. Pawlak, R. Vegetarian Diets in the Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Spectr.* **2017**, *30*, 82–88. [[CrossRef](#)]
149. Chiu, T.H.T.; Pan, W.-H.; Lin, M.-N.; Lin, C.-L. Vegetarian Diet, Change in Dietary Patterns, and Diabetes Risk: A Prospective Study. *Nutr. Diabetes* **2018**, *8*, 12. [[CrossRef](#)]

150. Kahleova, H.; Matoulek, M.; Malinska, H.; Oliyarnik, O.; Kazdova, L.; Neskudla, T.; Skoch, A.; Hajek, M.; Hill, M.; Kahle, M.; et al. Vegetarian Diet Improves Insulin Resistance and Oxidative Stress Markers More than Conventional Diet in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabet. Med.* **2011**, *28*, 549–559. [[CrossRef](#)]
151. Molina-Montes, E.; Salamanca-Fernández, E.; Garcia-Villanova, B.; Sánchez, M.J. The Impact of Plant-Based Dietary Patterns on Cancer-Related Outcomes: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2020**, *12*, 2010. [[CrossRef](#)]
152. Chang, Y.-J.; Hou, Y.-C.; Chen, L.-J.; Wu, J.-H.; Wu, C.-C.; Chang, Y.-J.; Chung, K.-P. Is Vegetarian Diet Associated with a Lower Risk of Breast Cancer in Taiwanese Women? *BMC Public Health* **2017**, *17*, 800. [[CrossRef](#)]
153. Tantamango-Bartley, Y.; Jaceldo-Siegl, K.; Fan, J.; Fraser, G. Vegetarian Diets and the Incidence of Cancer in a Low-Risk Population. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2013**, *22*, 286–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Tantamango-Bartley, Y.; Knutsen, S.F.; Knutsen, R.; Jacobsen, B.K.; Fan, J.; Beeson, W.L.; Sabate, J.; Hadley, D.; Jaceldo-Siegl, K.; Pennicook, J.; et al. Are Strict Vegetarians Protected against Prostate Cancer? *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *103*, 153–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Orlich, M.J.; Singh, P.N.; Sabaté, J.; Fan, J.; Sveen, L.; Bennett, H.; Knutsen, S.F.; Beeson, W.L.; Jaceldo-Siegl, K.; Butler, T.L.; et al. Vegetarian Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancers. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175*, 767–776. [[CrossRef](#)]
156. Burns-Whitmore, B.; Froyen, E.; Heskey, C.; Parker, T.; San Pablo, G. Alpha-Linolenic and Linoleic Fatty Acids in the Vegan Diet: Do They Require Dietary Reference Intake/Adequate Intake Special Consideration? *Nutrients* **2019**, *11*, 2365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Fallon, N.; Dillon, S.A. Low Intakes of Iodine and Selenium Amongst Vegan and Vegetarian Women Highlight a Potential Nutritional Vulnerability. *Front. Nutr.* **2020**, *7*, 72. [[CrossRef](#)]
158. Cohen, S.; Nathan, J.A.; Goldberg, A.L. Muscle Wasting in Disease: Molecular Mechanisms and Promising Therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 58–74. [[CrossRef](#)]
159. Benjamin, O.; Lappin, S.L. Kwashiorkor. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
160. Micha, R.; Shulkin, M.L.; Peñalvo, J.L.; Khatibzadeh, S.; Singh, G.M.; Rao, M.; Fahimi, S.; Powles, J.; Mozaffarian, D. Etiologic Effects and Optimal Intakes of Foods and Nutrients for Risk of Cardiovascular Diseases and Diabetes: Systematic Reviews and Meta-Analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0175149. [[CrossRef](#)]
161. Abbayya, K.; Puthanakar, N.Y.; Naduwinmani, S.; Chidambar, Y.S. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N. Am. J. Med. Sci.* **2015**, *7*, 241–246. [[CrossRef](#)]
162. Michaud, D.S.; Fu, Z.; Shi, J.; Chung, M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol. Rev.* **2017**, *39*, 49–58. [[CrossRef](#)]
163. Lockhart, P.B.; Bolger, A.F.; Papapanou, P.N.; Osinbowale, O.; Trevisan, M.; Levison, M.E.; Taubert, K.A.; Newburger, J.W.; Gornik, H.L.; Gewirtz, M.H.; et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* **2012**, *125*, 2520–2544. [[CrossRef](#)]
164. Soto-Barreras, U.; Olvera-Rubio, J.O.; Loyola-Rodriguez, J.P.; Reyes-Macias, J.F.; Martinez-Martinez, R.E.; Patiño-Marín, N.; Martínez-Castañón, G.A.; Aradillas-García, C.; Little, J.W. Peripheral Arterial Disease Associated with Caries and Periodontal Disease. *J. Periodontol.* **2013**, *84*, 486–494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Belinga, L.E.E.; Ngan, W.B.; Lemougoum, D.; Nlo'o, A.S.P.E.; Bongue, B.; Ngono, A.; Mandengue, S.H.; Sembene, M. Association between Periodontal Diseases and Cardiovascular Diseases in Cameroon. *J. Public Health Afr.* **2018**, *9*, 761. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
166. Xu, S.; Song, M.; Xiong, Y.; Liu, X.; He, Y.; Qin, Z. The Association between Periodontal Disease and the Risk of Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of Observational Studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2017**, *17*, 50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
167. Rydén, L.; Buhlin, K.; Ekstrand, E.; De Faire, U.; Gustafsson, A.; Holmer, J.; Kjellström, B.; Lindahl, B.; Norhammar, A.; Nygren, Å.; et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation* **2016**, *133*, 576–583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Renvert, S.; Ohlsson, O.; Pettersson, T.; Persson, G.R. Periodontitis: A Future Risk of Acute Coronary Syndrome? A Follow-up Study over 3 Years. *J. Periodontol.* **2010**, *81*, 992–1000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Chou, S.-H.; Tung, Y.-C.; Lin, Y.-S.; Wu, L.-S.; Lin, C.-P.; Liou, E.J.-W.; Chang, C.-J.; Kung, S.; Chu, P.-H. Major Adverse Cardiovascular Events in Treated Periodontitis: A Population-Based Follow-Up Study from Taiwan. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0130807. [[CrossRef](#)]
170. Leira, Y.; Seoane, J.; Blanco, M.; Rodríguez-Yáñez, M.; Takkouche, B.; Blanco, J.; Castillo, J. Association between Periodontitis and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **2017**, *32*, 43–53. [[CrossRef](#)]
171. Sfyroeras, G.S.; Roussas, N.; Saleptsis, V.G.; Argyriou, C.; Giannoukas, A.D. Association between Periodontal Disease and Stroke. *J. Vasc. Surg.* **2012**, *55*, 1178–1184. [[CrossRef](#)]
172. Leng, W.-D.; Zeng, X.-T.; Kwong, J.S.W.; Hua, X.-P. Periodontal Disease and Risk of Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Cardiol.* **2015**, *201*, 469–472. [[CrossRef](#)]
173. De Oliveira, F.J.; Vieira, R.W.; Coelho, O.R.; Petrucci, O.; De Oliveira, P.P.M.; Antunes, N.; De Oliveira, I.P.F.; Antunes, E. Systemic Inflammation Caused by Chronic Periodontitis in Patients Victims of Acute Ischemic Heart Attack. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* **2010**, *25*, 51–58. [[CrossRef](#)]
174. Arora, N.; Papapanou, P.N.; Rosenbaum, M.; Jacobs, D.R.; Desvarieux, M.; Demmer, R.T. Periodontal Infection, Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *J. Clin. Periodontol.* **2014**, *41*, 643–652. [[CrossRef](#)]

175. Bascones-Martínez, A.; Muñoz-Corcuera, M.; Bascones-Ilundain, J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med. Clin.* **2015**, *145*, 31–35. [[CrossRef](#)]
176. Llambés, F.; Arias-Herrera, S.; Caffesse, R. Relationship between Diabetes and Periodontal Infection. *World J. Diabetes* **2015**, *6*, 927–935. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
177. Engebretson, S.; Kocher, T. Evidence That Periodontal Treatment Improves Diabetes Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Periodontol.* **2013**, *40* (Suppl. 14), S153–S163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
178. Teshome, A.; Yitayeh, A. The Effect of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Fasting Plasma Glucose Level in Type 2 Diabetic Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Oral Health* **2016**, *17*, 31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
179. Faggion, C.M.; Cullinan, M.P.; Atieh, M. An Overview of Systematic Reviews on the Effectiveness of Periodontal Treatment to Improve Glycaemic Control. *J. Periodontol. Res.* **2016**, *51*, 716–725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
180. Liccardo, D.; Cannavo, A.; Spagnuolo, G.; Ferrara, N.; Cittadini, A.; Rengo, C.; Rengo, G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
181. Liu, L.S.; Gkraniias, N.; Farias, B.; Spratt, D.; Donos, N. Differences in the Subgingival Microbial Population of Chronic Periodontitis in Subjects with and without Type 2 Diabetes Mellitus—a Systematic Review. *Clin. Oral Investig.* **2018**, *22*, 2743–2762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
182. Aoyama, N.; Suzuki, J.-I.; Kobayashi, N.; Hanatani, T.; Ashigaki, N.; Yoshida, A.; Shiheido, Y.; Sato, H.; Izumi, Y.; Isobe, M. Increased Oral Porphyromonas Gingivalis Prevalence in Cardiovascular Patients with Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Int. Heart J.* **2018**, *59*, 802–807. [[CrossRef](#)]
183. Corbella, S.; Veronesi, P.; Galimberti, V.; Weinstein, R.; Del Fabbro, M.; Francetti, L. Is Periodontitis a Risk Indicator for Cancer? A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195683. [[CrossRef](#)]
184. Güven, D.C.; Dizdar, Ö.; Akman, A.C.; Berker, E.; Yekedüz, E.; Ceylan, F.; Başpınar, B.; Akbıyık, İ.; Aktaş, B.Y.; Yüce, D.; et al. Evaluation of Cancer Risk in Patients with Periodontal Diseases. *Türk. J. Med. Sci.* **2019**, *49*, 826–831. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
185. Maisonneuve, P.; Amar, S.; Lowenfels, A.B. Periodontal Disease, Edentulism, and Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, 985–995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
186. Zeng, X.-T.; Xia, L.-Y.; Zhang, Y.-G.; Li, S.; Leng, W.-D.; Kwong, J.S.W. Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J. Periodontol.* **2016**, *87*, 1158–1164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
187. Shao, J.; Wu, L.; Leng, W.-D.; Fang, C.; Zhu, Y.-J.; Jin, Y.-H.; Zeng, X.-T. Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Front. Oncol.* **2018**, *8*, 601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
188. Ye, L.; Jiang, Y.; Liu, W.; Tao, H. Correlation between Periodontal Disease and Oral Cancer Risk: A Meta-Analysis. *J. Cancer Res. Ther.* **2016**, *12*, C237–C240. [[CrossRef](#)]
189. Zeng, X.-T.; Deng, A.-P.; Li, C.; Xia, L.-Y.; Niu, Y.-M.; Leng, W.-D. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e79017. [[CrossRef](#)]
190. Inaba, H.; Sugita, H.; Kuboniwa, M.; Iwai, S.; Hamada, M.; Noda, T.; Morisaki, I.; Lamont, R.J.; Amano, A. Porphyromonas Gingivalis Promotes Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma through Induction of ProMMP9 and Its Activation. *Cell. Microbiol.* **2014**, *16*, 131–145. [[CrossRef](#)]
191. Gao, S.; Li, S.; Ma, Z.; Liang, S.; Shan, T.; Zhang, M.; Zhu, X.; Zhang, P.; Liu, G.; Zhou, F.; et al. Presence of Porphyromonas Gingivalis in Esophagus and Its Association with the Clinicopathological Characteristics and Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Infect. Agents Cancer* **2016**, *11*, 3. [[CrossRef](#)]
192. Kostic, A.D.; Chun, E.; Robertson, L.; Glickman, J.N.; Gallini, C.A.; Michaud, M.; Clancy, T.E.; Chung, D.C.; Lochhead, P.; Hold, G.L.; et al. Fusobacterium Nucleatum Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host Microbe* **2013**, *14*, 207–215. [[CrossRef](#)]
193. Ojo, O. Nutrition and Chronic Conditions. *Nutrients* **2019**, *11*, 459. [[CrossRef](#)]
194. Yu, G.; Dye, B.A.; Gail, M.H.; Shi, J.; Klepac-Ceraj, V.; Paster, B.J.; Wang, G.-Q.; Wei, W.-Q.; Fan, J.-H.; Qiao, Y.-L.; et al. The Association between the Upper Digestive Tract Microbiota by HOMIM and Oral Health in a Population-Based Study in Linxian, China. *BMC Public Health* **2014**, *14*, 1110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
195. Rosier, B.T.; De Jager, M.; Zaura, E.; Krom, B.P. Historical and Contemporary Hypotheses on the Development of Oral Diseases: Are We There Yet? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2014**, *4*, 92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
196. Li, X.; Kolltveit, K.M.; Tronstad, L.; Olsen, I. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **2000**, *13*, 547–558. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
197. Bui, F.Q.; Almeida-da-Silva, C.L.C.; Huynh, B.; Trinh, A.; Liu, J.; Woodward, J.; Asadi, H.; Ojcius, D.M. Association between Periodontal Pathogens and Systemic Disease. *Biomed. J.* **2019**, *42*, 27–35. [[CrossRef](#)]
198. Nabee, Z.; Jeewon, R.; Pugo-Gunsam, P. Oral Dysbiosis in Type 2 Diabetes and Its Role in the Progression to Cardiovascular Disease. *Afr. Health Sci.* **2017**, *17*, 1082–1091. [[CrossRef](#)]
199. Ford, P.J.; Raphael, S.L.; Cullinan, M.P.; Jenkins, A.J.; West, M.J.; Seymour, G.J. Why Should a Doctor Be Interested in Oral Disease? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **2010**, *8*, 1483–1493. [[CrossRef](#)]
200. Atarashi, K.; Suda, W.; Luo, C.; Kawaguchi, T.; Motono, I.; Narushima, S.; Kiguchi, Y.; Yasuma, K.; Watanabe, E.; Tanoue, T.; et al. Ectopic Colonization of Oral Bacteria in the Intestine Drives TH1 Cell Induction and Inflammation. *Science* **2017**, *358*, 359–365. [[CrossRef](#)]

201. Flynn, K.J.; Baxter, N.T.; Schloss, P.D. Metabolic and Community Synergy of Oral Bacteria in Colorectal Cancer. *mSphere* **2016**, *1*. [[CrossRef](#)]
202. Du Teil Espina, M.; Gabarrini, G.; Harmsen, H.J.M.; Westra, J.; Van Winkelhoff, A.J.; Van Dijk, J.M. Talk to Your Gut: The Oral-Gut Microbiome Axis and Its Immunomodulatory Role in the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *FEMS Microbiol. Rev.* **2019**, *43*, 1–18. [[CrossRef](#)]
203. Maekawa, T.; Krauss, J.L.; Abe, T.; Jotwani, R.; Triantafilou, M.; Triantafilou, K.; Hashim, A.; Hoch, S.; Curtis, M.A.; Nussbaum, G.; et al. Porphyromonas Gingivalis Manipulates Complement and TLR Signaling to Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis. *Cell Host Microbe* **2014**, *15*, 768–778. [[CrossRef](#)]
204. Cena, H.; Calder, P.C. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
205. Laiola, M.; De Filippis, F.; Vitaglione, P.; Ercolini, D. A Mediterranean Diet Intervention Reduces the Levels of Salivary Periodontopathogenic Bacteria in Overweight and Obese Subjects. *Appl. Environ. Microbiol.* **2020**, *86*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
206. Holmer, H.; Widén, C.; Wallin Bengtsson, V.; Coleman, M.; Wohlfart, B.; Steen, S.; Persson, R.; Sjöberg, K. Improved General and Oral Health in Diabetic Patients by an Okinawan-Based Nordic Diet: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
207. Sheiham, A.; Steele, J.G.; Marcenes, W.; Lowe, C.; Finch, S.; Bates, C.J.; Prentice, A.; Walls, A.W. The Relationship among Dental Status, Nutrient Intake, and Nutritional Status in Older People. *J. Dent. Res.* **2001**, *80*, 408–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
208. Mendonça, D.D.; Furtado, M.V.; Sarmento, R.A.; Nicoletto, B.B.; Souza, G.C.; Wagner, T.P.; Christofoli, B.R.; Polanczyk, C.A.; Haas, A.N. Periodontitis and Tooth Loss Have Negative Impact on Dietary Intake: A Cross-Sectional Study with Stable Coronary Artery Disease Patients. *J. Periodontol.* **2019**, *90*, 1096–1105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
209. Jansson, H.; Wahlin, Å.; Johansson, V.; Åkerman, S.; Lundegren, N.; Isberg, P.-E.; Norderyd, O. Impact of Periodontal Disease Experience on Oral Health-Related Quality of Life. *J. Periodontol.* **2014**, *85*, 438–445. [[CrossRef](#)]
210. Tonetti, M.S.; Jepsen, S.; Jin, L.; Otomo-Corgel, J. Impact of the Global Burden of Periodontal Diseases on Health, Nutrition and Wellbeing of Mankind: A Call for Global Action. *J. Clin. Periodontol.* **2017**, *44*, 456–462. [[CrossRef](#)]
211. Chong, S.; Ding, D.; Byun, R.; Comino, E.; Bauman, A.; Jalaludin, B. Lifestyle Changes After a Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* **2017**, *30*, 43–50. [[CrossRef](#)]
212. Coa, K.I.; Epstein, J.B.; Ettinger, D.; Jatoi, A.; McManus, K.; Platek, M.E.; Price, W.; Stewart, M.; Teknos, T.N.; Moskowitz, B. The Impact of Cancer Treatment on the Diets and Food Preferences of Patients Receiving Outpatient Treatment. *Nutr. Cancer* **2015**, *67*, 339–353. [[CrossRef](#)]
213. Carrouel, F.; Viennot, S.; Santamaria, J.; Veber, P.; Bourgeois, D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 840. [[CrossRef](#)]
214. Carrouel, F.; Llodra, J.-C.; Viennot, S.; Santamaria, J.; Bravo, M.; Bourgeois, D. Access to Interdental Brushing in Periodontal Healthy Young Adults: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0155467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
215. *Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk*; World Health Organization (Ed.) World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2007; ISBN 978-92-4-154717-8.
216. *Global Report on Diabetes*; Roglic, G.; World Health Organization (Eds.) World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016; ISBN 978-92-4-156525-7.
217. White, M.C.; Holman, D.M.; Boehm, J.E.; Peipins, L.A.; Grossman, M.; Henley, S.J. Age and Cancer Risk: A Potentially Modifiable Relationship. *Am. J. Prev. Med.* **2014**, *46*, S7–S15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
218. Essential Nutrition Actions: Mainstreaming Nutrition through the Life-Course. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241515856> (accessed on 22 December 2020).
219. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506236> (accessed on 22 December 2020).
220. Petersen, P.E. World Health Organization Global Policy for Improvement of Oral Health—World Health Assembly 2007. *Int. Dent. J.* **2008**, *58*, 115–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
221. Khanbodaghi, A.; Natto, Z.S.; Forero, M.; Loo, C.Y. Effectiveness of Interprofessional Oral Health Program for Pediatric Nurse Practitioner Students at Northeastern University, United States. *BMC Oral Health* **2019**, *19*, 170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
222. Tonetti, M.S.; Eickholz, P.; Loos, B.G.; Papapanou, P.; Van der Velden, U.; Armitage, G.; Bouchard, P.; Deinzer, R.; Dietrich, T.; Hughes, F.; et al. Principles in Prevention of Periodontal Diseases: Consensus Report of Group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on Effective Prevention of Periodontal and Peri-Implant Diseases. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42* (Suppl. 16), S5–S11. [[CrossRef](#)]
223. Bourgeois, D.; Bravo, M.; Llodra, J.-C.; Inquimbert, C.; Viennot, S.; Dussart, C.; Carrouel, F. Calibrated Interdental Brushing for the Prevention of Periodontal Pathogens Infection in Young Adults—A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15127. [[CrossRef](#)]
224. Dion, N.; Cotart, J.-L.; Rabilloud, M. Correction of Nutrition Test Errors for More Accurate Quantification of the Link between Dental Health and Malnutrition. *Nutrition* **2007**, *23*, 301–307. [[CrossRef](#)]

## 2. Promotion de la santé *via* les applications mobiles à l'aide de la version Française de l'échelle MARS : Adaptation et validation (article 2)

L'article « Promoting Health *via* mHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study », a été publié le 31 août 2021 dans la revue *Journal of Medical Internet Research (JMIR) Mhealth Uhealth*.

L'objectif principal de cette étude est de traduire l'échelle d'évaluation qualitative des apps MARS de l'anglais au français, de l'adapter culturellement puis de la valider.

Tout d'abord, la version originale de l'échelle MARS a été traduite en français par deux experts scientifiques. Après discussions pour trouver un consensus, la version commune française a été soumise à deux natifs anglophones pour rétro-translation en aveugle. La rétro-translation a été ensuite comparée à la version originale de MARS jusqu'à l'obtention d'un consensus par deux autres personnes. Puis, six personnes (trois chercheurs académiques et trois non universitaires) ont évalué la compréhension de la version française. C'est ainsi que la version finale de MARS-F a été créée. Ensuite, la validation a été réalisée par deux évaluateurs bilingues qui ont évalué 63 applications avec les deux échelles MARS et MARS-F. Les résultats obtenus ont été analysés statistiquement. La fiabilité inter-évaluateur a été évaluée à l'aide de coefficients de corrélation intra-class. La cohérence interne ainsi que la fiabilité des deux échelles ont été mesurées par le coefficient Oméga. Enfin, la variabilité d'échelle, c'est-à-dire l'influence de paramètre lié à l'évaluateur, a été estimée avec des « Mokken Scale Analysis ».

La corrélation entre la version MARS-F et la version MARS originale est très satisfaisante car proche de 1. En effet, les coefficients de corrélation entre les sections correspondantes de MARS et MARS-F varient de 0,97 à 0,99. La validité de l'outil MARS-F est donc au moins équivalente à MARS. La fiabilité inter-évaluateur est élevée avec un coefficient de corrélation inter-class de 0,89 pour MARS-F et 0,88 pour MARS. La cohérence interne est satisfaisante avec des coefficient Oméga élevé ( $\omega_{\text{MARS}} = 0,87$ ,  $\omega_{\text{MARS-F}} = 0,86$ ). La « Moken Scale Analysis » a révélé une forte scalabilité pour MARS (Loevinger  $H=0,37$ ) et une bonne scalabilité pour MARS-F ( $H = 0,35$ ). Les résultats sont presque similaires entre MARS et MARS-F, et sont très satisfaisants. La méthode analytique utilisée et les résultats obtenus sont cohérents avec ceux des équipes de recherche qui ont développé et validé les versions italienne, espagnole, allemande et arabe de MARS.

En conclusion, MARS-F est un outil validé, qui permet une évaluation qualitative standardisée des apps en santé dans les pays francophones. Cette échelle va permettre à 300 milliards de francophones d'évaluer objectivement la qualité des apps en santé. Les développeurs d'apps français pourront utiliser cette version française comme outil validé pour évaluer et améliorer la qualité de leurs apps, au bénéfice des utilisateurs finaux.



## Original Paper

# Promoting Health via mHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study

Ina Saliasi<sup>1\*</sup>, PhD; Prescilla Martinon<sup>1\*</sup>, MSc; Emily Darlington<sup>1</sup>, PhD; Colette Smentek<sup>1</sup>, PhD; Delphine Tardivo<sup>2</sup>, PhD; Denis Bourgeois<sup>1</sup>, PhD; Claude Dussart<sup>1</sup>, PhD; Florence Carrouel<sup>1\*</sup>, PhD; Laurie Fraticelli<sup>1\*</sup>, PhD

<sup>1</sup>Health, Systemic, Process, Research Unit 4129, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, Lyon, France

<sup>2</sup>Laboratory Anthropology, Health Law, and Medical Ethics, UMR 7268, Aix-Marseille University 2, Marseille, France

\*these authors contributed equally

**Corresponding Author:**

Ina Saliasi, PhD

Health, Systemic, Process, Research Unit 4129

University Claude Bernard Lyon 1

University of Lyon

11 rue Guillaume Paradin

Lyon, Cedex 08

France

Phone: 33 0478785745

Email: [ina.saliasi@univ-lyon.fr](mailto:ina.saliasi@univ-lyon.fr)

## Abstract

**Background:** In the recent decades, the number of apps promoting health behaviors and health-related strategies and interventions has increased alongside the number of smartphone users. Nevertheless, the validity process for measuring and reporting app quality remains unsatisfactory for health professionals and end users and represents a public health concern. The Mobile Application Rating Scale (MARS) is a tool validated and widely used in the scientific literature to evaluate and compare mHealth app functionalities. However, MARS is not adapted to the French culture nor to the language.

**Objective:** This study aims to translate, adapt, and validate the equivalent French version of MARS (ie, MARS-F).

**Methods:** The original MARS was first translated to French by two independent bilingual scientists, and their common version was blind back-translated twice by two native English speakers, culminating in a final well-established MARS-F. Its comprehensibility was then evaluated by 6 individuals (3 researchers and 3 nonacademics), and the final MARS-F version was created. Two bilingual raters independently completed the evaluation of 63 apps using MARS and MARS-F. Interrater reliability was assessed using intraclass correlation coefficients. In addition, internal consistency and validity of both scales were assessed. Mokken scale analysis was used to investigate the scalability of both MARS and MARS-F.

**Results:** MARS-F had a good alignment with the original MARS, with properties comparable between the two scales. The correlation coefficients ( $r$ ) between the corresponding dimensions of MARS and MARS-F ranged from 0.97 to 0.99. The internal consistencies of the MARS-F dimensions *engagement* ( $\omega=0.79$ ), *functionality* ( $\omega=0.79$ ), *esthetics* ( $\omega=0.78$ ), and *information quality* ( $\omega=0.61$ ) were acceptable and that for the overall MARS score ( $\omega=0.86$ ) was good. Mokken scale analysis revealed a strong scalability for MARS (Loevinger  $H=0.37$ ) and a good scalability for MARS-F ( $H=0.35$ ).

**Conclusions:** MARS-F is a valid tool, and it would serve as a crucial aid for researchers, health care professionals, public health authorities, and interested third parties, to assess the quality of mHealth apps in French-speaking countries.

(JMIR Mhealth Uhealth 2021;9(8):e30480) doi: [10.2196/30480](https://doi.org/10.2196/30480)

**KEYWORDS**

mobile health apps; eHealth; Mobile App Rating Scale; MARS; quality assessment tool; rating scale evolution; validation; mHealth; mHealth applications; health applications; mobile health; digital health; digital health tools; application validation

## Introduction

In the last few decades, smartphones have radically modified our daily life, as seen by the increasing number of smartphone users worldwide. In parallel to this, an exponential growth of mobile health (mHealth) apps has been observed [1]. Such apps offer an attractive and promising interface for health education and community health promotion [2]. mHealth apps are currently becoming handheld devices that can disseminate a variety of health-promoting knowledge and promote healthy behaviors relating, for example, to dietary habits [3], weight control [4], physical activity [5], addictive behaviors (ie, smoking), and mental health (ie, managing stress and depression) [1]. mHealth apps represent an alternative to or complement face-to-face communication between health care professionals and users of the health care system for primary prevention [6], as well as patients for secondary prevention [7]. They offer an affordable platform that reaches a large audience with possible positive implications for public health, especially health promotion and prevention strategies [1].

Before the deployment of an app on the web, the app store reviews it as well as its updates, in order to determine whether it is reliable, performs as expected, respects user privacy, and is free of objectionable content such as offensive language or nudity. However, the review by the developer is not comprehensive enough to enable end users, health professionals, and researchers to identify and evaluate the quality of mHealth apps [8,9]. The most common way to select an mHealth app that is currently available on the app market is by using publicly available information, and by considering easily available attributes such as title, price, star ratings, reviews, or downloads, instead of validated scientific content [10]. To date, certification and trust labels for mobile apps are not widely endorsed [11].

Few mHealth apps available on the market have undergone a thorough validation process based on high-level evidence that can be a potential problem for the safety of end users [9]. In order to evaluate the validity and functionality of mHealth apps objectively, several standardized scales have been developed for health care professionals [12]. The Mobile Application Rating Scale (MARS) was developed by Stoyanov et al [8] in the English language, and, to date, it is considered the reference scale for health care professionals in the scientific literature. The Italian, Spanish, German, and Arabic versions of MARS have already been produced and validated [2,13-15]. The 23-item scale assesses the quality of health-related apps through four objective dimensions relating to the quality of the mHealth app (engagement, functionality, esthetics, and information) and

one subjective dimension (subjective app quality and perceived impact).

The aim of this study is to develop and validate a French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F) as a multidimensional measure for trialing, classifying, and rating the quality of mHealth apps.

## Methods

### Study Design

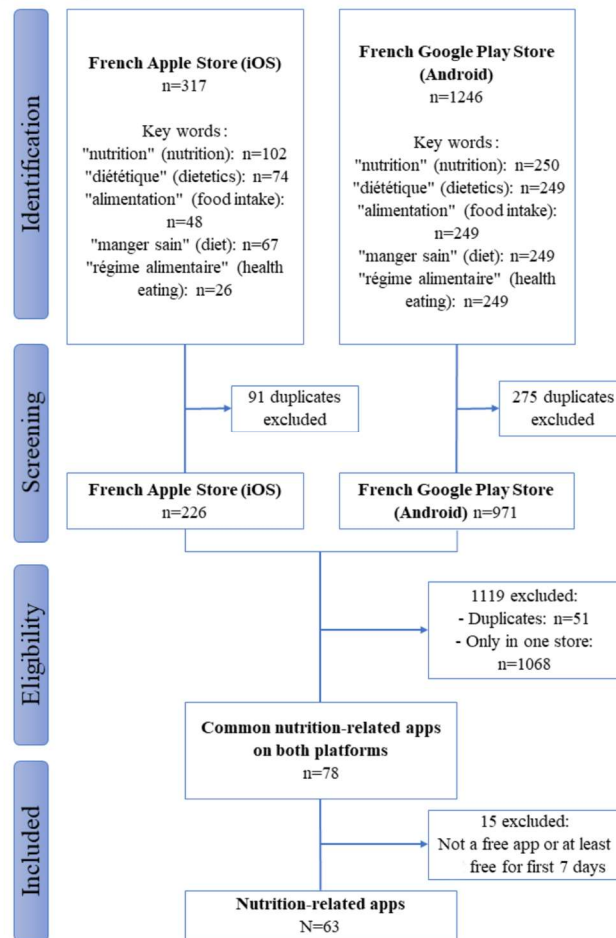
The validation of this study followed and applied a well-established process of cross-cultural adaptation [16], translation and back-translation, review, piloting, and psychometric evaluation.

### Cultural Adaptation and Translation

First, the translation of MARS from English to French was conducted by two independent bilingual scientists (IS and LF). Following the review, discussion, and comparison of their two forward translations, they agreed upon a common pilot version of MARS-F. Second, this common pilot version was blind back-translated by two bilingual native English speakers with different educational backgrounds—a researcher in public health and educational sciences (ED) and a nonacademic professional (ADB). Third, the two bilingual scientists (IS and LF) compared the back-translated version with the original English version. After mutual discussion, they agreed upon the final French version of the scale (MARS-F). Finally, 6 other people (3 researchers and 3 nonacademic professionals) evaluated the comprehensibility of this finalized French version. Their comments were considered, and the final MARS-F version was thus created ([Multimedia Appendix 1](#)).

### Selection of Apps

The inclusion process consisted of three different phases: searching, screening, and determining the eligibility criteria of nutrition health-related apps. The search for apps was conducted from March 10, 2021, to March 17, 2021, on the French Apple Store (iOS) and Google Play Store (Android). No truncation or use of logic operators (AND, OR, and NOT) was possible while searching in the Google Play Store and iOS Store. Hence, in order to select the nutrition health-related apps, the following search terms were used separately: “nutrition” (nutrition), “diététique” (dietetics), “alimentation” (food intake), “régime alimentaire” (diet), and “manger sain” (healthy eating). Apps were included if they were available free of charge or at least free of charge during 7 days from both the iOS Store and Google Play Store. Duplicate copies of apps between the two stores were excluded, resulting in a total of 63 apps ([Figure 1](#)).

**Figure 1.** Flowchart of the app selection process.

### Raters' Training

To complete the evaluation process of apps, we used the rating methodology previously described by Stoyanov et al [8]. We made a video with an introduction of the French MARS scale, and an exercise on how to rate a nutrition mobile app (available on request to the corresponding author). Two individuals with a master's degree in medical sciences (FC and PM), and who were fluent in both French and English, were instructed on how to serve as raters by watching the video. With a view to ensure that the raters were sufficiently trained, they were asked to download and evaluate 10 apps that were randomly selected from those meeting our inclusion criteria using MARS and MARS-F. Each app rater tested each app for at least 15 minutes before they carried out their evaluation. Raters then compared their individual rating scores for each app. When their individual rating scores varied by at least 2 points, they discussed their findings until they aligned their rating approaches and agreed on the score.

### Data Analysis

#### Intraclass Correlation

The two raters completed the evaluation of the remaining 53 apps independently. The intraclass correlation coefficients (ICCs) were calculated to measure the interrater reliability of the items, the subscales, and total MARS scores with absolute agreement between the raters. An ICC of <0.50 was interpreted as poor; 0.51-0.75, as moderate; 0.76-0.89, as good; and >0.90, as excellent correlation [17]. We excluded item 19 due to missing values.

#### Internal Consistency

The internal consistency of MARS-F and its subscales were also assessed as a measure of scale reliability, as reported in the original MARS study. We used the omega coefficient instead of the Cronbach alpha coefficient, as it is commonly used to assess reliability as described in the literature. The omega coefficient provides justifiably higher estimates of reliability than the Cronbach alpha coefficient [18]. The robust procedure introduced by Zhang and Yuan was used to estimate omega



values, with the objective to obtain a closer estimate to the population value without being overwhelmingly affected by a few overbearing observations [19]. Reliability was assessed as follows:  $\omega < 0.50$  was interpreted as unacceptable internal consistency;  $\omega = 0.51-0.59$ , as poor consistency;  $\omega = 0.60-0.69$ , as questionable consistency;  $\omega = 0.70-0.79$ , as acceptable consistency;  $\omega = 0.80-0.89$ , as good consistency; and  $\omega > 0.90$ , as excellent consistency.

### Validity

To establish an indicator of validity, we investigated the subscale correlations between MARS-F and its original English version. In addition, we calculated the overall correlation between the total MARS score and total MARS-F score. The correlation coefficient ranges between  $-1$  and  $1$ . The closer the coefficient is to  $1$ , the stronger the positive linear relationship between the variables. The closer the coefficient is to  $-1$ , the stronger the negative linear relationship between the variables. Mean comparisons were also performed between the corresponding dimensions of MARS and MARS-F, and  $P$  values were adjusted for multiple testing according to Holmes' method [20]. For all dimensions compared, we considered a  $P$  value  $< 0.05$  as statistically significant.

### Mokken Scale Analysis

Mokken scale analysis (MSA) is a technique used for scaling test and questionnaire data closely. This technique is related to the nonparametric item response theory [21,22]. The latent monotonicity and nonintersection are two necessary preconditions to use the MSA. Loevinger  $H$  is the key parameter of this scale. For item  $i$ , the scaling parameter is  $H_i$ , and  $H_k$  is the scaling parameter for the overall scalability of all items in the scale  $k$ .  $H_i$  indicates the strength of the relationship between a latent variable (eg, app quality) and item  $i$ . The SE values of the scalability coefficients of the item pairs were also calculated. A scale is considered weak if  $H$  is  $< 0.4$ , moderate if  $H$  is  $\geq 0.4$  but  $< 0.49$ , and strong if  $H$  is  $> 0.5$  [21,23]. MSA was conducted for both MARS and MARS-F to assess the scalability of the

mean scores. As recommended by van der Ark, the reliability of the scales was additionally assessed using the Molenaar-Sijtsma (MS) method [24],  $\lambda$ -2, and latent class reliability coefficient (LCRC) [14,25].

### Statistical Analysis

R software (version 4.0.5; R Foundation for Statistical Computing) was used for all analyses. The correlations, ICC, and MSA were conducted using the R packages psych (function corr.test) (version 1.8.12), coefficient alpha (function omega) (version 0.5) and mokken (function coefH) (version 1.8.12). The two preconditions of latent monotonicity and nonintersection were tested using the functions check.monotonicity and check.restscore from the package mokken. The statistics related to the reliability of the scales were provided using the function check.reliability.

## Results

### Calibration During Raters' Training

Among the 10 common apps, the mean scores of the dimensions engagement ( $t_{10} = -0.76, P = .44$ ), functionality ( $t_{53} = -0.11, P = .90$ ), esthetics ( $t_{53} = 0.22, P = .82$ ), and information quality ( $t_{33} = -0.35, P = .72$ ) were equivalent in both versions. The internal consistencies of MARS ( $\omega = 0.86, 95\% \text{ CI } 0.56-0.96$ ) and MARS-F ( $\omega = 0.78, 95\% \text{ CI } 0.32-0.94$ ) were good and acceptable, respectively, and the MSA revealed strong scalability ( $H = 0.47; SE = 0.07$ ).

### Descriptive Data and Mean Comparisons

The ICCs for MARS (0.88, 95% CI 0.79-0.93) and MARS-F (0.89, 95% CI 0.8-0.93) were high. The mean and SD scores of the items in MARS and MARS-F are presented in Table 1. The mean scores of the dimensions engagement ( $t_{53} = -0.34, P = .72$ ), functionality ( $t_{53} = -0.47, P = .63$ ), esthetics ( $t_{53} = .09, P = .92$ ), and information quality ( $t_{33} = 0, P > .99$ ) were equivalent between MARS and MARS-F.

**Table 1.** Summary of item and scale scores for the original version of the Mobile App Rating Scale (MARS) and the French version of MARS (MARS-F) (n=53 apps).

Dimension	Score, mean (SD)	
	MARS	MARS-F
<b>Engagement</b>	2.83 (0.89)	2.85 (0.88)
Item 1	2.67 (0.81)	2.63 (0.82)
Item 2	2.97 (0.74)	2.90 (0.78)
Item 3	2.65 (0.94)	2.66 (0.92)
Item 4	2.60 (0.99)	2.84 (0.95)
Item 5	3.24 (0.80)	3.20 (0.79)
<b>Functionality</b>	4.32 (0.72)	4.35 (0.72)
Item 6	4.09 (0.87)	4.11 (0.85)
Item 7	4.25 (0.63)	4.29 (0.62)
Item 8	4.30 (0.59)	4.31 (0.64)
Item 9	4.64 (0.64)	4.67 (0.63)
<b>Esthetics</b>	3.33 (0.79)	3.32 (0.82)
Item 10	3.73 (0.64)	3.75 (0.62)
Item 11	3.26 (0.77)	3.23 (0.83)
Item 12	3.00 (0.79)	3.00 (0.80)
<b>Information quality</b>	3.25 (1.08)	3.25 (1.08)
Item 13	3.96 (0.39)	3.96 (0.39)
Item 14	3.78 (0.70)	3.75 (0.71)
Item 15	3.50 (0.75)	3.49 (0.75)
Item 16	3.21 (0.80)	3.22 (0.76)
Item 17	3.42 (0.98)	3.43 (0.99)
Item 18	1.64 (0.90)	1.66 (0.90)
Item 19	N/A <sup>a</sup>	N/A <sup>a</sup>
Overall mean	3.43 (0.43)	3.44 (0.43)

<sup>a</sup>N/A: this item on information quality could not be rated because it was nonapplicable.

### Internal Consistency

The internal consistency of MARS and MARS-F and their subscales is presented in [Table 2](#). The internal consistency of the MARS dimension *engagement* ( $\omega=0.82$ , 95% CI 0.79-0.87) was good. The internal consistencies of the dimensions *functionality* ( $\omega=0.80$ , 95% CI 0.74-0.85) and *esthetics* ( $\omega=0.79$ , 95% CI 0.73-0.88) were acceptable and that for *information quality* ( $\omega=0.64$ , 95% CI 0.49-0.70) indicated questionable

consistency. The internal consistency of the overall MARS score was good ( $\omega=0.87$ , 95% CI 0.83-0.91).

For MARS-F, the internal consistencies were acceptable for the dimensions *engagement* ( $\omega=0.79$ , 95% CI 0.72-0.83), *functionality* ( $\omega=0.79$ , 95% CI 0.73-0.85), *esthetics* ( $\omega=0.78$ , 95% CI 0.71-0.82), and *information quality* ( $\omega=0.61$ , 95% CI 0.53-0.65). The internal consistency of the overall MARS score was good ( $\omega=0.86$ , 95% CI 0.85-0.90).

**Table 2.** Internal consistency per dimension for the original version of the Mobile App Rating Scale (MARS) and the French version of MARS (MARS-F).

Dimension	Internal consistency, $\omega$ (95% CI)	
	MARS	MARS-F
Engagement	0.82 (0.79-0.87)	0.79 (0.72-0.83)
Functionality	0.80 (0.74-0.85)	0.79 (0.73-0.85)
Esthetics	0.79 (0.73-0.88)	0.78 (0.71-0.82)
Information quality	0.64 (0.49-0.70)	0.61 (0.53-0.65)
Overall mean	0.87 (0.83-0.91)	0.86 (0.85-0.90)

**Validity**

The correlation coefficients between the corresponding dimensions of MARS and MARS-F ranged from 0.97 to 0.99.

*P* values were adjusted for multiple testing according to Holmes' method (Table 3). Correlations between the respective items are presented in Multimedia Appendix 2.

**Table 3.** Correlation between the English and French versions of the Mobile App Rating Scale.

Dimension	Engagement FR	Functionality FR	Esthetics FR	Information quality FR
<b>Engagement ENG</b>				
<i>r</i>	0.98	0.30	0.57	0.63
<i>P</i> value	<.001	.02	<.001	<.001
<b>Functionality ENG</b>				
<i>r</i>	0.24	0.98	0.49	0.28
<i>P</i> value	.03	<.001	<.001	.02
<b>Esthetics ENG</b>				
<i>r</i>	0.52	0.50	0.99	0.52
<i>P</i> value	<.001	<.001	<.001	<.001
<b>Information quality ENG</b>				
<i>r</i>	0.66	0.34	0.56	0.97
<i>P</i> value	<.001	.01	<.001	<.001

**MSA Results**

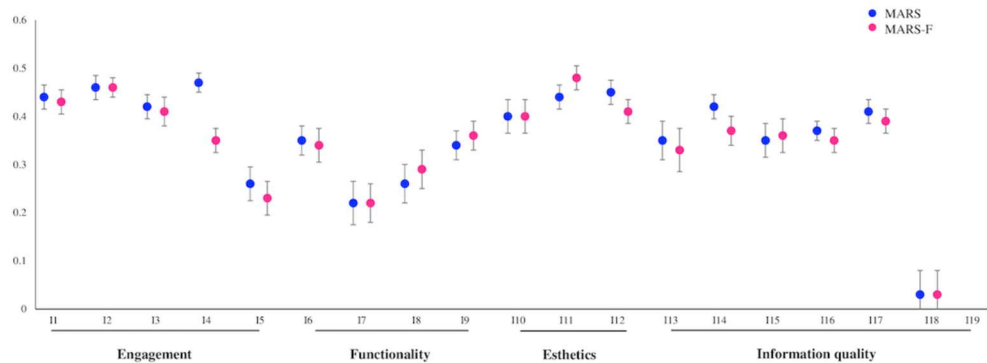
MSA results for both versions of the scale (ie, MARS and MARS-F) are summarized in the Table 4. MSA for MARS revealed strong scalability ( $H=0.37$ ;  $SE=0.03$ ). There was no violation of monotonicity because the item step response functions were nondecreasing functions; likewise, there was no

violation of nonintersection because the item step response functions do not intersect. The internal consistency of this scale was acceptable ( $MS=0.88$ ;  $\lambda-2=0.88$ ;  $LCRC=0.89$ ). MSA for MARS-F revealed good scalability ( $H=0.35$ ;  $SE=0.03$ ). The internal consistency of this scale was acceptable ( $MS=0.88$ ;  $\lambda-2=0.89$ ;  $LCRC=0.90$ ). The scalability results of MARS and MARS-F are presented in Figure 2.

**Table 4.** Mokken scale analysis for the original version of the Mobile App Rating Scale (MARS) and the French version of MARS (MARS-F).

	MARS	MARS-F
Loevinger H coefficient	0.37	0.35
Standard errors of the scalability coefficients of the item pairs	0.03	0.03
Molenaar-Sijtsma coefficient	0.88	0.88
Lambda-2	0.88	0.89
Latent class reliability coefficient	0.89	0.90

**Figure 2.** Loevinger ( $H_k$ ) coefficients (overall scalability of all items in the scale) for the Mobile App Rating Scale (MARS) and the French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F) depending on various dimensions.



## Discussion

### Principal Results

This study aimed to develop and evaluate MARS-F to enable French health care professionals to assess the quality of mHealth apps. To our knowledge, this is the first cultural adaptation, translation, and validity evaluation of the original MARS in French.

Nutrition-related apps were identified using well-defined and selected search terms in both two app stores (Google Play Store and Apple Store). This was done to avoid methodological challenges such as ranking algorithms or irrelevant results because the indexing of apps is usually determined by a developer who is most interested in promoting the app.

With a view to provide a comparable interpretation of statistical indicators, the methodology was chosen to be similar to previous adaptations of the scale [2,8,14,26]. In addition, 63 apps were included, which is higher than the minimum sample size of 41 apps required to confirm that interrater reliability lies within 0.15 of a sample observation of 0.80, with 87% assurance [26]. We used the same strategy that led to the Italian version of MARS except that the team included apps by searching and screening across three app stores (Google Play, Apple, and Windows Stores). As per the validation of the German version of MARS, each search term was provided separately, as no truncation or use of logic operators (AND, OR, and NOT) was possible in the Google Play and Apple Store. In our study, two raters downloaded and then evaluated 10 apps that were randomly selected for training and piloting purposes as in the initial English version of MARS against 5 apps in the Italian [2], Spanish [13], and German development versions [14].

The interrater reliability of MARS and MARS-F were aligned, with overlapping CI values. The ICCs for MARS-F were also comparable to the Arabic (0.84, 95% CI 0.82-0.85) [15] and German versions of MARS (0.83, 95% CI 0.82-0.85) [14], and they were slightly lower than the Italian version of MARS (0.96, CI 0.90-0.91) [2] (Multimedia Appendix 3).

The internal consistency of the overall MARS score was good and that of MARS-F was acceptable for the dimensions *engagement*, *functionality*, *esthetics*, and *information quality*. The internal consistency of the German version of MARS was good for *engagement* and excellent for *functionality* and *esthetics*. On the other hand, the internal consistency of *information quality* was acceptable. For the Arabic version of MARS, the internal consistency was good for *engagement* and *esthetics*, good for *information quality*, and acceptable for *functionality* [15]. All Cronbach alpha coefficients were judged to be at least acceptable for the Italian version of MARS [2], and these values were high for the Spanish [13] version of MARS.

MSA results for MARS-F revealed a good scalability ( $H=0.35$ ,  $SE=0.03$ ), and the use of total MARS-F score was found to be appropriate. Additionally, we obtained a high correspondence between MARS-F and the original MARS [8], which demonstrates proven validity.

The same methodology was used for the validation of the German (apps targeting anxiety), Italian (primary prevention), Spanish (health and fitness apps), and Arabic versions (health and fitness apps). Our results were consistent with the findings of the research teams that developed and validated the Italian, Spanish, German, and Arabic versions of the MARS [2,14,15] (Multimedia Appendix 3).

### Limitations

The first possible limitation could be that the validation of MARS-F is based on the evaluation of nutrition-related apps, whereas MARS is applicable to mHealth apps. The second limitation could be attributed to the fact that MARS-F was elaborated by native speakers living in France. French speakers can have diverse cultures according to their country. Therefore, further adaptation could be required. The third limitation concerns item 19 on information quality. This item could not be rated because raters choose the response option "non applicable," which allows raters to skip an item if the app does not contain any health-related information (eg, nutrition apps in this study). The same item was also excluded from all calculations in the Italian version of MARS because of lack of

ratings [2]. This item evaluates the evidence-based literature relating to the nutrition app assessed, and it is worth noting that many apps have not yet been scientifically evaluated.

### Future Perspectives

With 300 billion French-speakers worldwide [27], the translation of MARS could be of special interest. Owing to its wide use in the assessment of mHealth apps in the scientific literature, we chose to translate MARS into French to provide a reliable and understandable tool for health professionals to get an evidence-based sense of the quality and reliability of chosen mHealth apps. Other rating scales such as App Quality Evaluation (AQEL) [28], ENLIGHT [29], and the app evaluation model from the American Psychiatric Association [30] could also represent relevant tools to evaluate mHealth apps for further investigations. All these scales were created for the evaluation of mHealth apps, except AQEL that specifically evaluates nutrition-related apps [28]. Several studies have demonstrated that nutrition is one of the key factors in oral and general health [31]. It would be interesting to translate this scale into French and to evaluate the nutrition-related apps included in our study.

Alongside the assessment process of mHealth apps, the patient's involvement in such processes should also be considered. The

user version of the MARS (uMARS) [32] should be translated and evaluated for reliability and validity. Mobile technology represents an innovative opportunity to assist end users in improving their management of their chronic conditions. Such in-the-pocket devices could be adapted to the specific needs of populations. As an example, mHealth apps could be used for young people's transition to adult care services [33], to support active adults [34], or to promote healthy aging [35]. mHealth apps are valuable for the primary and secondary prevention of chronic diseases, especially for controlling individual risk factors and preventing the snowball effect of chronic diseases with aging [31].

### Conclusions

To conclude, MARS-F would be a crucial aid for researchers, health care professionals, public health authorities, and interested third parties, to assess the quality of mHealth apps in French-speaking countries. In addition, French app developers could use this French version as a tool to evaluate and improve the quality of their apps prior to market launch. MARS-F is an important cornerstone to app quality assessment with the purpose to identify reliable and valid apps for the benefit of end users.

### Acknowledgments

We would like to thank Catherine Billard, Adeline Darlington-Bernard, Géraldine Seveste for their contribution in the translation process.

### Conflicts of Interest

None declared.

### Multimedia Appendix 1

French version of the Mobile Application Rating Scale (MARS-F).  
[PDF File (Adobe PDF File), 190 KB-Multimedia Appendix 1]

### Multimedia Appendix 2

Correlation coefficients between the respective items of the Mobile App Rating Scale (MARS) and the French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F).  
[XLSX File (Microsoft Excel File), 12 KB-Multimedia Appendix 2]

### Multimedia Appendix 3

Comparison of internal consistencies and the Mokken Scale Analysis between Mobile App Rating Scale in English and other available translations of the scale.  
[PDF File (Adobe PDF File), 57 KB-Multimedia Appendix 3]

### References

1. Zhao J, Freeman B, Li M. Can mobile phone apps influence people's health behavior change? an evidence review. *J Med Internet Res* 2016 Oct 31;18(11):e287 [FREE Full text] [doi: 10.2196/jmir.5692] [Medline: 27806926]
2. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Signori A, Patrick B, Stoyanov S, et al. Development and validation of the Italian version of the Mobile Application Rating Scale and its generalisability to apps targeting primary prevention. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:83 [FREE Full text] [doi: 10.1186/s12911-016-0323-2] [Medline: 27387434]
3. Rabbi M, Pfammatter A, Zhang M, Spring B, Choudhury T. Automated personalized feedback for physical activity and dietary behavior change with mobile phones: a randomized controlled trial on adults. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015;3(2):e42 [FREE Full text] [doi: 10.2196/mhealth.4160] [Medline: 25977197]



4. Laing BY, Mangione CM, Tseng C, Leng M, Vaisberg E, Mahida M, et al. Effectiveness of a smartphone application for weight loss compared with usual care in overweight primary care patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2014 Nov 18;161(10 Suppl):S5-12. [doi: [10.7326/M13-3005](https://doi.org/10.7326/M13-3005)] [Medline: [25402403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402403/)]
5. Bort-Roig J, Gilson ND, Puig-Ribera A, Contreras RS, Trost SG. Measuring and influencing physical activity with smartphone technology: a systematic review. *Sports Med* 2014 May;44(5):671-686. [doi: [10.1007/s40279-014-0142-5](https://doi.org/10.1007/s40279-014-0142-5)] [Medline: [24497157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497157/)]
6. Kampmeijer R, Pavlova M, Tambor M, Golinowska S, Groot W. The use of e-health and m-health tools in health promotion and primary prevention among older adults: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res* 2016 Sep 05;16 Suppl 5:290 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12913-016-1522-3](https://doi.org/10.1186/s12913-016-1522-3)] [Medline: [27608677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608677/)]
7. Ventola CL. Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. *P T* 2014 May;39(5):356-364 [FREE Full text] [Medline: [24883008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883008/)]
8. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015;3(1):e27 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.3422](https://doi.org/10.2196/mhealth.3422)] [Medline: [25760773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760773/)]
9. Llorens-Vernet P, Miró J. Standards for mobile health-related apps: systematic review and development of a guide. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Mar 03;8(3):e13057 [FREE Full text] [doi: [10.2196/13057](https://doi.org/10.2196/13057)] [Medline: [32130169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130169/)]
10. Huang H, Bashir M. Users' adoption of mental health apps: examining the impact of information cues. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 Jun 28;5(6):e83 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.6827](https://doi.org/10.2196/mhealth.6827)] [Medline: [28659256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659256/)]
11. Singh K, Drouin K, Newmark LP, Lee J, Faxvaag A, Rozenblum R, et al. Many mobile health apps target high-need, high-cost populations, but gaps remain. *Health Aff (Millwood)* 2016 Dec 01;35(12):2310-2318. [doi: [10.1377/hlthaff.2016.0578](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.0578)] [Medline: [27920321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920321/)]
12. Azad-Khaneghah P, Neubauer N, Miguel Cruz A, Liu L. Mobile health app usability and quality rating scales: a systematic review. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2020 Jan 08;1-10. [doi: [10.1080/17483107.2019.1701103](https://doi.org/10.1080/17483107.2019.1701103)] [Medline: [31910687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910687/)]
13. Martín Payo R, Fernández Álvarez MM, Blanco Díaz M, Cuesta Izquierdo M, Stoyanov SR, Llana Suárez E. Spanish adaptation and validation of the Mobile Application Rating Scale questionnaire. *Int J Med Inform* 2019 Sep;129:95-99. [doi: [10.1016/j.ijmedinf.2019.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.06.005)] [Medline: [31445295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31445295/)]
14. Messner E, Terhorst Y, Barke A, Baumeister H, Stoyanov S, Hides L, et al. The German version of the Mobile App Rating Scale (MARS-G): development and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Mar 27;8(3):e14479 [FREE Full text] [doi: [10.2196/14479](https://doi.org/10.2196/14479)] [Medline: [32217504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217504/)]
15. Bardus M, Awada N, Ghandour LA, Fares E, Gherbal T, Al-Zanati T, et al. The Arabic version of the Mobile App Rating Scale: development and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Mar 03;8(3):e16956 [FREE Full text] [doi: [10.2196/16956](https://doi.org/10.2196/16956)] [Medline: [32130183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130183/)]
16. Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res* 1998 May;7(4):323-335. [doi: [10.1023/a:1024985930536](https://doi.org/10.1023/a:1024985930536)] [Medline: [9610216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610216/)]
17. Portney L, Watkins M. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice*. United States: F.A. Davis Company; 2009.
18. McNeish D. Thanks coefficient alpha, we'll take it from here. *Psychol Methods* 2018 Sep;23(3):412-433. [doi: [10.1037/met0000144](https://doi.org/10.1037/met0000144)] [Medline: [28557467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557467/)]
19. Zhang Z, Yuan K. Robust coefficients alpha and omega and confidence intervals with outlying observations and missing data: methods and software. *Educ Psychol Meas* 2016 Jun;76(3):387-411 [FREE Full text] [doi: [10.1177/0013164415594658](https://doi.org/10.1177/0013164415594658)] [Medline: [29795870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795870/)]
20. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 1979;6(2):65-70 [FREE Full text]
21. Ark LAVD. Mokken Scale Analysis in R. *J Stat Soft* 2007;20(11):1-19. [doi: [10.18637/jss.v020.i11](https://doi.org/10.18637/jss.v020.i11)]
22. Sijtsma K, van der Ark LA. A tutorial on how to do a Mokken scale analysis on your test and questionnaire data. *Br J Math Stat Psychol* 2017 Feb;70(1):137-158. [doi: [10.1111/bmsp.12078](https://doi.org/10.1111/bmsp.12078)] [Medline: [27958642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27958642/)]
23. Ark LAVD. New developments in Mokken Scale Analysis in R. *J Stat Soft* 2012;48(5):1-27 [FREE Full text] [doi: [10.18637/jss.v048.i05](https://doi.org/10.18637/jss.v048.i05)]
24. Molenaar I, Sijtsma K. Mokken's approach to reliability estimation extended to multicategory items. *Kwantitatieve Methoden: Nieuwsbrief voor Toegepaste Statistiek en Operationele Research?* 1988;9(28):115-126.
25. van der Ark LA, van der Palm DW, Sijtsma K. A latent class approach to estimating test-score reliability. *Applied Psychological Measurement* 2011 Mar 09;35(5):380-392. [doi: [10.1177/0146621610392911](https://doi.org/10.1177/0146621610392911)]
26. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med* 2012 Dec 20;31(29):3972-3981. [doi: [10.1002/sim.5466](https://doi.org/10.1002/sim.5466)] [Medline: [22764084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764084/)]
27. Qui parle français dans le monde – Organisation internationale de la Francophonie. Webpage in French. Langue française et diversité linguistique. URL: <http://observatoire.francophonie.org/qui-parle-francais-dans-le-monde/> [accessed 2021-05-03]
28. DiFilippo KN, Huang W, Chapman-Novakofski KM. A new tool for nutrition App Quality Evaluation (AQEL): development, validation, and reliability testing. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 Oct 27;5(10):e163 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.7441](https://doi.org/10.2196/mhealth.7441)] [Medline: [29079554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079554/)]

29. Baumel A, Faber K, Mathur N, Kane JM, Muench F. Enlight: a comprehensive quality and therapeutic potential evaluation tool for mobile and web-based eHealth interventions. *J Med Internet Res* 2017 Mar 21;19(3):e82 [FREE Full text] [doi: [10.2196/jmir.7270](https://doi.org/10.2196/jmir.7270)] [Medline: [28325712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325712/)]
30. The App Evaluation Model. American Psychiatric Association. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/mental-health-apps/the-app-evaluation-model> [accessed 2021-05-03]
31. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D, Carrouel F. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. *J Clin Med* 2021 Jan 07;10(2):197 [FREE Full text] [doi: [10.3390/jcm10020197](https://doi.org/10.3390/jcm10020197)] [Medline: [33430519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430519/)]
32. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Wilson H. Development and validation of the user version of the Mobile Application Rating Scale (uMARS). *JMIR Mhealth Uhealth* 2016 Jun 10;4(2):e72 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.5849](https://doi.org/10.2196/mhealth.5849)] [Medline: [27287964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287964/)]
33. Virella Pérez YI, Medlow S, Ho J, Steinbeck K. Mobile and web-based apps that support self-management and transition in young people with chronic illness: systematic review. *J Med Internet Res* 2019 Nov 20;21(11):e13579 [FREE Full text] [doi: [10.2196/13579](https://doi.org/10.2196/13579)] [Medline: [31746773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746773/)]
34. Mascarenhas MN, Chan JM, Vittinghoff E, Van Blarigan EL, Hecht F. Increasing physical activity in mothers using video exercise groups and exercise mobile apps: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2018 May 18;20(5):e179 [FREE Full text] [doi: [10.2196/jmir.9310](https://doi.org/10.2196/jmir.9310)] [Medline: [29776899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29776899/)]
35. Chen YR, Schulz PJ. The effect of information communication technology interventions on reducing social isolation in the elderly: a systematic review. *J Med Internet Res* 2016 Jan 28;18(1):e18 [FREE Full text] [doi: [10.2196/jmir.4596](https://doi.org/10.2196/jmir.4596)] [Medline: [26822073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822073/)]

### Abbreviations

**AQEL:** app quality evaluation  
**ICC:** intraclass correlation coefficients  
**LCRC:** latent class reliability coefficient  
**MARS:** Mobile Application Rating Scale  
**MARS-F:** Mobile Application Rating Scale–French  
**MSA:** Mokken Scale Analysis  
**MS:** Molenaar-Sijtsma  
**uMARS:** user version of the Mobile Application Rating Scale

*Edited by L Buis; submitted 17.05.21; peer-reviewed by P Phantumvanit, A Kanoute; comments to author 22.06.21; revised version received 25.06.21; accepted 06.07.21; published 31.08.21*

*Please cite as:*

Saliassi I, Martinon P, Darlington E, Smentek C, Tardivo D, Bourgeois D, Dussart C, Carrouel F, Fraticelli L  
 Promoting Health via mHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study  
*JMIR Mhealth Uhealth* 2021;9(8):e30480  
 URL: <https://mhealth.jmir.org/2021/8/e30480>  
 doi: [10.2196/30480](https://doi.org/10.2196/30480)  
 PMID:

©Ina Saliassi, Prescilla Martinon, Emily Darlington, Colette Smentek, Delphine Tardivo, Denis Bourgeois, Claude Dussart, Florence Carrouel, Laurie Fraticelli. Originally published in JMIR mHealth and uHealth (<https://mhealth.jmir.org/>), 31.08.2021. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR mHealth and uHealth, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://mhealth.jmir.org/>, as well as this copyright and license information must be included.

### 3. Évaluation qualitative des applications mobiles en lien avec la nutrition disponibles sur les plateformes de téléchargement françaises (article 3)

L'article « *Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality* », a été publié le 14 mars 2022 dans la revue *Journal of Medical Internet Research (JMIR) Mhealth Uhealth*.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les apps en lien avec la nutrition disponibles sur les plateformes de téléchargement française, puis de réaliser une évaluation qualitative de ces apps au moyen de l'échelle validée MARS-F.

La sélection des apps a été réalisé en mars 2021 sur l'App Store français d'Apple (pour iOS) et le Google Play Store français (pour Android) en utilisant les termes de recherche suivants : « nutrition », « diététique », « alimentation », « régime alimentaire » et « manger sain ». Les troncatures (tels que « AND », « OR » et « NOT ») n'étant pas possibles dans l'App Store et Google Play Store, chacun terme de recherche a été soumis séparément. Après élimination des doublons et de apps présentes uniquement sur une plateforme, les pages de présentation de 78 apps ont été examinées et les apps téléchargées pour une analyse plus approfondie. Les critères d'inclusions étaient les suivants : (1) langue française, (2) ciblant les utilisateurs adultes, (3) ayant pour sujet principal les habitudes alimentaires, (4) proposant des programmes personnalisés, et (5) gratuite (ou gratuit pendant au moins 14 jours). Les 15 apps incluses ont été évaluées grâce à l'échelle MARS-F, par 8 nutritionnistes. Des analyses statistiques ont ensuite permis de calculer les scores moyens pour chaque item, pour chaque section et le score moyen global MARS-F mais aussi, de comparer les différences entre la qualité des apps. La fiabilité inter-évaluateur a été évaluée en calculant les coefficients de corrélations intraclass.

Les 15 apps ont toutes pour but de changer les comportements en nutrition afin d'améliorer la santé physique. Pour cela, elles ont des fonctions éducatives, elles donnent des informations, fixent des objectifs et assurent un suivi. La majorité des apps proposent des achats intégrés (12/15). Les meilleurs scores pour la qualité globale ont été obtenus par Yazio (moyenne  $3,84 \pm 0,32$ ), FeelEat (moyenne  $3,71 \pm 0,47$ ) et Bonne App (moyenne  $3,65 \pm 0,09$ ). Les scores d'engagement allaient d'une moyenne de  $1,95 \pm 0,5$  pour iEatBetter : Journal alimentaire à une moyenne de  $3,85 \pm 0,44$  pour FeelEat. Les scores de fonctionnalité avaient une moyenne comprise entre  $2,25 \pm 0,54$  pour Naor et une moyenne de  $4,25 \pm 0,46$  pour Yazio. Les scores d'esthétique avaient une moyenne comprise entre  $2,17 \pm 0,34$  pour Naor et une moyenne de  $3,88 \pm 0,47$  pour Yazio. Les scores d'information avaient une moyenne allant de  $2,38 \pm 0,60$  pour iEatBetter à une moyenne de  $3,73 \pm 0,29$  pour Yazio. Les scores de qualité subjective avaient une moyenne comprise entre  $1,13 \pm 0,25$  pour iEatBetter et une moyenne de  $2,28 \pm 0,88$  pour le Compteur de calories FatSecret. Les scores de spécificité allaient d'une moyenne de  $1,38 \pm 0,64$  pour iEatBetter à une moyenne de  $3,50 \pm 0,91$  pour FeelEat. Le score de spécificité de l'application était toujours inférieur au score de qualité subjective, qui était toujours inférieur au score de qualité, qui était inférieur à la notation des stores d'applications iOS ou Android.



Ainsi, bien que les messages de prévention et d'information sur les habitudes alimentaires contenus dans les apps ne soient pas vérifiés scientifiquement avant leur commercialisation, notre étude a montré que la qualité des apps en lien avec la nutrition était bonne. Cette étude permet aux PDS et aux utilisateurs français de sélectionner les meilleures apps liées à la nutrition en termes de qualité. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si ces apps intégrées à de nouveaux programmes thérapeutiques pour modifier durablement les comportements alimentaires et ainsi participer activement à la prévention des MNT.

## Original Paper

# Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality

Prescilla Martinon\*, MSc; Ina Saliassi\*, PhD; Denis Bourgeois, Prof Dr, PhD; Colette Smentek, MPh-PhD; Claude Dussart, Prof Dr, PhD; Laurie Fraticelli\*, MPh-PhD; Florence Carrouel\*, MPh-PhD

Health, Systemic, Process UR 4129 Research Unit, University Claude Bernard, University of Lyon, Lyon, France

\*these authors contributed equally

**Corresponding Author:**

Florence Carrouel, MPh-PhD  
Health, Systemic, Process UR 4129 Research Unit  
University Claude Bernard  
University of Lyon  
11 Rue Guillaume Paradin  
Lyon, 69008  
France  
Phone: 33 478785745  
Email: [florence.carrouel@univ-lyon1.fr](mailto:florence.carrouel@univ-lyon1.fr)

## Abstract

**Background:** The global burden of disease attributes 20% of deaths to poor nutrition. Although hundreds of nutrition-related mobile apps have been created, and these have been downloaded by millions of users, the effectiveness of these technologies on the adoption of healthy eating has had mixed

**Objective:** The aim of this study was to review which nutrition-related mobile apps are currently available on the French market and assess their quality.

**Methods:** We screened apps on the Google Play Store and the French Apple App Store, from March 10 to 17, 2021, to identify those related to nutritional health. A shortlist of 15 apps was identified, and each was assessed using the French version of the Mobile App Rating Scale: 8 dietitians and nutritionists assessed 7 apps, and the remaining apps were randomly allocated to ensure 4 assessments per app. Intraclass correlation was used to evaluate interrater agreement. Means and standard deviations of scores for each section and each item were calculated.

**Results:** The top scores for overall quality were obtained by Yazio - *Régime et Calories* (mean 3.84, SD 0.32), FeelEat (mean 3.71, SD 0.47), and *Bonne App* (mean 3.65, SD 0.09). Engagement scores ranged from a mean of 1.95 (SD 0.5) for iEatBetter: *Journal alimentaire* to a mean of 3.85 (SD 0.44) for FeelEat. Functionality scores ranged from a mean of 2.25 (SD 0.54) for Naor to a mean of 4.25 (SD 0.46) for Yazio. Aesthetics scores ranged from a mean of 2.17 (SD 0.34) for Naor to a mean of 3.88 (SD 0.47) for Yazio. Information scores ranged from a mean of 2.38 (SD 0.60) for iEatBetter to a mean of 3.73 (SD 0.29) for Yazio. Subjective quality scores ranged from a mean of 1.13 (SD 0.25) for iEatBetter to a mean of 2.28 (SD 0.88) for *Compteur de calories* FatSecret. Specificity scores ranged from a mean of 1.38 (SD 0.64) for iEatBetter to a mean of 3.50 (SD 0.91) for FeelEat. The app-specific score was always lower than the subjective quality score, which was always lower than the quality score, which was lower than the rating from the iOS or Android app stores.

**Conclusions:** Although prevention and information messages in apps regarding nutritional habits are not scientifically verified before marketing, we found that app quality was good. Subjective quality and specificity were associated with lower ratings. Further investigations are needed to assess whether information from these apps is consistent with recommendations and to determine the long-term impacts of these apps on users.

(*JMIR Mhealth Uhealth* 2022;10(3):e35879) doi: [10.2196/35879](https://doi.org/10.2196/35879)

**KEYWORDS**

mobile apps; behavior change; diet; healthy food; nutrition; prevention; mHealth; mobile health; lifestyle; French

## Introduction

Worldwide, the burden of noncommunicable diseases continues to rise [1]. The Global Burden of Disease study [2] found that 1 in 5 deaths was due to poor diet; thus, dietary factors were responsible for 11 million deaths per year, which was more than those from any other risk factor included in the study. Several forms of malnutrition, including obesity and undernutrition, can coexist in the same population and have a significant impact on health systems. Primary health care services and lifestyle behavior improvement based on education and behavior change have great potential to decrease the global burden of noncommunicable diseases, improve health throughout the life course, and enhance well-being [3]. Thus, counseling on healthy diets and proper nutrition are among the most important nutritional interventions for promotion, prevention, treatment, and rehabilitation [4].

Mobile health is defined by the World Health Organization's Global Observatory for eHealth as "medical and public health practice supported by mobile devices, such as mobile phones, patient monitoring devices, personal digital assistants, and other wireless devices [5]." In recent years, the number of web-based mobile health apps has increased exponentially. Currently, there are more than 325,000 mobile health apps available on major app stores. These apps are in addition to web-based health apps available on other platforms such as websites, PC software, and game consoles [6].

Furthermore, the number of apps for improving nutrition and fitness continues to grow [7]. Hundreds of nutrition-related mobile apps have been created and downloaded by millions of users over the past few years [8]. The fact that some of these apps have been downloaded numerous times indicates that people want to monitor and control their diet [9]. Access to these mobile health apps is primarily via smartphones [10]. However, it has been shown that web and mobile technologies related to nutrition have a greater impact if combined with personalized advice from a dietitian [11]. Although other prevention approaches are required, the development of effective and equitable nutrition programs is a prerequisite [12]. Since the number of apps is growing exponentially every year, it is essential to update them regularly [13]. The main industry-wide challenge is to provide credible evidence for these apps [14]. To date, little usability testing of these apps has been conducted [6]. Only a small number of English-language digital health apps have reported their usability evaluation results [6]. Although the usefulness of technologies has been demonstrated, results on the effectiveness of technology integration on the adoption of healthy eating habits are conflicting [15]. In 2018, French was spoken in 29 countries on all continents, by approximately 300 million people; 235 million people use it daily, and 90 million people are native speakers [16]; however, no overall evaluation of French-language nutrition apps has been identified in the literature.

The aim of this study was to review which nutrition-related mobile apps were available on French App stores and to evaluate their quality.

## Methods

### Selection of the French Mobile Health Apps

Two academic researchers searched for nutritional health-related apps from March 10-17, 2021 on the French Apple App Store (for iOS) and the French Google Play Store (for Android) using the following search terms: "nutrition" (nutrition), "diététique" (dietetics), "alimentation" (food intake), "régime alimentaire" (diet), and "manger sain" (healthy eating). Because the use of truncation and logic operators (such as AND, OR, and NOT) were not possible in the App Store and Google Play Store, each search term was provided separately.

The 2 researchers individually eliminated duplicate apps by cross-checking name of the app and the developer before comparing their respective lists. The download pages of the remaining apps were screened, and then, apps were downloaded for in-depth screening using the inclusion criteria: (1) French language, (2) targeting adult users, (3) nutrition, diet or eating habits as subject matter, (4) self-personalized programs, and (5) free (or free for at least 14 days). Mobile health apps focusing on the following topics were excluded: sports, shopping, water alert notifications only, special diet (diabetic, baby, pregnancy, vegan, religious, abstain from eating, weight gain), recipes, apps created specifically for nutritionists' patients, meal delivery, pollution trackers, allergy and intolerance trackers, and barcode scanners.

### Selection of a Standardized Rating Scale for Mobile Apps

We used the French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F). The MARS-F includes 19 objective items rated with a 5-point Likert scale that are divided into 4 sections [17-21]: the *engagement* section (5 items) evaluates if the app is fun, interesting, customizable, and interactive (eg, sends alerts, messages, reminders, feedback, or allows sharing); the *functionality* section (4 items) focuses on app operation, easy to learn, navigation, flow logic, and gestural design of the app; the *aesthetics* section (3 items) evaluates the graphic design, the overall visual appeal, the color scheme, and the stylistic consistency; and the *information quality* section (7 items) determines if the app contains high-quality information (eg, text, feedback, measurements, and references) from a credible source. The mean scores and distributions for each section were calculated. The overall MARS-F mean score was the mean score of the engagement, functionality, aesthetics, and information quality sections. Additionally, there is a *subjective* quality section (4 items), which evaluates the user's interest for the app, and a *specificity* section, which assesses perceived effect on the user's knowledge, attitudes, and intentions to change as well as likelihood of changing the identified targeted behaviors (we used daily habits).

### Evaluation

#### Training the Raters for Evaluation

We asked 8 dietitians and nutritionists (Multimedia Appendix 1) to rate the apps. All raters viewed a training video in French (available upon request to the corresponding author) developed

for the MARS-F [22], adapted from the English-language training video [20]. To train, all raters evaluated 2 apps that had been excluded. For this, the raters downloaded and tested each app for at least 15 minutes and fulfilled the questionnaire of MARS-F. When an individual item's rating score differed by at least 2 points, raters discussed until consensus was reached to ensure similar understanding of the item.

### App Selection

Among the 15 apps that were included, we randomly selected 7 apps for evaluation by all raters (*Compteur de calories* FatSecret, *Yazio - Régime et Calories*, *MyFitnessPal*, *Macros - Compteur de calories*, *Foodvisor*, *Lose It! - Compteur de calories*, and *Compteur de calories*), and the remaining 8 apps were assigned to 4 raters (*Lifesum: Compteur de calories*, *Naor*, *iEatBetter: Journal alimentaire*, *Le secret du poids*, *Compteur de calories* *ScanFood*, *FeelEat*, *Kalipi*, and *Bonne App*).

The evaluation process took place from April to May 2021. The raters independently used each app for 15 minutes, and then immediately evaluated the app using a web-based MARS-F questionnaire.

### Statistical Analysis

To evaluate the interrater reliability, intraclass correlations (2-way random, average measures, absolute agreement) [23,24]

and their 95% confidence intervals were calculated for the 7 common apps (for each item, section, and overall). The mean values and standard deviations were calculated for each item and for each section. Item 19 was excluded from all analyses due to missing values.

Scatter plots were used to compare differences between the quality of the apps (for each item and for each section).

The correlation between the overall quality mean and subjective item 23 ("What is your overall star rating of the app?") was evaluated through the Pearson correlation coefficient.

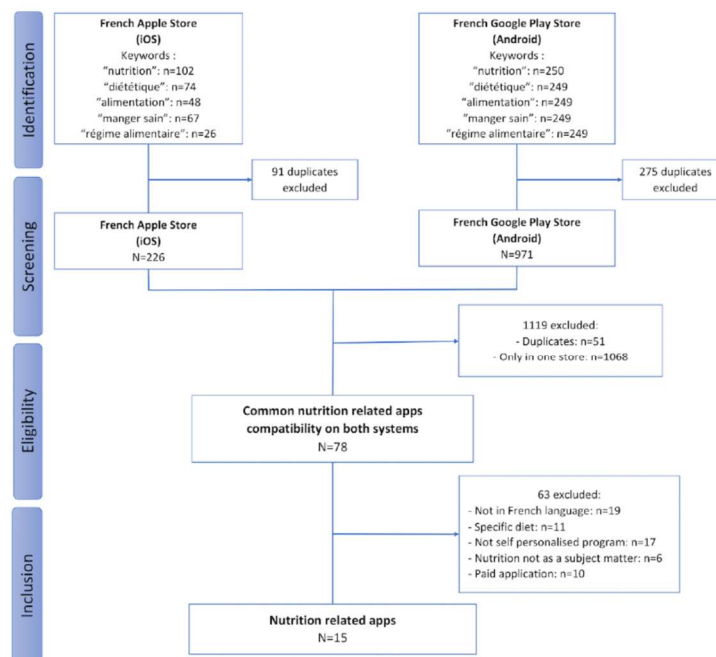
Statistical analyses were performed using Stata (version 15; StataCorp LLC) and using dplyr (version 1.0.8) and ggplot2 (version 3.3.5) packages with R software (version 4.1.1; The R Project for Statistical Computing).

## Results

### Selection of Mobile Apps

A total of 226 apps in the Apple App Store and 971 apps in the Google Play Store were identified (Figure 1), with 78 apps available on both systems. After screening, 18 apps were preliminarily identified. After downloading, 15 apps were included.

Figure 1. Selection flowchart.



### Characteristics of Mobile Apps

No common developer was identified for the 15 apps (Multimedia Appendix 2). Only 2 apps were fully free of charge; 1 app was free for 30 days, and the others required in-app

purchases to function completely. MyFitnessPal was the most downloaded app (n=26,804 in the Apple App store and n=2,397,052 downloads in the Android App store), followed by Yazio (n=51,674 in the Apple App store and n=373,162 downloads in the Android App store) and FatSecret (n=3711

in the Apple App store and n=394,958 downloads in the Android App store).

All 15 apps targeted behavior change, goal setting, and physical health (Table 1). Most apps (10/15, 67%) focused on increasing happiness and well-being. The theoretical background and

strategies used were (1) information and education, (2) monitoring and tracking, and (3) goal setting. The apps were designed for adults (15/15, 100%), young adults (15/15, 100%), adolescents (13/15, 87%), and children under 12 years (11/15, 73%). All 15 apps (100%) sent reminders, and 10 apps (10/15, 67%) required internet access to function.

**Table 1.** Characteristics of the 15 nutrition mobile apps.

Characteristic	App (n=15), n (%) <sup>a</sup>
<b>Focus or target</b>	
Increase happiness or well-being	10 (67)
Mindfulness, meditation, or relaxation	3 (20)
Anxiety or stress	3 (20)
Behavior change	15 (100)
Goal setting	15 (100)
Relationships	1 (7)
Physical health	15 (100)
<b>Theoretical background or strategies</b>	
Assessment	10 (67)
Feedback	10 (67)
Information or education	15 (100)
Monitoring or tracking	15 (100)
Goal setting	15 (100)
Advice, tips, strategies, and skills training	9 (60)
Cognitive behavioral therapy - Behavioral (positive events)	5 (33)
Cognitive behavioral therapy - Cognitive (thought challenging)	5 (33)
Acceptance commitment therapy	4 (27)
Mindfulness or meditation	1 (7)
Relaxation	1 (7)
Gratitude	0 (0)
Strengths based	6 (40)
Other	0 (0)
<b>Age group</b>	
Children (under 12 years)	11 (73)
Adolescents (13-17 years)	13 (87)
Young adults (18-25 years)	15 (100)
Adults	15 (100)
<b>Technical aspects of app</b>	
Allows sharing (Facebook, Twitter, etc)	4 (27)
Has an app community	5 (33)
Allows password-protection	9 (60)
Requires log-in	2 (13)
Sends reminders	15 (100)
Needs web access to function	10 (67)

<sup>a</sup>More than one could be applicable; therefore, percentages do not add to 100%.

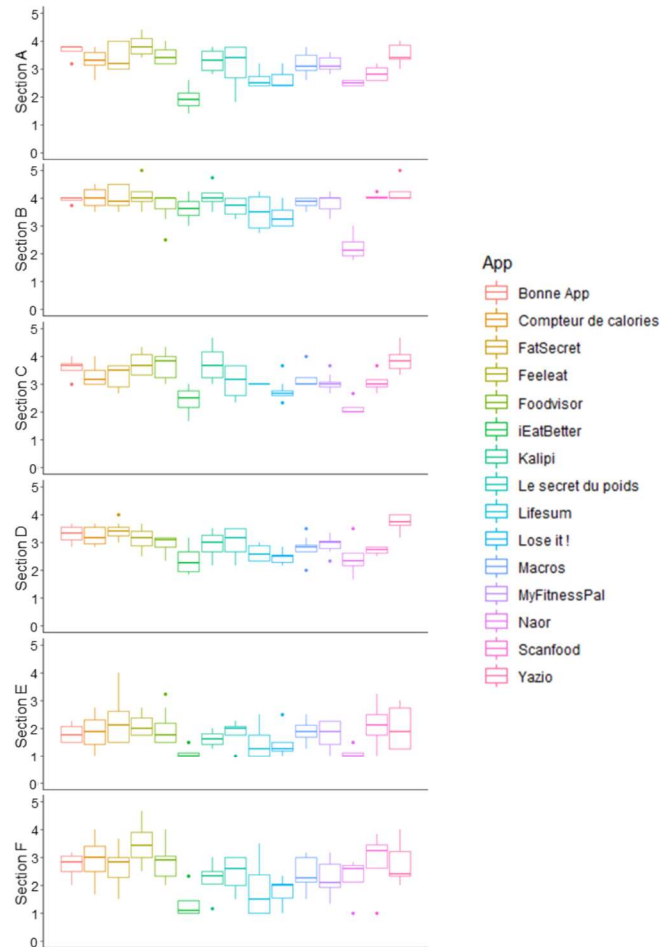
### Reliability of the Evaluation

The reliability of the evaluations of the 7 common apps was considered good for overall quality (ICC 0.89, 95% CI 0.70-0.98) and for engagement (ICC 0.83, 95% CI 0.57-0.96), functionality (ICC 0.77, 95% CI 0.45-0.95), and aesthetics (ICC 0.83, 95% CI 0.57-0.97) sections individually. The reliability was excellent for the information quality section (ICC 0.92, 95% CI 0.78-0.98).

### Quality of the Content of the Nutrition-Related Mobile Apps

The best quality scores (Figure 2; Multimedia Appendix 3) were obtained by Yazio (mean 3.84, SD 0.32), FeelEat (mean 3.71, SD 0.47), and *Bonne App* (mean 3.65, SD 0.09); whereas, the worst quality scores were obtained by Naor (mean 2.34, SD 0.39), iEatBetter (mean 2.59, SD 0.40), and Lose It! (mean 2.79, SD 0.29).

**Figure 2.** Qualitative evaluation of nutrition-related apps. Section A: Engagement; Section B: Functionality; Section C: Aesthetics; Section D: Information; Section E: Quality.



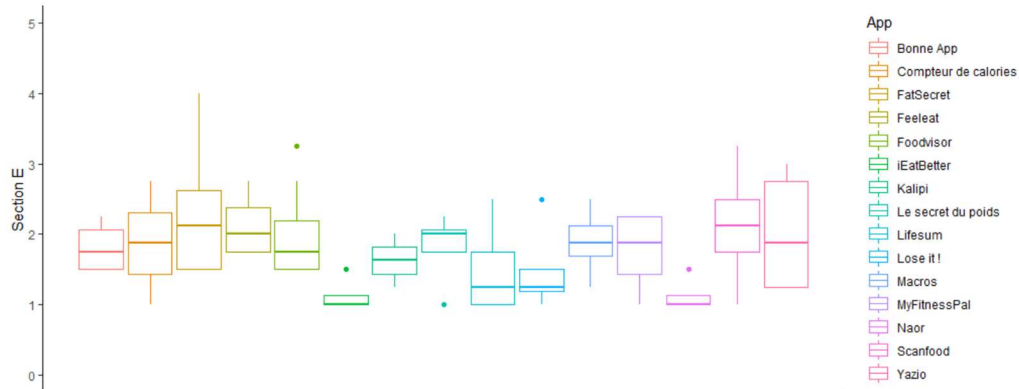
The engagement scores ranged from a mean of 1.95 (SD 0.5) for iEatBetter to a mean of 3.85 (SD 0.44) for FeelEat. The functionality scores ranged from a mean of 2.25 (SD 0.54) for Naor to a mean of 4.25 (SD 0.46) for Yazio. The aesthetics scores ranged from a mean of 2.17 (SD 0.34) for Naor to a mean of 3.88 (SD 0.47) for Yazio. The information quality scores ranged from a mean of 2.38 (SD 0.60) for iEatBetter to a mean of 3.73 (SD 0.29) for Yazio. For all apps, except Naor, the

functionality mean score was always higher than the engagement mean score.

The subjective quality scores (Figure 3) ranged from a mean of 1.13 (SD 0.25) for iEatBetter to a mean of 2.28 (SD 0.88) for FatSecret. The best subjective quality scores were obtained by FatSecret (mean 2.28, SD 0.88), FeelEat (mean 2.13, SD 0.48), and ScanFood (mean 2.13, SD 0.92); whereas, the worst quality scores were obtained by iEatBetter (mean 1.13, SD 0.26), Naor (mean 1.13, SD 0.25), and Lose It! (mean 1.41, SD 0.48).



**Figure 3.** Subjective qualitative evaluation of nutrition-related apps (Section E).

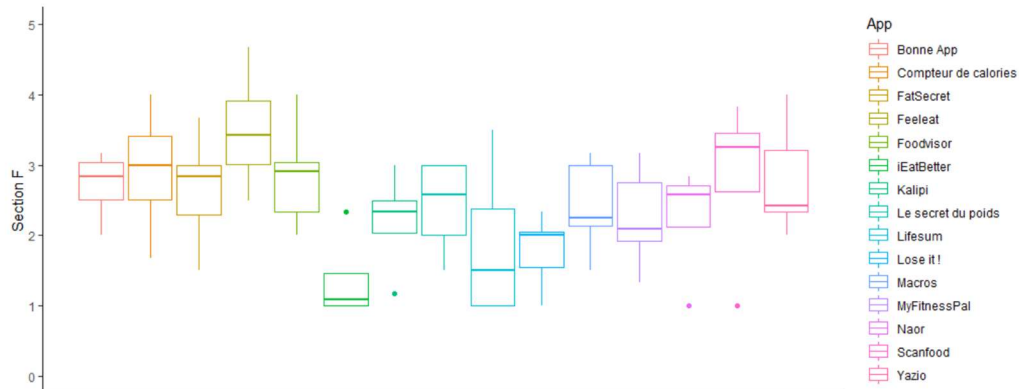


**Specificity of the Content of the Nutrition-Related Mobile Apps**

Scores for specificity of the content of the apps (Figure 4) ranged from a mean of 1.38 (SD 0.64) for iEatBetter to a mean of 3.50 (SD 0.91) for FeelEat. The best subjective quality scores were

obtained by iEatBetter (mean 1.38, SD 0.64), *Compteur de calories* (mean 2.92, SD 0.79), Foodvisor (mean 2.83, SD 0.62), and ScanFood (mean 2.83, SD 1.25); whereas, the worst quality scores were obtained by Lifesum (mean 1.88, SD 1.18), Lose It! (mean 1.79, SD 0.48), and iEatBetter (mean 1.38, SD 0.64).

**Figure 4.** App-specific scores (Section F).



**Strengths and Weaknesses of Each App**

The app-specific score was always lower than the subjective quality score, which was always lower than the quality score. This score was lower than the rating score from the iOS or Android app stores (Multimedia Appendix 2; Table S1 in Multimedia Appendix 3).

Low overall quality scores (Figure 5) were due to the information quality scores, for all apps except FatSecret,

iEatBetter, Naor, and Yazio. In the information quality section, the worst score was observed for the item regarding the credibility of the app for all apps except for *Bonne App*, which obtained the worst score for goals and quality of information items, and Lifesum, which obtained the worst score for the goals item. In the subjective quality section, low scores were the result of the item indicating whether people be willing to pay for this app. The specificity scores were very close between items for the same app.

Figure 5. Heatmap of the average scores per item and per app, from yellow (1: worst score) to green (5: best score).

	Bonne App	Compteur de calories	FatSecret	FeelEat	Foodvisor	iEatBetter	Kalipi	Le secret du poids	Lifesum	Lose it !	Macros	MyFitnessPal	Naoor	ScanFood	Yazio
<b>Section A</b>															
Item 1 - Entertainment	3.75	2.75	3.5	3.5	3.5	1.25	3.5	3	3.25	2.13	3.25	2.63	2.25	3.25	3.63
Item 2 - Interest	3.75	3.38	3.38	4.25	3.5	1.5	3.25	3.25	2.25	2.38	3.38	3.13	2.25	3.5	3.75
Item 3 - Customisation	3.25	3.63	3.38	3.75	3.38	2.25	3	3.25	2.5	3.13	3.25	3.38	3	3	3.38
Item 4 - Interactivity	3.75	3.25	3.38	4	3.38	2	3.25	3	2.25	2.5	2.5	3.38	2.5	1.75	3.25
Item 5 - Target group	3.75	3.5	3.5	3.75	3.75	2.75	3.5	3	3	2.88	3.63	3.38	2.5	2.75	3.63
<b>Section B</b>															
Item 6 - Performance	4	4.38	4.38	4	3.88	3.25	3.75	3.75	3.5	3.38	3.5	4.25	2.5	3.75	4.25
Item 7 - Ease of use	4	3.88	4.25	4.25	3.5	4	4.25	3.75	3.5	3.25	4	3.63	2.25	4.5	4.25
Item 8 - Navigation	3.75	3.75	3.88	4.25	3.75	3.75	4.25	3.75	3.5	3.38	4	3.75	2	4	4.25
Item 9 - Gestural design	4	4.13	3.63	4	3.63	3.5	4	3.5	3.5	3.38	3.88	3.63	2.25	4	4.25
<b>Section C</b>															
Item 10 - Layout	3.75	3.63	3.5	4.25	3.38	3.5	4.25	3.25	3	3	3.38	3.38	2.5	3.75	4.13
Item 11 - Graphics	3.75	3.25	3.63	3.5	3.88	2	3.75	3	3	2.75	3.25	3.13	2.25	2.25	3.88
Item 12 - Visual appeal	3.25	3.13	2.75	3.5	3.75	1.75	3.25	3	3	2.5	3.13	2.63	1.75	3.25	3.63
<b>Section D</b>															
Item 13 - Accuracy	3.75	3.63	4.38	4	3.5	3.25	3.5	3.5	3.5	3.13	3.25	3.5	3	3	3.88
Item 14 - Goals	2.75	3.5	3.88	2.75	2.75	2.5	3	3.5	2	2.13	2.75	3.13	2.75	3	3.63
Item 15 - Quality of information	2.75	3.5	3.5	3.75	2.88	2.25	3	3.25	2.5	2.38	3	3.38	2.5	2	3.75
Item 16 - Quantity of information	3.5	3.38	3.38	3.75	3.63	2.5	3.25	3.25	2.5	2.88	3	2.75	3	2.75	3.88
Item 17 - Visual information	4	4.38	4.38	3.5	3.75	2.75	3.75	3.5	2.25	3.25	3.88	3.75	2.5	4.5	4.25
Item 18 - Credibility	3	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	3
<b>Section E</b>															
Item 20 - Recommendations	1.75	2	2.38	2.5	2.25	1	1.5	2	1.75	1.38	2.13	1.88	1	2.5	2.25
Item 21 - Usage	1.5	1.75	2.5	1.5	1.5	1	1.25	1.75	1.25	1.13	1.5	1.88	1	2.25	1.88
Item 22 - Price	1	1	1.25	1	1.25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Item 23 - Overall rating	3	2.75	3	3.5	3	1.5	2.75	2.5	2	2.13	3	2.38	1.5	2.75	2.88
<b>Section F</b>															
Awareness	2.5	2.63	2.63	3.25	2.88	1.25	2.5	2.25	1.75	1.88	2.38	2.25	2.25	3	2.75
Knowledge	2.5	2.63	2.38	3.5	2.63	1.25	2	2.5	2	1.75	2.13	1.88	2	2.5	2.5
Attitude	2.75	3.13	3.13	3.75	3	1.25	2.25	2.25	2	1.75	2.63	2	2.5	2.75	3.13
Intention to change	3	3.13	2.63	3.75	3.13	1.25	2.25	2.5	2	2	2.38	2.63	2	3	3.13
Help seeking	2.5	3	2.63	3.25	2.38	1.75	2	2.5	1.5	1.75	2.75	2.5	2.5	3	2.5
Behaviour change	3	3	2.63	3.5	3	1.5	2.25	2.5	2	1.63	2.25	2.25	2.25	2.75	2.75

**Correlation Between MARS and Stars Ratings**

The correlation between the quality mean and the subjective item 23 (“What is your overall star rating of the app?”) was considered to be good ( $r=0.67, P<.001$ ) and indicated that the quality score (overall) was generally higher than that of subjective item 23.

Correlation analysis between overall MARS-F scores of the apps and their respective store ratings was limited by the availability of store ratings and the discrepancies among the number of raters. The store ratings were higher than overall MARS-F mean scores. Store ratings ranged from 3.0 (*Le secret du poids*) to 4.9 (ScanFood) for the iOS store and from 3.0 (ScanFood) to 4.7 (FatSecret) for the Android store.

**Discussion**

**Principal Findings**

The increasing public consciousness and high comorbidity burden related to unhealthy nutrition has highlighted the necessity of a healthy diet [25]. Nutrition behaviors can be improved by using mobile health apps, which have become very popular [26]. For diabetes [27], renal disease [28], weight loss [29], and age-related macular degeneration [30], health and nutrition professionals have used mobile health apps to monitor and encourage better lifestyle and dietary choices. The use of

mobile health apps has also been found to increase adherence to dietary monitoring [29,31].

Screening of nutrition-related apps available in the French Apple App and Google Play App stores yielded 15 apps. In another study, screening of the Korean Apple app and Google Play stores yielded 29 nutrition-related apps [32]; the study [32] used 2 criteria—including only apps rated 4 stars or higher and the top 100 most reviewed apps. Another study, screening of the US Google Play Store yielded 86 apps, but the criterion for inclusion (only apps rated 4 stars or higher) was less restrictive [33].

All 15 apps targeted behavior change, physical health, and goal setting via information and education and monitoring and tracking. A previous study [34] showed that diet monitoring and education were the most frequently used functions in diet and nutrition apps [34]. All ages were targeted for 73.3% (11/15) of the apps; this finding is consistent with that from another study [33], which found that 94% of diet and nutrition apps appealed to users of all ages.

Ratings in the iOS and Android stores were higher than the MARS-F quality scores. Star ratings and user comments are valuable to users because they provide insight into the effectiveness and popularity of apps [33], but star ratings do not provide objective assessment of quality. In contrast to other studies [32,33], our study did not use star ratings as an inclusion criteria; however, for the 15 apps included (except



*Bonne App* for which the number of raters or downloads was not sufficient) the star score was greater than 4.

Quality scores were greater than 2.5, except for Naor (mean 2.34, SD 0.39). Functionality was the strength for all apps, except for Naor. The high scores could be explained by the inclusion of scroll and zoom features to increase readability. The maximum score of 5 was obtained for the ease of use, navigation, and gestural design (FeelEat, iEatBetter, Yazio, and FatSecret). In contrast, Naor navigation was rated low (mean 2, SD 0.82), which could be explained by difficulty in accessing the menu, the amount of data, and the design. The weakness of all the apps, except FatSecret, iEatBetter, Naor, and Yazio, was information quality. The worst score in the information quality section was typically for credibility of the app. This corresponded to the fact that the source of information was identified, but the source's validity or reliability was questionable (eg, commercial enterprise with vested interest). Moreover, the level of scientific evidence was difficult to evaluate. The evaluators selected "N/A The app has not been tested" in most cases; therefore, this item was not included in the statistical analysis. To the best of our knowledge, only 5 of the 15 apps (FatSecret [8,35-38], Lifesum [8,35,38], MyFitnessPal [8,35-45], Yazio [35,36,38], and Lose It! [8,35,37]) are indexed in PubMed. On the other hand, the information contained in these nutrition-related apps may have errors. For example, FatSecret, Lifesum, MyFitnessPal, and Yazio tended to underestimate total energy intake [38].

The subjective quality score were always lower than the star rating scores from the iOS and Android stores. This can be explained because the evaluations in the stores are made by all the users; whereas, in our study, dietitians or nutritionists assessed the apps using the MARS-F. Indeed, the use of user version of MARS can show different results [21].

Moreover, subjective quality scores were also lower than quality scores. This indicates that even if engagement, functionality, aesthetics, and information quality for an app were good, professionals did not think that they would use the app often in the next 12 months, and they would not be willing to pay for the app. This finding can be compared with the results of an international survey of health care professionals' opinions on nutrition and diet apps [46]. Among 1001 health care professionals questioned, only 45.5% recommended these types apps to their patients. Surprisingly, 22.5% of people who had not yet recommended the use of these types of apps did not know of their existence. Health care professionals who have recommended apps may have used them as supplementary tools to broaden their daily practice, engage patients, enhance care, and possibly contribute to the reduction in health care costs [47]. Additionally, patients living with diseases such as diabetes or obesity may use apps for self-monitoring of their diet and physical activity [48].

Generally, raters shared a common negative opinion on the potential impact of the nutrition-related apps on the behavior change (macro micronutrients intakes), even if these apps have already demonstrated positive results in with respect to the prevention of being overweight or other chronic disease [34,49-51].

### Limitations

This study has several limitations. First, only nutrition-related apps available on both Apple and Android French stores, were included. Other stores, such as the Huawei store, the Samsung store, the Windows phone store, or BlackBerry, could have been investigated. Second, we chose to use the French version of the MARS because this scale is the most commonly used in scientific literature for mobile health app evaluation to date [52-57]. However, other scales, such as ENLIGHT or Application Quality Evaluation, which was initially specifically developed for the evaluation of mobile health app linked to nutrition purpose [58], could have been used. Third, the assessment was conducted by dietitians and nutritionists; whereas mobile health apps are intended for the general public. In further investigations, a comparison between ratings with the user version of MARS [21] and those from our study could be interesting.

### Perspectives

In a recent study [48], clinicians mentioned that nutrition apps may improve patient outcomes when compared to traditional methods of monitoring dietary and physical activity behaviors [48]. Nutrition-related apps are appealing to users, based on the high number of downloads, which supports the fact that diet intake monitoring and recommendations could be managed through these tools [8,59,60]. Thus, the findings of our study could help French users of mobile apps and professionals to select the best nutrition-related apps in terms of quality and to choose the most appropriate health literacy elements. Furthermore, when used as part of an empowerment strategy, the app must adapt to the user's chronic disease.

The implementation of new therapeutic programs that integrate mobile apps associated with follow-up with health professionals could be a key element in changing behavior. On one hand, it is important to remain vigilant with respect to the ethical issues surrounding the use of health data and the development of apps for commercial purposes. On the other hand, the discrepancy between scores obtained for the subjective quality section and for those for the specificity of the apps demonstrated that, although nutrition-related apps could be a key element in modifying the nutritional behavior of patients, for this, it is necessary to integrate the nutrition-related apps in professional practice. It would be interesting to conduct randomized clinical trials or longitudinal studies, using the 15 nutrition-related mobile apps identified in this study, to analyze nutritional behavioral modification from use of the apps and impacts on noncommunicable diseases.

### Acknowledgments

We would like to thank the 8 dietitians for their participation (Brigitte Boniteau, Hélène Queennenec, Sarah Achatoui, Anais Chouin, Laure Poindextre, Florian Kwasniewski, Claire Neveu, and NRO), and Stéphane B echet for statistical analysis expertise.

---

**Conflicts of Interest**

None declared.

---

**Multimedia Appendix 1**

Characteristics of the raters, the hardware, and the software used.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 61 KB-Multimedia Appendix 1\]](#)

---

**Multimedia Appendix 2**

Descriptive and technical information of the nutrition mobile apps.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 148 KB-Multimedia Appendix 2\]](#)

---

**Multimedia Appendix 3**

Mobile App Rating Scale (MARS) scoring.

[\[PDF File \(Adobe PDF File\), 132 KB-Multimedia Appendix 3\]](#)

---

**References**

1. Bennett JE, Stevens GA, Mathers CD, Bonita R, Rehm J, Kruk ME, et al. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards sustainable development goal target 3.4. *Lancet* 2018 Sep;392(10152):1072-1088. [doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31992-5)]
2. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019 May 11;393(10184):1958-1972 [FREE Full text] [doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)] [Medline: [30954305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954305/)]
3. Celis-Morales C, Lara J, Mathers JC. Personalising nutritional guidance for more effective behaviour change. *Proc Nutr Soc* 2015 May;74(2):130-138. [doi: [10.1017/S0029665114001633](https://doi.org/10.1017/S0029665114001633)] [Medline: [25497396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497396/)]
4. Kraef C, Wood B, von Philipsborn P, Singh S, Peterson SS, Kallestrup P. Primary health care and nutrition. *Bull World Health Organ* 2020 Dec 01;98(12):886-893 [FREE Full text] [doi: [10.2471/BLT.20.251413](https://doi.org/10.2471/BLT.20.251413)] [Medline: [33293749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293749/)]
5. Ryu S. Book review: mhealth: new horizons for health through mobile technologies: based on the findings of the second global survey on ehealth (global observatory for ehealth series, Volume 3). *Healthc Inform Res* 2012;18(3):231. [doi: [10.4258/hir.2012.18.3.231](https://doi.org/10.4258/hir.2012.18.3.231)]
6. Maramba I, Chatterjee A, Newman C. Methods of usability testing in the development of ehealth applications: a scoping review. *Int J Med Inform* 2019 Dec;126:95-104. [doi: [10.1016/j.ijmedinf.2019.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.03.018)] [Medline: [31029270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029270/)]
7. König LM, Sproesser G, Schupp HT, Renner B. Describing the process of adopting nutrition and fitness apps: behavior stage model approach. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018 Mar 13;6(3):e55 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.8261](https://doi.org/10.2196/mhealth.8261)] [Medline: [29535078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535078/)]
8. Franco RZ, Fallaize R, Lovegrove JA, Hwang F. Popular nutrition-related mobile apps: a feature assessment. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016 Aug 01;4(3):e85 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.5846](https://doi.org/10.2196/mhealth.5846)] [Medline: [27480144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480144/)]
9. Vasiloglou MF, van der Horst K, Stathopoulou T, Jaeggi MP, Tedde GS, Lu Y, et al. The human factor in automated image-based nutrition apps: analysis of common mistakes using the goFOOD lite app. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021 Jan 13;9(1):e24467 [FREE Full text] [doi: [10.2196/24467](https://doi.org/10.2196/24467)] [Medline: [33439139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439139/)]
10. Jusoh S. A survey on trend, opportunities and challenges of mhealth apps. *Int J Interact Mob Technol* 2017 Nov 27;11(6):73. [doi: [10.3991/ijim.v11i6.7265](https://doi.org/10.3991/ijim.v11i6.7265)]
11. Rollo ME, Haslam RL, Collins CE. Impact on dietary intake of two levels of technology-assisted personalized nutrition: a randomized trial. *Nutrients* 2020 Oct 29;12(11):3334 [FREE Full text] [doi: [10.3390/nu12113334](https://doi.org/10.3390/nu12113334)] [Medline: [33138210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138210/)]
12. Attwood S, van Sluijs E, Sutton S. Exploring equity in primary-care-based physical activity interventions using PROGRESS-Plus: a systematic review and evidence synthesis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016 May 20;13(1):60 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12966-016-0384-8](https://doi.org/10.1186/s12966-016-0384-8)] [Medline: [27206793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206793/)]
13. DiFilippo KN, Huang W, Andrade JE, Chapman-Novakofski KM. The use of mobile apps to improve nutrition outcomes: a systematic literature review. *J Telemed Telecare* 2015 Feb 12:243-253. [doi: [10.1177/1357633X15572203](https://doi.org/10.1177/1357633X15572203)] [Medline: [25680388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680388/)]
14. Guo C, Ashrafian H, Ghafur S, Fontana G, Gardner C, Prime M. Challenges for the evaluation of digital health solutions—a call for innovative evidence generation approaches. *NPJ Digit Med* 2020;3:110 [FREE Full text] [doi: [10.1038/s41746-020-00314-2](https://doi.org/10.1038/s41746-020-00314-2)] [Medline: [32904379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904379/)]
15. Lim SY, Lee KW, Seow W, Mohamed NA, Devaraj NK, Amin-Nordin S. Effectiveness of integrated technology apps for supporting healthy food purchasing and consumption: a systematic review. *Foods* 2021 Aug 12;10(8):1861 [FREE Full text] [doi: [10.3390/foods10081861](https://doi.org/10.3390/foods10081861)] [Medline: [34441638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34441638/)]

16. La langue française dans le monde. Gallimard. URL: <https://www.gallimard.fr/Catalogue/GALLIMARD/Gallimard-Education/La-Bibliotheque-Gallimard/Hors-serie/La-langue-francaise-dans-le-monde#> [accessed 2021-12-01]
17. Grainger R, Townsley H, White B, Langlotz T, Taylor WJ. Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: a review of apps for best practice and quality. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 Feb 21;5(2):e7 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.6956](https://doi.org/10.2196/mhealth.6956)] [Medline: [28223263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223263/)]
18. Masterson CRM, Maurer MS, Reading M, Hiraldo G, Hickey KT, Iribarren S. Review and analysis of existing mobile phone apps to support heart failure symptom monitoring and self-care management using the mobile application rating scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth* 2016 Jun 14;4(2):e74. [doi: [10.2196/mhealth.5882](https://doi.org/10.2196/mhealth.5882)] [Medline: [27302310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302310/)]
19. Salazar A, de Sola H, Failde I, Moral-Munoz JA. Measuring the quality of mobile apps for the management of pain: systematic search and evaluation using the mobile app rating scale. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018 Oct 25;6(10):e10718 [FREE Full text] [doi: [10.2196/10718](https://doi.org/10.2196/10718)] [Medline: [30361196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361196/)]
20. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 2015;3(1):e27 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.3422](https://doi.org/10.2196/mhealth.3422)] [Medline: [25760773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760773/)]
21. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Wilson H. Development and validation of the user version of the mobile application rating scale (uMARS). *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4(2):e72 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.5849](https://doi.org/10.2196/mhealth.5849)] [Medline: [27287964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287964/)]
22. Saliassi I, Martinon P, Darlington E, Smentek C, Tardivo D, Bourgeois D, et al. Promoting health via mhealth applications using a french version of the mobile app rating scale: adaptation and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021 Aug 31;9(8):e30480 [FREE Full text] [doi: [10.2196/30480](https://doi.org/10.2196/30480)] [Medline: [34463623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463623/)]
23. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979 Mar;86(2):420-428. [Medline: [18839484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18839484/)]
24. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 2016 Jun;15(2):155-163 [FREE Full text] [doi: [10.1016/j.jcm.2016.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012)] [Medline: [27330520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330520/)]
25. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D, Carrouel F. Nutrition as a key modifiable factor for periodontitis and main chronic diseases. *J Clin Med* 2021 Jan 07;10(2):197 [FREE Full text] [doi: [10.3390/jcm10020197](https://doi.org/10.3390/jcm10020197)] [Medline: [33430519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430519/)]
26. Goodman S, Morrongiello B, Randall Simpson J, Meckling K. Vitamin D intake among young Canadian adults: validation of a mobile vitamin D calculator app. *J Nutr Educ Behav* 2015;47(3):242-247. [doi: [10.1016/j.jneb.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jneb.2014.11.006)] [Medline: [25959447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959447/)]
27. Block G, Azar KM, Romanelli RJ, Block TJ, Hopkins D, Carpenter HA, et al. Diabetes prevention and weight loss with a fully automated behavioral intervention by email, web, and mobile phone: a randomized controlled trial among persons with prediabetes. *J Med Internet Res* 2015 Oct 23;17(10):e240 [FREE Full text] [doi: [10.2196/jmir.4897](https://doi.org/10.2196/jmir.4897)] [Medline: [26499966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26499966/)]
28. Campbell J, Porter J. Dietary mobile apps and their effect on nutritional indicators in chronic renal disease: a systematic review. *Nephrology (Carlton)* 2015 Oct;20(10):744-751. [doi: [10.1111/nep.12500](https://doi.org/10.1111/nep.12500)] [Medline: [25959301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959301/)]
29. Wharton CM, Johnston CS, Cunningham BK, Sterner D. Dietary self-monitoring, but not dietary quality, improves with use of smartphone app technology in an 8-week weight loss trial. *J Nutr Educ Behav* 2014 Oct;46(5):440-444. [doi: [10.1016/j.jneb.2014.04.291](https://doi.org/10.1016/j.jneb.2014.04.291)] [Medline: [25220777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220777/)]
30. Ali ZC, Silvioli R, Rajai A, Aslam TM. Feasibility of use of a mobile application for nutrition assessment pertinent to age-related macular degeneration (MANAGER2). *Transl Vis Sci Technol* 2017 Jan;6(1):4 [FREE Full text] [doi: [10.1167/tvst.6.1.4](https://doi.org/10.1167/tvst.6.1.4)] [Medline: [28138414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138414/)]
31. Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013;15(4):e32 [FREE Full text] [doi: [10.2196/jmir.2283](https://doi.org/10.2196/jmir.2283)] [Medline: [23587561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587561/)]
32. Choi J, Chung C, Woo H. Diet-related mobile apps to promote healthy eating and proper nutrition: a content analysis and quality assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Mar 28;18(7):3496 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph18073496](https://doi.org/10.3390/ijerph18073496)] [Medline: [33800531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800531/)]
33. Schumer H, Amadi C, Joshi A. Evaluating the dietary and nutritional apps in the Google Play Store. *Healthc Inform Res* 2018 Jan;24(1):38-45 [FREE Full text] [doi: [10.4258/hir.2018.24.1.38](https://doi.org/10.4258/hir.2018.24.1.38)] [Medline: [29503751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503751/)]
34. Coughlin SS, Whitehead M, Sheats JQ, Mastromonico J, Hardy D, Smith SA. Smartphone applications for promoting healthy diet and nutrition: a literature review. *Jacobs J Food Nutr* 2015;2(3):021 [FREE Full text] [Medline: [26819969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819969/)]
35. Maringer M, Wisse-Voorwinden N, Veer P, Geelen A. Food identification by barcode scanning in the Netherlands: a quality assessment of labelled food product databases underlying popular nutrition applications. *Public Health Nutr* 2019 May;22(7):1215-1222. [doi: [10.1017/S136898001800157X](https://doi.org/10.1017/S136898001800157X)] [Medline: [29962361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962361/)]
36. Bzikowska-Jura A, Sobieraj P, Raciborski F. Low comparability of nutrition-related mobile apps against the Polish reference method—a validity study. *Nutrients* 2021 Aug 20;13(8):2868 [FREE Full text] [doi: [10.3390/nu13082868](https://doi.org/10.3390/nu13082868)] [Medline: [34445026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445026/)]

37. Fallaize R, Zenun Franco R, Pasang J, Hwang F, Lovegrove JA. Popular nutrition-related mobile apps: an agreement assessment against a UK reference method. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019 Feb 20;7(2):e9838 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.9838](https://doi.org/10.2196/mhealth.9838)] [Medline: [30785409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785409/)]
38. Tosi M, Radice D, Carioni G, Vecchiati T, Fiori F, Parpinel M, et al. Accuracy of applications to monitor food intake: evaluation by comparison with 3-d food diary. *Nutrition* 2021 Apr;84:111018. [doi: [10.1016/j.nut.2020.111018](https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111018)] [Medline: [33046348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046348/)]
39. Patel ML, Hopkins CM, Brooks TL, Bennett GG. Comparing self-monitoring strategies for weight loss in a smartphone app: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019 Feb 28;7(2):e12209. [doi: [10.2196/12209](https://doi.org/10.2196/12209)] [Medline: [30816851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816851/)]
40. Mangieri CW, Johnson RJ, Sweeney LB, Choi YU, Wood JC. Mobile health applications enhance weight loss efficacy following bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract* 2019;13(2):176-179. [doi: [10.1016/j.orcp.2019.01.004](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.01.004)] [Medline: [30826256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826256/)]
41. Patel ML, Brooks TL, Bennett GG. Consistent self-monitoring in a commercial app-based intervention for weight loss: results from a randomized trial. *J Behav Med* 2020 Jun;43(3):391-401. [doi: [10.1007/s10865-019-00091-8](https://doi.org/10.1007/s10865-019-00091-8)] [Medline: [31396820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396820/)]
42. Evenepoel C, Clevers E, Deroover L, Van Loo W, Matthys C, Verbeke K. Accuracy of nutrient calculations using the consumer-focused online app MyFitnessPal: validation study. *J Med Internet Res* 2020 Oct 21;22(10):e18237 [FREE Full text] [doi: [10.2196/18237](https://doi.org/10.2196/18237)] [Medline: [33084583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33084583/)]
43. Stehr P, Karnowski V, Rossmann C. The multi-faceted usage patterns of nutrition apps: a survey on the appropriation of nutrition apps among German-speaking users of MyFitnessPal. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020 Oct 28;20(1):279 [FREE Full text] [doi: [10.1186/s12911-020-01294-9](https://doi.org/10.1186/s12911-020-01294-9)] [Medline: [33115444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115444/)]
44. Downs DS, Savage JS, Rivera DE, Pauley AM, Leonard KS, Hohman EE, et al. Adaptive, behavioral intervention impact on weight gain, physical activity, energy intake, and motivational determinants: results of a feasibility trial in pregnant women with overweight/obesity. *J Behav Med* 2021 Oct;44(5):605-621. [doi: [10.1007/s10865-021-00227-9](https://doi.org/10.1007/s10865-021-00227-9)] [Medline: [33954853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33954853/)]
45. Bardus M, Borgi C, El-Harakeh M, Gherbal T, Kharroubi S, Fares E. Exploring the use of mobile and wearable technology among university student athletes in Lebanon: a cross-sectional study. *Sensors (Basel)* 2021 Jun 30;21(13):4472 [FREE Full text] [doi: [10.3390/s21134472](https://doi.org/10.3390/s21134472)] [Medline: [34208798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208798/)]
46. Vasiloglou MF, Christodoulidis S, Reber E, Stathopoulou T, Lu Y, Stanga Z, et al. *Nutrients* 2020 Jul 24;12(8):2214 [FREE Full text] [doi: [10.3390/nu12082214](https://doi.org/10.3390/nu12082214)] [Medline: [32722339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722339/)]
47. Ward R, Stevens C, Brentnall P, Briddon J. The attitudes of health care staff to information technology: a comprehensive review of the research literature. *Health Info Libr J* 2008 Jun;25(2):81-97 [FREE Full text] [doi: [10.1111/j.1471-1842.2008.00777.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2008.00777.x)] [Medline: [18494643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18494643/)]
48. Karduck J, Chapman-Novakofski K. Results of the clinician apps survey, how clinicians working with patients with diabetes and obesity use mobile health apps. *J Nutr Educ Behav* 2018 Jan;50(1):62-69.e1. [doi: [10.1016/j.jneb.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jneb.2017.06.004)] [Medline: [29325664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325664/)]
49. Fakhri El Khoury C, Karavetian M, Halfens RJG, Crutzen R, Khoja L, Schols JMGA. The effects of dietary mobile apps on nutritional outcomes in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2019 Apr;19(4):626-651. [doi: [10.1016/j.jand.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.11.010)] [Medline: [30686742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686742/)]
50. Villinger K, Wahl DR, Boeing H, Schupp HT, Renner B. The effectiveness of app-based mobile interventions on nutrition behaviours and nutrition-related health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019 Oct;20(10):1465-1484. [doi: [10.1111/obr.12903](https://doi.org/10.1111/obr.12903)] [Medline: [31353783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353783/)]
51. Recio-Rodriguez JJ, Agudo Conde C, Calvo-Aponte MJ, Gonzalez-Vieja N, Fernandez-Alonso C, Mendizabal-Gallastegui N, EVIDENT Investigators. The effectiveness of a smartphone application on modifying the intakes of macro and micronutrients in primary care: a randomized controlled trial. the EVIDENT II study. *Nutrients* 2018 Oct 10;10(10):1473 [FREE Full text] [doi: [10.3390/nu10101473](https://doi.org/10.3390/nu10101473)] [Medline: [30309008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309008/)]
52. Talwar D, Yeh Y, Chen W, Chen L. Characteristics and quality of genetics and genomics mobile apps: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2019 Jun;27(6):833-840 [FREE Full text] [doi: [10.1038/s41431-019-0360-2](https://doi.org/10.1038/s41431-019-0360-2)] [Medline: [30809045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809045/)]
53. Chen R, Santo K, Wong G, Sohn W, Spallek H, Chow C, et al. Mobile apps for dental caries prevention: systematic search and quality evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021 Jan 13;9(1):e19958 [FREE Full text] [doi: [10.2196/19958](https://doi.org/10.2196/19958)] [Medline: [33439141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439141/)]
54. Ciapponi A, Donato M, Gülmezoglu AM, Alconada T, Bardach A. Mobile apps for detecting falsified and substandard drugs: a systematic review. *PLoS One* 2021;16(2):e0246061 [FREE Full text] [doi: [10.1371/journal.pone.0246061](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246061)] [Medline: [33539433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539433/)]
55. Mandracchia F, Llauradó E, Tarro L, Valls RM, Solà R. Mobile phone apps for food allergies or intolerances in app stores: systematic search and quality assessment using the mobile app rating scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth* 2020 Sep 16;8(9):e18339 [FREE Full text] [doi: [10.2196/18339](https://doi.org/10.2196/18339)] [Medline: [32936078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936078/)]
56. Romero RL, Kates F, Hart M, Ojeda A, Meirion I, Hardy S. Quality of deaf and hard-of-hearing mobile apps: evaluation using the mobile app rating scale (MARS) with additional criteria from a content expert. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019 Oct 30;7(10):e14198 [FREE Full text] [doi: [10.2196/14198](https://doi.org/10.2196/14198)] [Medline: [31670695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31670695/)]

57. Escriche-Escuder A, De-Torres I, Roldán-Jiménez C, Martín-Martín J, Muro-Culebras A, González-Sánchez M, et al. Assessment of the quality of mobile applications (apps) for management of low back pain using the mobile app rating scale (MARS). *Int J Environ Res Public Health* 2020 Dec 09;17(24):9209 [FREE Full text] [doi: [10.3390/ijerph17249209](https://doi.org/10.3390/ijerph17249209)] [Medline: [33317134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317134/)]
58. DiFilippo KN, Huang W, Chapman-Novakofski KM. A new tool for nutrition app quality evaluation (AQEL): development, validation, and reliability testing. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017 Oct 27;5(10):e163 [FREE Full text] [doi: [10.2196/mhealth.7441](https://doi.org/10.2196/mhealth.7441)] [Medline: [29079554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079554/)]
59. Li Y, Ding J, Wang Y, Tang C, Zhang P. Nutrition-related mobile apps in the china app store: assessment of functionality and quality. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019 Jul 30;7(7):e13261 [FREE Full text] [doi: [10.2196/13261](https://doi.org/10.2196/13261)] [Medline: [31364606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364606/)]
60. Braz VN, de Moraes Lopes MHB. Evaluation of mobile applications related to nutrition. *Public Health Nutr* 2019 May;22(7):1209-1214. [doi: [10.1017/S136898001800109X](https://doi.org/10.1017/S136898001800109X)] [Medline: [29734965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734965/)]

## Abbreviations

**ICC:** intraclass correlation

**MARS:** Mobile Application Rating Scale

**MARS-F:** Mobile Application Rating Scale–French

*Edited by L Buis; submitted 21.12.21; peer-reviewed by F Denis, H Mehdizadeh; comments to author 29.12.21; revised version received 01.01.22; accepted 27.01.22; published 14.03.22*

*Please cite as:*

Martinon P, Saliassi I, Bourgeois D, Smentek C, Dussart C, Fraticelli L, Carrouel F  
*Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality*  
*JMIR Mhealth Uhealth* 2022;10(3):e35879  
URL: <https://mhealth.jmir.org/2022/3/e35879>  
doi: [10.2196/35879](https://doi.org/10.2196/35879)  
PMID:

©Prescilla Martinon, Ina Saliassi, Denis Bourgeois, Colette Smentek, Claude Dussart, Laurie Fraticelli, Florence Carrouel. Originally published in JMIR mHealth and uHealth (<https://mhealth.jmir.org/>), 14.03.2022. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR mHealth and uHealth, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://mhealth.jmir.org/>, as well as this copyright and license information must be included.



#### 4. Évaluation qualitative des applications mobiles en lien avec l'hygiène orale disponibles sur les plateformes de téléchargement françaises (article 4)

L'article « Oral Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality », a été accepté le 11 juin 2022 pour publication dans la revue *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les apps liées à l'hygiène orale actuellement disponibles sur les plateformes de téléchargement françaises Apple et Google Play, puis d'évaluer leur qualité à l'aide de l'échelle MARS-F.

La recherche des apps a été réalisée, entre le 28 février et le 2 mars 2022, sur les plateformes de téléchargement françaises App Store (iOS) et Google Play Store (Android), en utilisant les termes suivants : « hygiène orale », « hygiène bucco-dentaire » et, « santé orale ». Les troncatures (tels que « AND », « OR » et « NOT ») n'étant pas possibles dans l'App Store et Google Play Store, chaque terme de recherche a été soumis séparément. Après élimination des doublons et des apps présentes uniquement sur une plateforme, 10 applications ont été téléchargées pour une analyse plus approfondie. La sélection des apps s'est faite sur la base des critères d'inclusion suivants : (1) langue française ou anglaise, (2) ayant pour sujet principal l'hygiène bucco-dentaire et (3) gratuites. Les 9 apps incluses ont été évaluées par 10 chirurgiens-dentistes, grâce à l'échelle MARS-F. Des analyses statistiques ont ensuite permis de calculer les scores moyens pour chaque item, pour chaque section et le score moyen global MARS-F mais aussi, de comparer les différences entre la qualité des applications. La fiabilité inter-évaluateur a été évaluée en calculant les coefficients de corrélations intraclass.

La fiabilité inter-évaluateur était bonne à excellente. Les meilleurs scores de qualité (sections ABCD) ont été obtenus par Oral-B ( $3,4 \pm 0,97$ ), Colgate Connect ( $3,20 \pm 0,63$ ) et Preventeeth ( $3,10 \pm 1,1$ ) alors que les scores les plus bas ont été obtenus par Mimizaur se brosse les dents ( $1,80 \pm 0,79$ ) et Kolibree ( $2,30 \pm 0,82$ ). Les scores de qualité subjective (section E) variaient d'une moyenne de  $1,5 \pm 0,61$  pour Mimizaur se brosse les dents à une moyenne de  $2,62 \pm 0,61$  pour Oral-B. Les meilleurs scores de spécificité (section F) ont été obtenus par Preventeeth ( $3,46 \pm 0,84$ ), Oral-B ( $3,15 \pm 0,62$ ), SOHDEV ( $3,01 \pm 0,85$ ) et Colgate Connect ( $2,98 \pm 0,72$ ). La force du score de qualité était la fonctionnalité (section B) pour toutes les applications, à l'exception du Disney Magic Timer d'Oral-B pour lequel la force du score de qualité était l'esthétique (section C). La faiblesse du score de qualité était l'information (section D) pour 5 apps (Colgate Connect, Disney Magic Timer by Oral-B, Mimizaur se brosse les dents, Oral-B et, Preventeeth) et l'engagement (section A) pour 4 apps (Dental Hygiene Mastery NDBHE, Kolibree, Santé Orale - SOHDEV et, Truthbrush). Pour toutes les apps, à l'exception de Santé Orale - SOHDEV, les moins bons scores en termes de qualité (sections A, B, C et D) ont été observés pour la crédibilité (item 18). La faiblesse de Santé Orale - SOHDEV était l'interactivité. Le score moyen de qualité MARS était généralement plus élevé que le score général subjective donnée par les professionnels (item 23). Ce score subjective (item 23) était également inférieur au score du

classement par étoiles des stores d'applications iOS ou Android, à l'exception de Colgate Connect pour lequel les scores étaient similaires.

Ainsi, bien que les PDS orale évaluent positivement la qualité des apps liées à l'hygiène orale, ils sont moins affirmatif sur le fait qu'elles puissent modifier les connaissances, les comportements, les intentions de changer des utilisateurs et la probabilité de changer réellement les comportements d'hygiène orale. Comme les apps de santé mobile peuvent jouer un rôle clé dans la prévention des maladies, il est donc indispensable de modifier l'engagement des PDS. Pour cela, il est important que les développeurs d'apps en santé se concentrent sur la qualité des informations présentées et qu'elles soient étayées par des données scientifiquement valides. Mais aussi, que les preuves scientifiques de l'apport de ces apps dans la prévention des facteurs de risque et des MNT soient renforcées.



Article

# Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality

Florence Carrouel <sup>1,\*</sup>, Denis Bourgeois <sup>1</sup>, Céline Clément <sup>1,2</sup>, Delphine Tardivo <sup>3</sup>, Prescilla Martinon <sup>1</sup>, Sébastien Guiral <sup>4</sup>, Romain Lan <sup>3</sup>, Stéphane Viennot <sup>1</sup>, Claude Dussart <sup>1</sup> and Laurie Fraticelli <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Health, Systemic, Process, UR 4129 Research Unit, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 69008 Lyon, France; denis.bourgeois@univ-lyon1.fr (D.B.); celine.clement@univ-lorraine.fr (C.C.); prescilla.martinon@univ-lyon1.fr (P.M.); stephane.viennot@univ-lyon1.fr (S.V.); claude.dussart@univ-lyon1.fr (C.D.); laurie.fraticelli@univ-lyon1.fr (L.F.)
- <sup>2</sup> Prisme Team, Interpsy Laboratory, EA 4432, University of Lorraine, CEDEX, 54015 Nancy, France
- <sup>3</sup> Laboratory Anthropology, Health Law, and Medical Ethics, UMR 7268, Aix-Marseille University 2, 13344 Marseille, France; delphine.tardivo@protonmail.com (D.T.); lanromain@live.fr (R.L.)
- <sup>4</sup> Laboratory Molecular Microbiology and Structural Biochemistry (MMSB), UMR 5086 CNRS/University of Lyon, 69367 Lyon, France; sebastien.guiral@ibcp.fr
- \* Correspondence: florence.carrouel@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-(0)-4-78-78-57-45



**Citation:** Carrouel, F.; Bourgeois, D.; Clément, C.; Tardivo, D.; Martinon, P.; Guiral, S.; Lan, R.; Viennot, S.; Dussart, C.; Fraticelli, L. Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 7293. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127293>

Academic Editors: Paul B. Tchounwou and Sumio Akifusa

Received: 12 May 2022

Accepted: 11 June 2022

Published: 14 June 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Mobile health apps can contribute to increased quality of individual oral hygiene behaviors. This study provides an overview and an evaluation of quality of oral-hygiene-related mobile apps currently available in Google Play Store and the French Apple App. A shortlist of nine apps was assessed by 10 oral health professionals using the Mobile App Rating Scale. Intraclass correlation was used to evaluate interrater agreement. Best quality scores were obtained by Oral-B ( $3.4 \pm 0.97$ ), Colgate Connect ( $3.20 \pm 0.63$ ), and Preventeeth ( $3.10 \pm 1.1$ ) and worst ones by *Mimizaur se brosse les dents* ( $1.80 \pm 0.79$ ) and Kolibree ( $2.30 \pm 0.82$ ). The subjective quality scores ranged from  $2.62 \pm 0.61$  (Oral-B) to  $1.5 \pm 0.61$  (MSD). Specificity of the content ranged from  $3.46 \pm 0.84$  (Preventeeth) to  $1.78 \pm 0.47$  (*Mimizaur se brosse les dents*). Thus, even if oral health professionals positively evaluated the quality of oral-hygiene-related mobile apps, they are less assertive concerning their impact on the user's knowledge, attitudes, and intentions to change, as well as the likelihood of actual change in the oral hygiene behavior. Further investigations are needed to assess whether information from these apps is consistent with oral hygiene recommendations and to determine the long-term impacts of these apps.

**Keywords:** oral health; education; health promotion; mobile app; prevention

## 1. Introduction

Oral diseases, as noncommunicable diseases, are major public health challenges [1,2]. Oral diseases worldwide account for USD 545 billion in direct and indirect costs [3]. Despite significant efforts and progress in care over the past 20 years, oral diseases remain a reality, with 3.5 billion cases of caries and 796 million people with severe periodontal disease [4]. In Europe, oral diseases represent the third highest health care expenditure compared to other noncommunicable diseases [5]. In addition, oral diseases are risk factors for noncommunicable diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, Alzheimer's, and adverse pregnancy outcomes [6–10].

Oral health is principally due to the problem of quality oral hygiene [5,11]. Oral hygiene is classically defined as an individual mechanical disorganization of dental biofilm, which has an essential role in the maintenance of good oral health [12,13]. Associated with fluoride toothpaste in children and adolescents, the rigorous control of bacterial plaque is the central element of prevention of caries [14]. Throughout life, disruption of supragingival and interdental biofilm is necessary to maintain healthy oral populations,



prevent periodontal disease, and reduce the risk of systemic disease [6,15]. There is a consensus that the current unsatisfactory situation of oral health of population groups results from inadequate oral hygiene [16]. Consequently, the actors in charge of the oral hygiene education of populations cannot be limited to dentists, despite their high numbers (500,000 in Europe) [17,18], especially since the latter have also shown little interest in advocating for good oral health, preferring to treat rather than prevent oral diseases [19].

Social media brings a new dimension to health care with the possibility of potentially improving health outcomes [20]. As a new channel for health information, social media accounts could be an effective, sustainable, and feasible strategy [21]. With an ever-growing telecommunications industry, mobile technology is increasingly used for health education and assistance in behavior change around the globe for health care practice [22]. Apps for smartphones and tablets have the potential to actively educate patients by providing them with timely information through the use of push notifications [23]. There is a growing interest in mobile health apps (MHAs) for chronic diseases prevention, mostly because of their cost-effectiveness and innovations in changing behaviors [24,25]. More specifically, gamification of education, i.e., making education more playful through games, level systems, and apps for mobiles and tablets, is a sign, among other recent technological innovations, of the democratization of education and the development of new learning approaches [26]. Its importance as a tool for education is growing due to a significant and obvious change in learning preferences and practices [27].

Thus, the MHA represents a digital innovation to promote oral hygiene by educating the patient in the proper use of the equipment and the correct gestures and informing about the short- and long-term risks [28]. In a cross-sectional study, Zahid et al. (2020) compared two different oral health education approaches, conventional educational lectures and a mobile app, on oral hygiene knowledge and behavior. They concluded that the app may be a valuable tool to improve oral health knowledge, attitude, and behavior, but the quality of the app (personalization, interactivity, etc.) was critical [29]. Other studies have also concluded that the oral-health-related mobile apps improve oral hygiene [30–32].

By 2020, more than 350,000 health-related apps were available on the various online stores (App Store, Google Play Store, etc.). This rapid expansion of the mobile health sector makes it difficult for users to choose or to obtain advice on choosing the right app from the professionals involved [33]. However, little is known about the availability, quality, and features of mobile apps [34], including apps specifically focused on oral hygiene. The general public, patients, and health care professionals currently lack information about the uses, benefits, and limitations of mobile health for oral health communication.

The aim of this study was to provide a comparison of the quality of the oral-hygiene-related mobile apps currently available in the French Apple and Google Play stores.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This study was designed as a cross-sectional study based on oral-hygiene-related mobile applications available in the French app stores. No regulatory approval was required for this study. All participants were informed of the purpose of the study and the process. This research was conducted in accordance with the STROBE guidelines (Supplementary Table S1).

### 2.2. Selection of Oral Health Professionals

Ten oral health professionals were selected (Supplementary Table S2) according to the following criteria. The inclusion criteria were (i) oral health professional or student in the final year of dental studies, and/or (ii) engaged in clinical activity in France. The exclusion criteria were (i) not having a mobile phone, (ii) not being able to download apps from the Apple or Google stores, and with (iii) hearing, visual, or motor disabilities.

### 2.3. Selection of the Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores

Two university researchers made the selection of applications related to oral hygiene between 28 February and 2 March 2022. The search was conducted on the French App Store (iOS) and the French Google Play Store (Android). The words used for the search were “hygiène orale” (oral hygiene), “hygiène bucco-dentaire” (oral and dental hygiene), and “santé orale” (oral health). Due to the fact that the use of truncation or logical operators (AND, OR, and NOT) was not possible in the App Store and Google Play Store, each search term was entered separately.

Each of the two researchers eliminated duplicate apps from the same app store (iOS or Android) and established a list of apps common to both French app stores to ensure accessibility for all users. The two researchers then compared their lists to check the completeness of the lists. They then downloaded the remaining apps to their phones and checked the inclusion criteria: (1) French or English language, (2) oral hygiene topic, and (3) free apps. MHAs that could not work even partially without the addition of extra hardware (electric toothbrush, etc.) were excluded.

### 2.4. Evaluation of the Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores

#### 2.4.1. Use of the Standardized Rating Scale for Mobile Applications

The French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F) [35] adapted from the original English version MARS was used [36]. The first part of the MARS scale, called “App classification”, was reviewed by the two academic researchers. The MARS scale used to evaluate health-related mobile apps consists of a main part (23 items divided into 5 sections called A, B, C, D, and E) and an additional part (6 items in section F) [36–39].

The engagement section (section A, 5 items) assesses whether the app is fun, interesting, customizable, and interactive (e.g., sends alerts, messages, reminders, feedback, allows sharing). The functionality section (section B, 4 items) focuses on how the app works, how easy it is to learn, how easy it is to use, how to send alerts, messages, reminders, feedback, and the ability to share information. The aesthetics section (section C, 3 items) analyzes the app’s graphic design, overall visual appeal, color palette, and stylistic consistency. The information quality section (section D, 7 items) determines whether the app contains high-quality information (e.g., text, comments, measurements, and references) from a credible source. The subjective section (section E, 4 items) assesses the user’s interest in the application. Section F, the last section of MARS, analyzes the point of view of oral health professionals regarding the effect of the selected apps on knowledge, possible changes in user attitudes and intentions to change, and the probability of changing the identified targeted behaviors. For this section, it is necessary to determine the health behavior targeted by the apps evaluated, so in our study, it was “daily oral hygiene habits”.

Each item was evaluated using a 5-point Likert scale anchored by 1 = strongly disagree and 5 = strongly agree. Each section is evaluated by the mean score of items. The overall quality MARS score is the mean of the sections scores A, B, C, and D as documented in Stoyanov et al. [36]. Sections E, related to the subjective quality, and F, related to specificities of the app, are not included in the overall quality MARS score. A score of 1 (minimum score) indicates poor quality while a score of 5 (maximum score) indicates high quality.

#### 2.4.2. Evaluation of the Apps by Raters

Ten oral health professionals carried out the app evaluation (Supplementary Table S2). Before beginning to evaluate apps related to oral hygiene, raters had to be trained to use the MARS-F scale. For this purpose, all raters had at their disposal a French training video (available on request from the corresponding author) developed for the MARS-F grid [35] and adapted from the English training video by Stoyanov et al. [36]. This video presented each item and the answers with examples. At the end of the video, a training exercise was proposed with an app not included in the sample of the study. All raters had to evaluate the same app (8fit) that focused on physical activity and not oral hygiene. The raters downloaded, tested the app for at least 10 min, and then completed the MARS-F

questionnaire. Then, the raters compared the results with the ones in the video. If the individual assessment score varied by at least 2 points, raters discussed until consensus to ensure a similar understanding of the item.

The oral-hygiene-related apps were evaluated by the 10 raters during the month of March 2022. The raters downloaded all the applications. Then, they used each application for 10 min before evaluating it using the standardized online MARS-F questionnaire.

Three of the ten raters had already used the Oral-B app for personal use before testing it for the study, but all the three raters were no longer using it at the time of the study. All these three raters would recommend it for their patients or have already recommended it.

### 2.5. Statistical Analysis

The intraclass correlations (ICC) (two-way random, average measures, absolute concordance) were calculated to assess interrater reliability [40,41]. The 95% confidence intervals were calculated for each item, and for each section and for the overall quality MARS score (ABCD sections). Based on the 95% confidence interval of the ICC estimate, values less than 0.5, between 0.5 and 0.75, between 0.75 and 0.9, and greater than 0.90 are indicative of poor, moderate, good, and excellent reliability, respectively [41]. Mean values and standard deviations were calculated per item and per MHA section (noted in parentheses, mean  $\pm$  standard deviation). Item 19 was excluded from all analyses due to missing values (N/A: not applicable), and the mean for section D was adjusted accordingly.

In order to compare the differences between the quality of the applications, by item and by section, box plots were produced.

A heatmap was constructed to represent an overview of the average scores per item (row) and per app (column). The color gradients indicated whether the score was low, near 1 (yellow), or high, near 5 (green).

The correlation between the average quality and the subjective item 23 ("What is your overall star rating of the application?") was assessed using the Pearson coefficient ( $r$ ). The number of star rating from iOS and Android store was reported to provide a comprehensive overview of the popularity of each mobile app, and also the number of raters.

Statistical analyses were performed using R using the "dplyr", "psych", and "ggplot2" packages from the R Project for Statistical Computing (version 4.1.1. 2021-08-10).

## 3. Results

### 3.1. Selection of the Oral-Hygiene-Related Mobile Apps

A total of 41 apps in the App Store and 173 apps in the Google Play Store were identified (Figure 1). The duplicates were eliminated in each list. The two lists were cross-checked, analyzing the name of the app and the developer. Ten apps were available and common on both systems. After downloading, one app was excluded due to the fact that it was unusable without a powered toothbrush device. Finally, nine apps were included.

### 3.2. Characteristics of the Oral-Hygiene-Related Mobile Apps

Technical and descriptive information about the oral-hygiene-related mobile apps is presented in Supplementary Tables S3–S9. All of the selected apps were technically working. Each of the nine apps has a different developer. Even if one criteria of inclusion was free of charge, only two apps were fully free of charge, two required in-app purchases, and the others required a connected device to complete functioning. Depending on the stores, the number of downloads for each app was different. The most downloaded app on the two platforms was Oral-B (>1,000,000 downloads) and Disney Magic Timer by Oral-B (>5,000,000 downloads).

The characteristics of the nine oral-hygiene-related apps are described in Table 1. The apps focused on the increase of happiness or wellbeing (9/9, 100%), on behavior change and entertainment (8/9, 88.9%), and on goal-setting (7/9, 77.8%). They used information and education as theoretical background or strategies, as the levers, enabling users to achieve the objectives set by the app. Six apps were usable by persons older than 13 years old, whereas

one app was for all ages and two apps were for children under 12 years old. Technically, 55.6% of apps sent reminders, and 33.3% allowed password protection and required login.

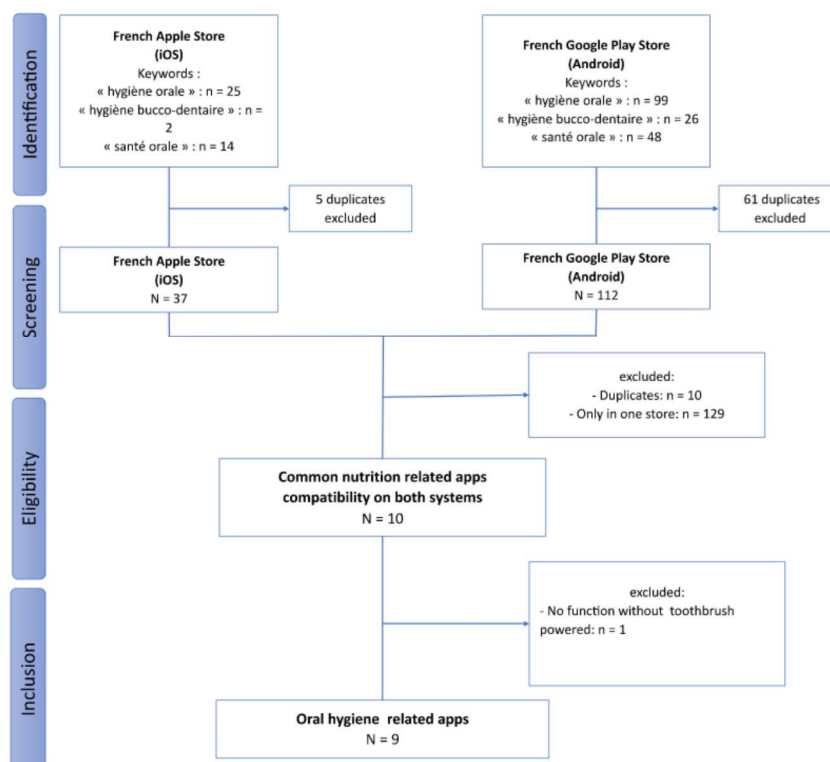


Figure 1. Flowchart of the oral-hygiene-related mobile apps selection.

Table 1. Characteristics of the nine oral-hygiene-related mobile apps.

Characteristic	App (n = 9), n (%) <sup>1</sup>
<b>Focus or target</b>	
Increase happiness or wellbeing	9 (100)
Behavior change	8 (88.9)
Entertainment	8 (88.9)
Goal-setting	7 (77.8)
<b>Theoretical background or strategies</b>	
Assessment	6 (66.7)
Feedback	5 (55.6)
Information/Education	9 (100)
Monitoring/Tracking	6 (66.7)
Goal-setting	7 (77.8)
Advice/Tips/Strategies/Skills training	7 (77.8)
CBT-Behavioral (positive events)	6 (66.7)
Gratitude	7 (77.8)
Strengths-based	5 (55.6)
<b>Age group</b>	
Children (under 12 years)	3 (33.3)
Adolescents (13–17 years)	7 (77.8)
Young adults (18–25 years)	7 (77.8)
Adults	7 (77.8)

Table 1. Cont.

Characteristic	App (n = 9), n (%) <sup>1</sup>
<b>Technical aspects of app</b>	
Allows sharing (Facebook, Twitter, etc.)	2 (22.2)
Allows password-protection	3 (33.3)
Requires login	3 (33.3)
Sends reminders	5 (55.6)

<sup>1</sup> More than one could be applicable; therefore, percentages do not add to 100%.

Seven of the nine apps focused on the quality of dental brushing (Colgate Connect, Disney Magic Timer by Oral-B, Kolibree, *Mimizaur se brosse les dents*, Oral-B, Preventeeth, and Truthbrush). Among them, five apps targeted persons higher than 13 years old (Colgate Connect, Kolibree, Oral-B, Preventeeth, and Truthbrush) and two targeted children under 12 years old (Disney Magic Timer by Oral-B and *Mimizaur se brosse les dents*). The *Santé Orale-SOHDEV* app introduced daily brushing and presented the course of a consultation with the dentist. This app targeted people with autism or other pervasive developmental disorders. The Dental Hygiene Mastery NBDHE app aimed to prepare for the National Board Dental Hygienist License and, to do so, provided oral hygiene questions and answers.

### 3.3. Reliability of the Evaluation

The reliability was good to excellent for engagement (section A) (ICC 0.88, 95% CI 0.82–0.92), for functionality (section B) (ICC 0.70, 95% CI 0.53–0.82), aesthetics (section C) (ICC 0.86, 95% CI 0.77–0.93), and information quality (section D) (ICC 0.94, 95% CI 0.91–0.96) sections individually. The reliability was excellent for the subjective quality (section E) (ICC 0.87, 95% CI 0.80–0.93) and for the section related to the specificities (section F) (ICC 0.84, 95% CI 0.76–0.90).

### 3.4. Qualitative Assessment of Oral-Health-Related Mobile App Content

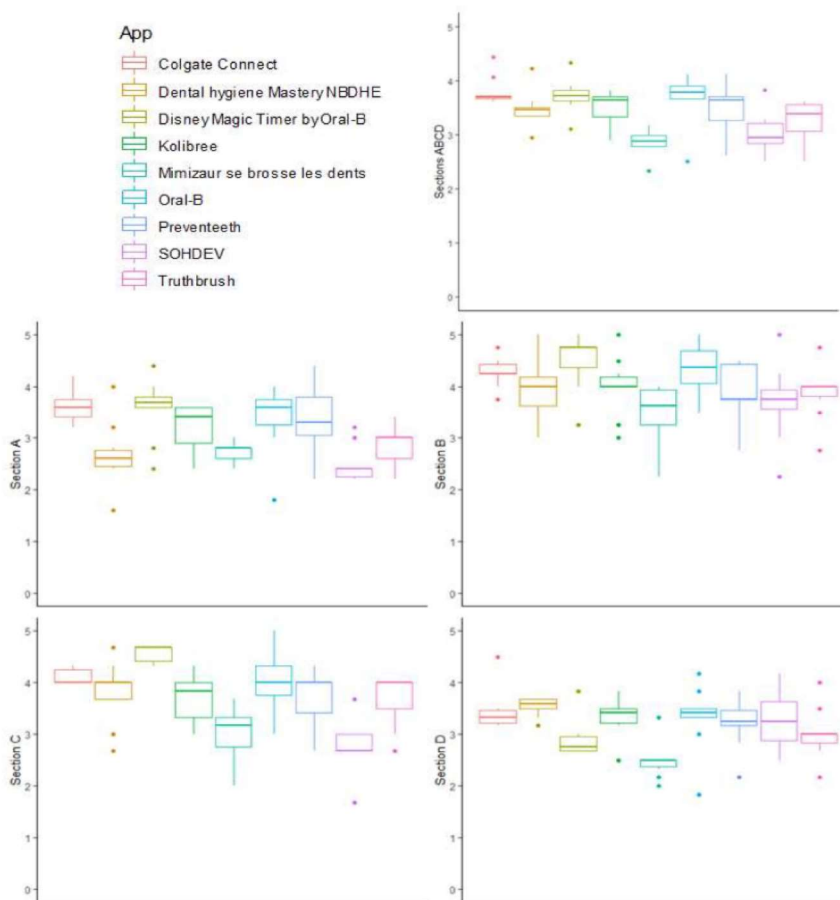
The best overall quality MARS scores (sections A, B, C, D) (Figure 2 and Supplementary Tables S10 and S11) were obtained by Oral-B ( $3.4 \pm 0.97$ ), Colgate Connect ( $3.20 \pm 0.63$ ), and Preventeeth ( $3.10 \pm 1.1$ ); whereas the worst overall quality MARS scores were obtained by *Mimizaur se brosse les dents* ( $1.80 \pm 0.79$ ) and Kolibree ( $2.30 \pm 0.82$ ).

The engagement (section A) scores ranged from a mean of  $2.48 \pm 0.34$  for *Santé Orale-SOHDEV* to a mean of  $3.62 \pm 0.30$  for Colgate Connect. The functionality (section B) scores ranged from a mean of  $3.50 \pm 0.54$  for *Mimizaur se brosse les dents* to a mean of  $4.5 \pm 0.54$  for Disney Magic Timer by Oral-B. The aesthetics (section C) scores ranged from a mean of  $2.73 \pm 0.50$  for *Santé Orale-SOHDEV* to a mean of  $4.56 \pm 0.16$  for Disney Magic Timer by Oral-B. The information quality (section D) scores ranged from a mean of  $2.48 \pm 0.34$  for *Mimizaur se brosse les dents* to a mean of  $3.53 \pm 0.17$  for Dental Hygiene Mastery NBDHE. Among the four different sections of the quality score, the functionality and the aesthetics scores were the highest for all the nine apps tested.

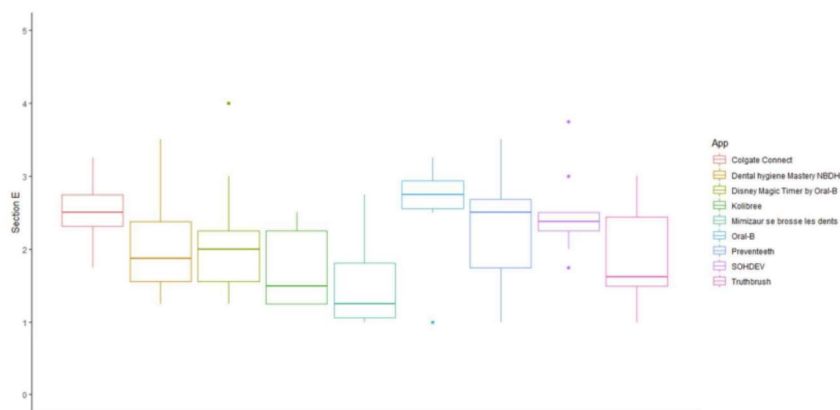
The subjective quality scores (section E) (Figure 3) ranged from a mean of  $1.5 \pm 0.61$  for *Mimizaur se brosse les dents* to a mean of  $2.62 \pm 0.61$  for Oral-B.

### 3.5. Assessing the Content Specificity of Oral-Health-Related Mobile Applications

The scores analyzing the specificity (section F) of the content of the apps (Figure 4) ranged from  $3.46 \pm 0.84$  for Preventeeth, to  $1.78 \pm 0.47$  for *Mimizaur se brosse les dents*. The best specificity quality scores were obtained by Preventeeth, Oral-B ( $3.15 \pm 0.62$ ), *Santé Orale-SOHDEV* ( $3.01 \pm 0.85$ ), Colgate Connect ( $2.94 \pm 0.72$ ), and Truthbrush ( $2.55 \pm 0.75$ ); whereas the worst specificity quality scores were obtained by *Mimizaur se brosse les dents*, Dental Hygiene Mastery NBDHE ( $2.08 \pm 0.74$ ), Disney Magic Timer by Oral-B ( $2.34 \pm 0.56$ ), and Kolibree ( $2.31 \pm 0.69$ ).

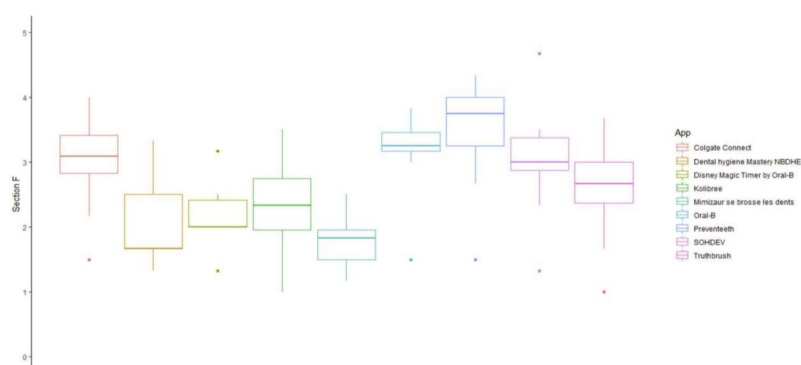


**Figure 2.** Qualitative evaluation of oral-health-related mobile apps. Section A: engagement; section B: functionality; section C: aesthetics; section D: information.



**Figure 3.** Subjective qualitative evaluation of oral-health-related mobile apps (section E).





**Figure 4.** App-specific scores of oral-health-related mobile apps (section F).

### 3.6. Strengths and Weaknesses of Each Oral-Health-Related Mobile Application

The app-specific score (section F) was always higher than the subjective quality score (section E), which was always lower than the overall quality MARS score (Supplementary Tables S10 and S11).

The heatmap (Table 2) analyzes the strengths and the weakness of each app. The strength of the quality score was functionality (section B) for all applications, except for Oral-B's Disney Magic Timer, for which the strength of the quality score was aesthetics (section C). The weakness of the quality score was the information (section D) for five apps (Colgate Connect, Disney Magic Timer by Oral-B, *Mimizaur se brosse les dents*, Oral-B, and Preventeeth) and the engagement (section A) for four apps (Dental Hygiene Mastery NDBHE, Kolibree, *Santé Orale—SOHDEV*, and Truthbrush). For all apps except *Santé Orale—SOHDEV*, the worst scores in the quality score (sections A, B, C, and D) were observed for credibility (item 18). *Santé Orale—SOHDEV* obtained the worst score for interactivity.

For app subjective quality (section E), the best score was observed for the overall star rating (item 23) for all the apps except *Santé Orale—SOHDEV*, for which the best score was observed for the item indicating if the oral health professional would recommend the app (item 20). The worst score, for all nine apps, was observed for the item indicating whether people would be willing to pay for this app (item 22).

The specificity scores were very close to items for the same app, except for Dental Hygiene Mastery NDBHE and Oral-B.

### 3.7. Comparison of MARS Score and Star Rating

The correlation between the mean quality MARS score and the subjective item 23 ("What is your overall star rating of the app?") was considered to be good ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ). The overall quality MARS score was generally higher than the scores of the subjective item 23. This overall star rating MARS score (item 23) was also lower than the star rating score from the iOS or Android app stores except for Colgate Connect, for which the star rating in the Android was similar to the overall star rating MARS (Table 3).

**Table 2.** Heatmap of the average scores per item and per app. The colors are related to the scores and go from yellow (1: worst score) to green (5: best score).

	Colgate Connect	Dental Hygiene Mastery NBDHE	Disney magic Timer by Oral-B	Kolibree	Mimizaur se brosse les dents	Oral-B	Preventeeth	SOHDEV	Truthbrush
<b>Section A</b>									
Item 1—Entertainment	3.2	2.5	4.3	3.5	3.5	3.5	3.9	3.1	2.7
Item 2—Interest	3.3	3.1	4	3.5	3.3	3.9	4	3.3	3
Item 3—Customisation	3.8	2.9	2.9	3	1.9	2.9	3	1.4	2.9
Item 4—Interactivity	3.8	2.1	2.7	2.9	1.3	2.8	2.4	1	2.6
Item 5—Target group	4	2.8	4	3.3	3.6	3.8	3.7	3.6	3
<b>Section B</b>									
Item 6—Performance	4.6	4.2	4.6	4	4	4.4	3.5	3.9	4.1
Item 7—Ease of use	4.1	3.8	4.6	3.8	3.7	4.3	4.3	4	3.5
Item 8—Navigation	4.2	3.9	4.7	4.1	2.8	4.1	4	3.3	3.9
Item 9—Gestural design	4.3	4	4.2	4.1	3.5	4.7	3.9	3.6	4
<b>Section C</b>									
Item 10—Layout	4	3.9	4.1	4	3.3	4	3.7	2.7	3.8
Item 11—Graphics	4.4	3.9	4.9	3.7	2.9	4.3	3.8	2.7	3.7
Item 12—Visual appeal	3.9	3.6	4.7	3.5	2.8	3.9	3.5	2.8	3.6
<b>Section D</b>									
Item 13—Accuracy	3.9	3.7	3.2	3.7	3.6	3.9	3.4	3.4	3.2
Item 14—Goals	3.9	4	3.1	3.6	2.2	3.5	3.1	3	3.2
Item 15—Quality of information	4	3.6	3	3.7	2.3	3.6	3.8	3.4	3.4
Item 16—Quantity of information	3.6	4	2.3	3.8	2.3	3.7	3.2	3.4	3.7
Item 17—Visual information	4	4	4.5	4	2.8	3.9	4	3.5	3.4
Item 18—Credibility	1.2	1.9	1.2	1.2	1.7	1.4	1.7	2.9	1.1
<b>Section E</b>									
Item 20—Recommendations	3	2	2.2	1.5	1.5	2.9	2.8	3.1	1.6
Item 21—Usage	3.1	2.2	2.5	2.2	1.7	3.2	2.2	2.7	2.2
Item 22—Price	1	1.4	1.2	1	1	1	1.2	1.2	1
Item 23—Overall rating	3.2	2.7	2.7	2.3	1.8	3.4	3.1	2.9	2.8
<b>Section F</b>									
Awareness	2.9	1.8	2.3	2	1.9	3.7	3.7	2.8	2.8
Knowledge	2.9	4.1	1.7	2.2	1.1	2.9	3.3	3	2.4
Attitude	3.1	1.8	2.5	2.8	2.1	3.7	3.6	3	2.6
Intention to change	3.1	1.8	2.5	2.2	1.9	3.2	3.4	3.2	2.3
Help seeking	2.7	1.5	2	2	1.6	1.8	3.4	2.9	2.6
Behaviour change	3.2	1.5	2.4	2.7	2.1	3.6	3.4	3.2	2.6

**Table 3.** MARS overall star rating, overall quality MARS score, star rating in the iOS App Store, and star rating in the Android app store of the nine oral-hygiene-related mobile apps.

App Name	MARS Overall Star Rating (Item 23)	Overall Quality MARS Score	Star Rating in the iOS App Store (No. of Raters)	Star Rating in the Android App Store (No. of Raters)
Colgate Connect	3.2 ± 0.63	3.7 ± 0.26	4.3 (104)	3.1 (148)
Dental Hygiene Mastery NBDHE	2.7 ± 0.67	3.4 ± 0.35	NA	NA
Disney Magic Timer by Oral-B	2.7 ± 0.94	3.7 ± 0.30	4.3 (974)	4.4 (55,000)
Kolibree	2.3 ± 0.82	3.5 ± 0.29	4.1 (28)	3.5 (173)
Mimizaur se brosse les dents	1.8 ± 0.78	2.8 ± 0.22	4.5 (22)	4.6 (661)
Oral-B	3.4 ± 0.96	3.7 ± 0.45	4.6 (10,989)	4.5 (67,000)
Preventeeth	3.1 ± 1.10	3.4 ± 0.43	5 (18)	NA
Santé orale—SOHDEV	2.9 ± 0.73	3.0 ± 0.46	5 (1)	4.6 (9)
Truthbrush	2.8 ± 0.78	3.2 ± 0.36	5 (1)	NA



#### 4. Discussion

Screening of oral-health-related mobile apps available in the French Apple App and Google Play App stores yielded nine apps. In another study, screening of the United States Apple App and Google Play stores yielded 33 oral-health-related mobile apps (12 for Android, 11 for iOS, and 10 for both Android and iOS) [42]. Their criteria of inclusion were different because they included apps in English, and targeted adult consumers. They also limited their sample to the most popular and highly rated apps on each platform [42]. Sharif et al. (2019) [43] and Parker et al. (2019) [44] included 20 patient-focused oral hygiene apps available on the United Kingdom Apple App Store and Google Play store. Chen et al. (2021) screened apps focusing on dental caries self-management behaviors, including oral hygiene, dietary intake, and fluoride usage [45]. They performed their research in the Australian iTunes and Google Play App stores and included 18 apps in their study.

Although all the included apps focused on oral hygiene, two were specifically adapted for children. The Disney Magic Timer by Oral-B was associated with a better MARS score than *Mimizaur se brosse les dents*. This ranking does not preclude the implementation of good oral hygiene practices. For the adult users, the apps had a mean MARS score higher than 3.0 and did not reveal any preferred apps. Four of the nine apps required the purchase of a powered toothbrush to fully function. This may prevent app adherence and, thus, acquisition of proper oral hygiene even if some features or indications were usable, such as the tooth brushing time or the area to be cleaned. Due to the fact that no advantage of daily powered toothbrushing as compared to daily manual toothbrushing was seen with respect to oral hygiene or clinical parameters [46], the development of oral-health-related mobile apps focusing on quality tooth brushing without the need of powered toothbrush would be necessary. Both apps for children under 12 years old were timers and focused on the tooth brushing time, but not on the technical aspect of tooth brushing. The technical aspect should not be neglected because the study of Eidenhardt et al. (2021) concluded that regardless of age, adolescents between 10 and 15 years old divided their brushing time unevenly between internal, external, and occlusal surfaces. The internal surfaces, in particular, were largely neglected, as no age group spent more than 15.8% of total brushing time on them [47]. None of the nine apps included focused on diet, tobacco, and alcohol, which are significant risk factors for oral disease. In their study analyzing mobile apps for oral health promotion from the US iOS and Android stores, Tiffany et al. (2018) concluded that when topics such as diet, tobacco, and alcohol were addressed in the app, then the content was typically brief and sometimes included information that might be considered counterproductive to the goal of improving users' health behavior [48].

Users and health care professionals have different expectations of applications, which results in different ratings [49]. First, the star ratings in the iOS and Android stores were higher than the MARS-F quality scores. Star rating and user comments are valuable to users because they provide insight into the effectiveness and popularity of apps [50], but star rating does not provide objective assessment of quality. In contrast to the study of Tiffany et al. (2018) [42], the star rating was not an inclusion criterion. This criterion would have been too restrictive and not objective because the apps included in our study were evaluated by no, or very few, people. For example, Truthbrush was evaluated by one rater in the iOS store and by no one in the Android store. Second, even when using scientific validated assessment scales, users and professionals have provided different scores. For example, the app *Mimizavr Clean Teeth* in the iOS and Android stores, which corresponds to *Mimizaur se brosse les dents* in the French stores, was evaluated with the scale MARS for users. Users rated the quality as 4.8 [51], whereas oral health professionals, in our study, rated it as 1.8. For the Disney Magic Timer by Oral-B, the users rated it 4.3 [51], whereas in our study, the oral health professionals rated it as 2.7. This discordance of views between professionals and users can have several reasons. The MARS and uMARS [52] questionnaires are similar but have slight differences. For example, the information section of uMARS has only four questions, while the MARS version has seven questions. The

question on the credibility of the app is based on the users' feelings for uMARS and on publications in the case of MARS. Moreover, professionals base their judgment on the content of the app while users are more interested in the design, attractiveness, or even by the gamification system related to the app.

Oral health professionals did not adhere to the use of applications related to oral hygiene. They rated the quality of the apps as good; they evaluated that many of the apps could have a positive impact on the user's knowledge, attitudes, and intentions to change, as well as the probability of a real change in their oral hygiene behavior. However, they reported that they did not intend to use the app often in the next 12 months, even though it was relevant to them, and that they would not pay for the app. Similar conclusions were observed in a study analyzing nutrition-related mobile apps [53]. The strength of the apps, except for Disney, was the functionality, as observed in the study of Sharif et al. [43] that evaluated oral hygiene apps using MARS. However, Sharif et al. [43] concluded that the weakness of the apps was related to information, which was verified for only five apps in our study. The information quality section scored poorly due to the credibility of the apps. In fact, the source of the information was identified, but its validity or reliability was questionable (e.g., a commercial enterprise with a vested interest). In addition, the reviewers had difficulty assessing the level of scientific evidence and therefore selected "N/A The application has not been tested" in most cases. To the best of our knowledge, only five of the nine apps (Colgate Connect [42], Oral-B [42], Disney Magic Timer by Oral-B [45,51], Kolibree [42], and *Mimizaur se brosse les dents* [51]) are indexed in PubMed. To increase the credibility score and, thus, the information score, new scientific evidence is needed. Randomized controlled trials need to be undertaken to determine the clinical effectiveness of these applications as well as economic evaluations [54]. Demonstrated clinical effectiveness through improved measurable health outcomes will facilitate wider adoption of this and other effective applications in clinical practice. The integration of mobile apps and follow-up by health professionals in therapeutic programs could help to change behavior. However, the ethical issues surrounding the use of health data and the development of apps for commercial purposes should be considered.

This study has several limitations. First, only oral-hygiene-related mobile apps available on both Apple and Android French stores were included. Other stores, such as the Windows Phone Store, the Huawei store, the BlackBerry store, or the Samsung store, could have been investigated, which could have highlighted other applications. Second, the French version of the MARS was used because this scale is the most commonly used in the scientific literature for mobile health app evaluation to date [45,55–59]. However, other scales, such as ENLIGHT, could have been used [60]. Evaluation with other validated scales could lead to similar or divergent results. Third, the assessment was conducted by oral health professionals, whereas MHAs are intended for the general public. In future research, a comparison of our results with the user evaluation version of MARS would be interesting [52] to see the agreement between the opinion of professionals and users. Fourth, the applications included were very different in terms of objectives and target audience, making score comparisons difficult. Fifth, three of the nine reviewers were already familiar with the Oral-B application prior to the study, which may have influenced their opinions.

## 5. Conclusions

This observational study demonstrated that even if the oral health professionals positively evaluated the quality of the hygiene-related mobile apps available on both Apple and Android French stores, they are less assertive concerning their impact on the user's knowledge, attitudes, and intentions to change, as well as the likelihood of actual change in the oral hygiene behavior. Further studies are needed to assess changes in oral hygiene behavior of app users. Thus, with evidence that mobile health apps can help prevent disease, it is important that developers focus on the information in these apps and that the effectiveness of these apps is scientifically proven, to change the opinion of professionals.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19127293/s1>, Table S1: STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies; Table S2: Characteristics of the raters, the hardware, and the software used; Table S3: Developer, scare rating, and paid content of the nine oral-health-related mobile apps; Table S4: Brief description of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S5: Targets of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S6: Theoretical background and strategies of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S7: Affiliations of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S8: Age group of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S9: Technical aspects of the nine oral-health-related mobile apps included in the study; Table S10: Mobile App Rating Scale (MARS) scoring by section; Table S11: Mobile App Rating Scale (MARS) scoring by items.

**Author Contributions:** Conceptualization, L.F. and F.C.; methodology, L.F. and F.C.; software, L.F.; validation, L.F. and F.C.; writing—original draft preparation, L.F., D.B. and F.C.; writing—review and editing, L.F., D.B., S.V., S.G., D.T., R.L., C.C., P.M., C.D. and F.C.; visualization, L.F. and F.C.; supervision, L.F. and F.C.; project administration, L.F. and F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all participants.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We acknowledge all the participants.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Pitts, N.B.; Twetman, S.; Fisher, J.; Marsh, P.D. Understanding Dental Caries as a Non-Communicable Disease. *Br. Dent. J.* **2021**, *231*, 749–753. [CrossRef]
- Bawaskar, H.S.; Bawaskar, P.H. Oral Diseases: A Global Public Health Challenge. *Lancet* **2020**, *395*, 185–186. [CrossRef]
- Righolt, A.J.; Jevdjevic, M.; Marcenes, W.; Listl, S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J. Dent. Res.* **2018**, *97*, 501–507. [CrossRef]
- GBD 2017 Oral Disorders Collaborators; Bernabe, E.; Marcenes, W.; Hernandez, C.R.; Bailey, J.; Abreu, L.G.; Alipour, V.; Amini, S.; Arabloo, J.; Arefi, Z.; et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J. Dent. Res.* **2020**, *99*, 362–373. [CrossRef]
- Wolf, T.G.; Cagetti, M.G.; Fisher, J.-M.; Seeberger, G.K.; Campus, G. Non-Communicable Diseases and Oral Health: An Overview. *Front. Oral Health* **2021**, *2*, 725460. [CrossRef]
- Bourgeois, D.; Gonçalves, L.S.; Lima-Junior, J.D.C.; Carrouel, F. Editorial: The Oral Microbiome Is a Key Factor in Oral and Systemic Health. *Front. Microbiol.* **2022**, *13*, 855668. [CrossRef]
- Maitre, Y.; Mahalli, R.; Micheneau, P.; Delpierre, A.; Amador, G.; Denis, F. Evidence and Therapeutic Perspectives in the Relationship between the Oral Microbiome and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11157. [CrossRef]
- Borsa, L.; Dubois, M.; Sacco, G.; Lupi, L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9312. [CrossRef]
- Bourgeois, D.; Inquimbert, C.; Ottolenghi, L.; Carrouel, F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms* **2019**, *7*, 424. [CrossRef]
- Gare, J.; Kanoute, A.; Meda, N.; Viennot, S.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7194. [CrossRef]
- Duangthip, D.; Chu, C.H. Challenges in Oral Hygiene and Oral Health Policy. *Front. Oral Health* **2020**, *1*, 7. [CrossRef]
- Bourgeois, D.; Bravo, M.; Llodra, J.-C.; Inquimbert, C.; Viennot, S.; Dussart, C.; Carrouel, F. Calibrated Interdental Brushing for the Prevention of Periodontal Pathogens Infection in Young Adults—A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15127. [CrossRef]
- Bourgeois, D.; Saliassi, I.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S.; Carrouel, F. Efficacy of Interdental Calibrated Brushes on Bleeding Reduction in Adults: A 3-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur. J. Oral Sci.* **2016**, *124*, 566–571. [CrossRef]

14. Urquhart, O.; Tampi, M.P.; Pilcher, L.; Slayton, R.L.; Araujo, M.W.B.; Fontana, M.; Guzmán-Armstrong, S.; Nascimento, M.M.; Nový, B.B.; Tinanoff, N.; et al. Nonrestorative Treatments for Caries: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J. Dent. Res.* **2019**, *98*, 14–26. [\[CrossRef\]](#)
15. Heilmann, A.; Tsakos, G.; Watt, R.G. Oral Health Over the Life Course. In *A Life Course Perspective on Health Trajectories and Transitions*; Burton-Jeangros, C., Cullati, S., Sacker, A., Blane, D., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2015; ISBN 978-3-319-20483-3.
16. Ahmadi, S.; Klingelhöfer, D.; Erbe, C.; Holzgreve, F.; Groneberg, D.A.; Ohlendorf, D. Oral Health: Global Research Performance under Changing Regional Health Burdens. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 5743. [\[CrossRef\]](#)
17. Watt, R.G.; Daly, B.; Allison, P.; Macpherson, L.M.D.; Venturelli, R.; Listl, S.; Weyant, R.J.; Mathur, M.R.; Guarnizo-Herreño, C.C.; Celeste, R.K.; et al. Ending the Neglect of Global Oral Health: Time for Radical Action. *Lancet* **2019**, *394*, 261–272. [\[CrossRef\]](#)
18. Grzesikowski, T.J. The Impact of Leadership and Research on Decision Making: Who Is Going to Lead the Transformation of Dental Hygiene? *J. Dent. Hyg.* **2016**, *90*, 73–74.
19. Oral Health: Prevention Is Key. *Lancet* **2009**, *373*, 1. [\[CrossRef\]](#)
20. Moorhead, S.A.; Hazlett, D.E.; Harrison, L.; Carroll, J.K.; Irwin, A.; Hoving, C. A New Dimension of Health Care: Systematic Review of the Uses, Benefits, and Limitations of Social Media for Health Communication. *J. Med. Internet Res.* **2013**, *15*, e1933. [\[CrossRef\]](#)
21. Ma, X.; Lu, J.; Liu, W. Influencing Factors on Health Information to Improve Public Health Literacy in the Official WeChat Account of Guangzhou CDC. *Front. Public Health* **2021**, *9*, 657082. [\[CrossRef\]](#)
22. WHO Global Observatory for eHealth. *MHealth: New Horizons for Health through Mobile Technologies: Second Global Survey on EHealth*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
23. Timmers, T.; Janssen, L.; Kool, R.B.; Kremer, J.A. Educating Patients by Providing Timely Information Using Smartphone and Tablet Apps: Systematic Review. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e17342. [\[CrossRef\]](#)
24. Tabi, K.; Randhawa, A.S.; Choi, F.; Mithani, Z.; Albers, F.; Schnieder, M.; Nikoo, M.; Vigo, D.; Jang, K.; Demlova, R.; et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* **2019**, *7*, e13608. [\[CrossRef\]](#)
25. Martinon, P.; Fraticelli, L.; Giboreau, A.; Dussart, C.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 197. [\[CrossRef\]](#)
26. Van Gaalen, A.E.J.; Brouwer, J.; Schönrock-Adema, J.; Bouwkamp-Timmer, T.; Jaarsma, A.D.C.; Georgiadis, J.R. Gamification of Health Professions Education: A Systematic Review. *Adv. Health Sci. Educ. Theory Pract.* **2021**, *26*, 683–711. [\[CrossRef\]](#)
27. Kim, J.; Castelli, D.M. Effects of Gamification on Behavioral Change in Education: A Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3550. [\[CrossRef\]](#)
28. Underwood, B.; Birdsall, J.; Kay, E. The Use of a Mobile App to Motivate Evidence-Based Oral Hygiene Behaviour. *Br. Dent. J.* **2015**, *219*, E2. [\[CrossRef\]](#)
29. Zahid, T.; Alyafi, R.; Bantan, N.; Alzahrani, R.; Elfirt, E. Comparison of Effectiveness of Mobile App versus Conventional Educational Lectures on Oral Hygiene Knowledge and Behavior of High School Students in Saudi Arabia. *Patient Prefer. Adherence* **2020**, *14*, 1901–1909. [\[CrossRef\]](#)
30. Scheerman, J.F.M.; van Meijel, B.; van Empelen, P.; Verrips, G.H.W.; van Loveren, C.; Twisk, J.W.R.; Pakpour, A.H.; van den Braak, M.C.T.; Kramer, G.J.C. The Effect of Using a Mobile Application (“WhiteTeeth”) on Improving Oral Hygiene: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Dent. Hyg.* **2020**, *18*, 73–83. [\[CrossRef\]](#)
31. Akmal Muhamat, N.; Hasan, R.; Saddki, N.; Mohd Arshad, M.R.; Ahmad, M. Development and Usability Testing of Mobile Application on Diet and Oral Health. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0257035. [\[CrossRef\]](#)
32. Zolfaghari, M.; Shirmohammadi, M.; Shahhosseini, H.; Mokhtaran, M.; Mohebbi, S.Z. Development and Evaluation of a Gamified Smart Phone Mobile Health Application for Oral Health Promotion in Early Childhood: A Randomized Controlled Trial. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 18. [\[CrossRef\]](#)
33. Haute Autorité de Santé. *Assessment of Apps in the Mobile Health (MHealth) Sector-Overview and Quality Criteria of Medical Content for Referencing Digital Services in the Digital Health Space and the Professional Service Package*; Haute Autorité de Santé: Saint-Denis, France, 2021; pp. 1–85.
34. Zhao, J.; Harvey, G.; Vandyk, A.; Gifford, W. Social Media for Implementing Evidence (SMILE): Conceptual Framework. *JMIR Form. Res.* **2022**, *6*, e29891. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Saliassi, I.; Martinon, P.; Darlington, E.; Smentek, C.; Tardivo, D.; Bourgeois, D.; Dussart, C.; Carrouel, F.; Fraticelli, L. Promoting Health via MHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth* **2021**, *9*, e30480. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Stoyanov, S.R.; Hides, L.; Kavanagh, D.J.; Zelenko, O.; Tjondronegoro, D.; Mani, M. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. *JMIR Mhealth Uhealth* **2015**, *3*, e27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Grainger, R.; Townsley, H.; White, B.; Langlotz, T.; Taylor, W.J. Apps for People with Rheumatoid Arthritis to Monitor Their Disease Activity: A Review of Apps for Best Practice and Quality. *JMIR Mhealth Uhealth* **2017**, *5*, e7. [\[CrossRef\]](#)
38. Masterson Creber, R.M.; Maurer, M.S.; Reading, M.; Hiraldo, G.; Hickey, K.T.; Iribarren, S. Review and Analysis of Existing Mobile Phone Apps to Support Heart Failure Symptom Monitoring and Self-Care Management Using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth* **2016**, *4*, e74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Salazar, A.; de Sola, H.; Failde, I.; Moral-Munoz, J.A. Measuring the Quality of Mobile Apps for the Management of Pain: Systematic Search and Evaluation Using the Mobile App Rating Scale. *JMIR Mhealth Uhealth* **2018**, *6*, e10718. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

40. Shrout, P.E.; Fleiss, J.L. Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychol. Bull.* **1979**, *86*, 420–428. [[CrossRef](#)]
41. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163. [[CrossRef](#)]
42. Tiffany, B.; Blasi, P.; Catz, S.L.; McClure, J.B. Mobile Apps for Oral Health Promotion: Content Review and Heuristic Usability Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* **2018**, *6*, e11432. [[CrossRef](#)]
43. Sharif, M.O.; Alkadhimi, A. Patient Focused Oral Hygiene Apps: An Assessment of Quality (Using MARS) and Knowledge Content. *Br. Dent. J.* **2019**, *227*, 383–386. [[CrossRef](#)]
44. Parker, K.; Bharmal, R.V.; Sharif, M.O. The Availability and Characteristics of Patient-Focused Oral Hygiene Apps. *Br. Dent. J.* **2019**, *226*, 600–604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Chen, R.; Santo, K.; Wong, G.; Sohn, W.; Spallek, H.; Chow, C.; Irving, M. Mobile Apps for Dental Caries Prevention: Systematic Search and Quality Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth* **2021**, *9*, e19958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Petker, W.; Weik, U.; Margraf-Stiksrud, J.; Deinzer, R. Oral Cleanliness in Daily Users of Powered vs. Manual Toothbrushes—A Cross-Sectional Study. *BMC Oral Health* **2019**, *19*, 96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Eidenhardt, Z.; Ritsert, A.; Shankar-Subramanian, S.; Ebel, S.; Margraf-Stiksrud, J.; Deinzer, R. Tooth Brushing Performance in Adolescents as Compared to the Best-Practice Demonstrated in Group Prophylaxis Programs: An Observational Study. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. U.S. Department of Health and Human Services. Oral Health in America: A Report of the Surgeon General. *J. Calif. Dent. Assoc.* **2000**, *28*, 685–695.
49. De Chantal, P.-L.; Chagnon, A.; Cardinal, M.; Faieta, J.; Guertin, A. Evidence of User-Expert Gaps in Health App Ratings and Implications for Practice. *Front. Digit. Health* **2022**, *4*, 765993. [[CrossRef](#)]
50. Schumer, H.; Amadi, C.; Joshi, A. Evaluating the Dietary and Nutritional Apps in the Google Play Store. *Healthc. Inform. Res.* **2018**, *24*, 38–45. [[CrossRef](#)]
51. Fijačko, N.; Gosak, L.; Cilar, L.; Novšak, A.; Creber, R.M.; Skok, P.; Štiglic, G. The Effects of Gamification and Oral Self-Care on Oral Hygiene in Children: Systematic Search in App Stores and Evaluation of Apps. *JMIR Mhealth Uhealth* **2020**, *8*, e16365. [[CrossRef](#)]
52. Stoyanov, S.R.; Hides, L.; Kavanagh, D.J.; Wilson, H. Development and Validation of the User Version of the Mobile Application Rating Scale (UMARS). *JMIR Mhealth Uhealth* **2016**, *4*, e72. [[CrossRef](#)]
53. Martinon, P.; Saliassi, I.; Bourgeois, D.; Smentek, C.; Dussart, C.; Fraticelli, L.; Carrouel, F. Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *JMIR Mhealth Uhealth* **2022**, *10*, e35879. [[CrossRef](#)]
54. Becker, S.; Miron-Shatz, T.; Schumacher, N.; Krocza, J.; Diamantidis, C.; Albrecht, U.-V. MHealth 2.0: Experiences, Possibilities, and Perspectives. *JMIR Mhealth Uhealth* **2014**, *2*, e3328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Talwar, D.; Yeh, Y.-L.; Chen, W.-J.; Chen, L.-S. Characteristics and Quality of Genetics and Genomics Mobile Apps: A Systematic Review. *Eur. J. Hum. Genet.* **2019**, *27*, 833–840. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Ciapponi, A.; Donato, M.; Gülmezoglu, A.M.; Alconada, T.; Bardach, A. Mobile Apps for Detecting Falsified and Substandard Drugs: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0246061. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Mandracchia, F.; Llauradó, E.; Tarro, L.; Valls, R.M.; Solà, R. Mobile Phone Apps for Food Allergies or Intolerances in App Stores: Systematic Search and Quality Assessment Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth* **2020**, *8*, e18339. [[CrossRef](#)]
58. Romero, R.L.; Kates, F.; Hart, M.; Ojeda, A.; Meiom, I.; Hardy, S. Quality of Deaf and Hard-of-Hearing Mobile Apps: Evaluation Using the Mobile App Rating Scale (MARS) With Additional Criteria from a Content Expert. *JMIR Mhealth Uhealth* **2019**, *7*, e14198. [[CrossRef](#)]
59. Escriche-Escuder, A.; De-Torres, I.; Roldán-Jiménez, C.; Martín-Martín, J.; Muro-Culebras, A.; González-Sánchez, M.; Ruiz-Muñoz, M.; Mayoral-Cleries, F.; Biró, A.; Tang, W.; et al. Assessment of the Quality of Mobile Applications (Apps) for Management of Low Back Pain Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, E9209. [[CrossRef](#)]
60. DiFilippo, K.N.; Huang, W.; Chapman-Novakofski, K.M. A New Tool for Nutrition App Quality Evaluation (AQEL): Development, Validation, and Reliability Testing. *JMIR Mhealth Uhealth* **2017**, *5*, e163. [[CrossRef](#)]

# DISCUSSION

## 1. Lien nutrition et maladies parodontales

Notre scoping review (article 1) a permis de mettre en évidence le rôle clé de la nutrition comme facteur de risque des MNT, dont les MP. Comme d'autres auteurs, nous avons observé un lien entre les MP et les MCV, les cancers et le diabète (140,624–627). De plus, la MP est aussi un facteur de risque d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer (628,629), l'arthrite rhumatoïde (630,631) ou bien encore des pathologies liées à la grossesse telles que la pré-éclampsie (141,632).

## 2. Maladie parodontale comme facteur de risque

Notre scoping review (article 1) a également permis de mettre en évidence que la MP peut être considérée elle-même comme facteur de risque de l'apparition précoce d'autres MNT, telles que les MCV, les diabètes et les cancers. En effet, bien que les MP, les MCV, le diabète et le cancer soient tous considérés comme des MNT, elles surviennent à des âges différents. L'OMS a fait état d'une prévalence très élevée des MP chez les personnes âgées de 35 à 44 ans dans 35 pays (633). Des bactéries parodontales et une inflammation interdentaire ont été signalées chez des personnes âgées de 20 à 35 ans (621,622). En revanche, le risque de MCV, de diabète et de cancers augmente avec l'âge. Le risque de MCV est plus élevé chez les hommes de 55 ans et les femmes de 65 ans (634). Le risque de diabète est plus élevé après 45 ans (635). Le risque de cancer commence à augmenter après 40 ans mais est le plus élevé entre 65 et 69 ans (636). Par conséquent, au cours de la vie, une personne aura un risque différent de développer une MNT selon son âge. Dans un premier temps, la personne sera exposée au risque de développer une MP et puis, l'âge avançant, elle sera confrontée à d'autres MNT comme les MCV, les diabètes ou le cancer (article 1). Ainsi, la MP serait une maladie sentinelle des autres MNT, et par conséquent un facteur de risque des MNT.

Au vu des conclusions de notre scoping review, le choix de s'intéresser précisément aux deux facteurs de risque modifiables identifiés dans ce travail - alimentation et hygiène orale - s'est imposé logiquement dans la suite de ce travail de thèse. Ces choix méthodologiques ont permis de produire une adaptation française d'un outil d'évaluation des applications mobiles en lien avec la santé publique (article 2) et d'apporter la première étude française d'évaluation de la qualité des apps en lien avec la nutrition (article 3), et également d'observer qu'à ce jour, il n'existe pas d'application mobile orientée sur l'alimentation et l'hygiène orale conjointement."

## 3. Maladie parodontale et nutrition : deux axes majeurs de prévention

La nutrition et les MP représentent donc des cibles essentielles dans la lutte contre les MNT. Les PDS devraient apprendre à leurs patients à adopter un régime alimentaire sain. Selon notre revue,



pour prévenir l'apparition de la MP et, plus tard des MNT, le régime alimentaire doit être pauvre en sucre et en acides gras saturés mais riche en polyols, en fibres, en acides polyinsaturés, en vitamine A, en vitamine B, en vitamine C, en calcium et en polyphénols. Dans le même temps, ils doivent également enseigner les pratiques d'hygiène orale, car l'hygiène orale est un autre élément clé de la prévention de la MP (633). Les mesures préventives professionnelles doivent être basées sur un diagnostic parodontal approprié, car l'élimination mécanique de la plaque dentaire seule est inappropriée comme traitement de la MP (637).

#### **4. Applications mobiles : vecteurs de prévention accessible grand public**

L'éducation et la promotion à la santé sont des composantes essentielles de la prévention. L'utilisateur dispose aujourd'hui de moyens accessibles et variés pour accéder à l'information et à la prévention des MNT en maîtrisant ses facteurs de risque. Les innovations digitales ont révolutionné le parcours de vie des usagers. Parmi ces innovations, on distingue l'utilisation d'objets connectés comme les montres, les balances ou encore les podomètres. Pour le patient, la surveillance de son état de santé à la sortie d'hospitalisation peut être accompagné par son PDS dans le cadre d'une MNT au moyen de programme d'éducation thérapeutique, par exemple la rééducation thérapeutique post-infarctus du myocarde (638) ou encore d'utilisation de logiciels de télésurveillance (639) et de suivi personnalisés (640).

Nous avons décidé d'orienter nos recherches vers les apps en santé. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés aux apps ayant pour but de prévenir les problèmes nutritionnels et celles ayant pour but de lutter contre les problèmes d'hygiène orale. Le marché des apps met à disposition un volume important d'apps sur des thématiques variées. Le nombre et la diversité des apps disponibles sur le marché rend complexe le choix des usagers. Il est donc apparu indispensable d'évaluer ces apps disponibles afin de permettre à l'utilisateur de choisir la plus pertinente et qualitative.

Selon Data.ai (anciennement App Annie), référence mondiale en données sur le marché des apps, les apps de santé et de fitness ont enregistré une hausse de 40% des téléchargements dans le monde pendant la pandémie COVID-19. En France, cette hausse a même atteint 85%. (5) Ces apps de santé et de fitness ont enregistré des records mondiaux en termes de téléchargements hebdomadaires et de dépenses consommateurs, avec 59 millions et 36 millions de dollars respectivement pendant la semaine du 22 mars 2020 - une croissance de 40% et 10% par rapport à la moyenne hebdomadaire de janvier et février 2020 (5).

#### **5. Outils d'évaluation des applications mobiles**

Une revue de la littérature a permis de mettre en évidence différentes échelles permettant d'évaluer la qualité d'une app. Parmi ces outils d'évaluation, nous avons retenu uniquement celles qui permettaient une évaluation qualitative par des PDS. Une analyse comparative de 3 échelles (MARS, ENLIGHT et AQEL) nous a permis de nous intéresser plus particulièrement à l'échelle MARS pour

plusieurs raisons. D'abord, cette échelle est la plus utilisée dans la littérature scientifique. Depuis la première publication de 2015 (603), le nombre de publications croît chaque année pour atteindre en 2021, 66 utilisations de l'échelle MARS sur plusieurs thématiques d'apps. Sa popularité lui vaut même d'être traduite en plusieurs langues dont l'italien (606), l'espagnol (607), l'allemand (608), l'arabe (609) et le japonais (611). L'approche standardisée de l'échelle MARS explique sa popularité et peut également permettre de comparer la qualité des apps entre différents pays du fait de la reproductibilité de sa méthodologie. De plus, le score global attribué à partir des sections A à E permet de surveiller au cours du temps la qualité des applications mobiles et d'évaluer l'impact d'ajouts de fonctionnalités sur la qualité globale.

## **6. Échelle MARS pour évaluer la qualité des applications mobiles**

Afin de pouvoir palier aux problèmes de compréhension linguistique et de pouvoir utiliser l'échelle MARS auprès de professionnels de la santé en France, nous avons donc traduit et validé cette échelle en français : MARS-F (article 2). Ensuite, nous avons focalisé notre recherche sur les deux facteurs de risque identifiés initialement dans notre revue de littérature (article 1), c'est-à-dire la nutrition et la MP. Grâce à l'échelle MARS-F, nous avons donc évalué les apps disponibles sur les Apple Store et Google Play Store français en lien avec la nutrition avec la contribution de 8 diététiciens et nutritionnistes (article 3) et les apps en lien avec l'hygiène orale avec la contribution de 10 chirurgiens-dentistes (article 4). Nous avons pu constater que peu d'apps étaient accessibles à l'ensemble des usagers de smartphones (15 apps en lien avec la nutrition et 9 en lien avec l'hygiène orale). Bien que les messages de prévention et d'information sur les habitudes alimentaires et sur les habitudes d'hygiène orale contenus dans les applications ne soient pas vérifiés scientifiquement avant leur commercialisation, nous avons constaté que la qualité des apps était globalement bonne. La qualité subjective et la spécificité étaient associées à des notes plus faibles. Ainsi, bien que les PDS jugent ces apps de manière plutôt qualitative, ils ont tout de même du mal à les conseiller à leurs patients.

## **7. Limites**

Au cours des recherches bibliographiques initialement menées, plusieurs échelles d'évaluation de la qualité des applications mobiles ont été identifiées dont les principales étaient AQEL (604), ENLIGHT (605) ou encore DISCERN (597). Ces échelles évaluent différents niveaux de qualité (Annexes) qui méritent des investigations complémentaires. Par exemple, l'échelle AQEL comporte peu de points d'évaluation sur l'aspect esthétique par rapport aux échelles MARS et ENLIGHT. L'échelle ENLIGHT a la particularité de s'intéresser à trois aspects qui ne sont pas pris en compte dans les autres échelles que sont : l'alliance thérapeutique ou la collaboration mutuelle établie entre le patient et son thérapeute dans le but d'accomplir les objectifs fixés, la crédibilité et la protection des données privées. Cela dit, la crédibilité mesurée au nombre de téléchargements de l'app ne semble pas refléter l'objectif fixé qu'est le niveau de confiance de l'utilisateur dans l'app.



Ces travaux de thèse ont porté sur l'évaluation de la qualité des apps en lien avec la santé, mais ne visait pas à démontrer leur efficacité en termes de prévention des facteurs de risque modifiables, ni leur impact à court ou moyen terme sur la santé des usagers. Ces enjeux auraient nécessité la mise en œuvre d'autres méthodologies d'étude et la collecte de données cliniques ou biologiques pour objectiver l'impact sur la santé. C'est par exemple le cas pour l'impact des apps visant au sevrage tabagique (641), ou à l'amélioration de la santé physique (642,643) ou de la santé périnatale (644). Cela dit, par rapport au nombre d'étude portant sur l'évaluation de la qualité des apps telles que celles menées dans ce travail de thèse, peu d'étude visent à évaluer le bénéfice à court, moyen ou long-terme de ces applications mobiles. Sont probablement en cause les temps d'observation des usagers et le risque de perdre de vue les sujets tout au long de l'étude, ajouté au fait que peu de financement dans le cadre d'appels d'offre sont actuellement proposés pour permettre d'atteindre ces objectifs.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les apps représentent donc une innovation essentielle pour les MNT en termes de prévention primaire, secondaire et tertiaire du fait qu'elles sont accessibles au grand public et qu'elles agissent potentiellement sur des leviers actionnables individuellement. Leur utilisation et leur appropriation par le grand public peuvent jouer un rôle clé dans la maîtrise de certains facteurs de risque tels que la nutrition et l'hygiène orale. Cependant, au vu de la diversité de l'offre des apps sur le marché, il est nécessaire d'évaluer de manière objective, *via* des échelles standardisées et reproductibles, la disponibilité et l'adéquation des apps en santé afin de pouvoir sélectionner les plus qualitatives pour l'utilisateur.

Ces travaux de thèse ont mis en évidence d'autres perspectives. Par exemple, l'utilisation d'autres échelles d'évaluation comportant leurs propres spécificités et limites structurelles. Aussi, l'évaluation des apps doit s'inscrire dans un processus avec un premier niveau pour l'évaluation qualitative par les PDS, et d'autre part l'observation des bénéfices pour l'utilisateur en le faisant participer à la recherche. Les questions essentielles consisteraient à connaître le temps d'utilisation d'une app santé par un usager pour intégrer dans son quotidien de bonnes habitudes d'hygiène de vie, ainsi que le temps minimum requis pour observer une modification du comportement ou des habitudes de vie de l'utilisateur. L'efficacité des méthodes de gamification, consistant à intégrer les codes et mécanismes attachés au monde des jeux vidéo dans les apps mobiles, méritent également d'être investigués pour évaluer son bénéfice dans le changement des habitudes de vie des usagers.

Par ailleurs, une échelle d'évaluation pour les utilisateurs a déjà été développée dans la littérature. Cette échelle, uMARS, a déjà été utilisée pour évaluer des apps impliquées dans le risque de cancer de la prostate. Les exemples d'évaluation d'apps en santé par les utilisateurs sont peu nombreux et mériteraient de s'étendre à des facteurs de risque individuels plus larges (alimentation, MP, activité physique, tabac, alcool) qui représentent des déterminants de santé et d'espérance de vie en bonne santé.

De plus, les recherches ont également permis d'observer qu'il n'existe pas à ce jour d'apps disponibles sur le marché international qui fasse le lien entre la nutrition et l'hygiène orale conjointement. Le développement d'apps intégrant plusieurs facteurs de risque semble une étape indispensable à une approche globale de promotion de la santé.

Enfin, des études complémentaires, de type observationnelle et interventionnelle, devraient permettre l'évaluation scientifique de l'efficacité des apps en santé dans l'éducation thérapeutique des usagers et la prévention des MNT.

## ANNEXE

Analyse comparative détaillée des paramètres évalués par les échelles MARS, AQEL et ENLIGHT

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>Concerning the mobile app</b>			
App name	App classification	Q2: What is the name of the app you are evaluating?	[eHealth Intervention Product Name]
Version	App classification	Q3: What is the version number of the app? Q4: Is this app the full app or a lite version of the app?	Classification: Version examined
Development / Advisory support	App classification: developer	x	Credibility checklist: 3: Strong advisory support
Last update and maintenance	App classification	Q5: What is the most recent revision date (or date of creation if no revisions)?	Credibility checklist 2 Maintenance
Cost	AC: Date Basic version / upgrade version	x	Classification: Free
Store	AC: platform (iphone, ipad, android)	Q6: What store did you use to download the app?	Classification: Available on: iPhone, Android, Website, other)
Devices of app evaluation	x	Q8: Please select the device(s) you used to evaluate the app.	Classification: Evaluated on: iPhone, Android, Website, other)
Brief description	AC: Text	x	Classification: program description (text)
Program strategies	AC: Assessment, feedback, information/education...	x	Classification: Program Aim (Mark all that apply): Assessment, Monitoring, Awareness/Education, Adherence to Treatment, Health Care Management, Prevention, Treatment
Affiliations / Endorsement	AC: Unknown, commercial, government, NGO, university, ... Section D: Q18 Credibility: Does the app come from a legitimate source (specified in app store description or within the app itself)?	x	Credibility checklist 1 Owner's credibility Credibility checklist 4 - Third-party endorsement Content: QA Evidence-Based Content. Is the information provided accurate? Are there evidence-based techniques relevant for achieving the desired clinical aim of the program?
Successful implementation	x	x	Credibility - Implementation (nb of downloads...)
Has the app been tested?	Section D: Q19 Evidence base: Has the app been trialed/tested; must be verified by evidence (in published scientific literature)?	x	Credibility checklist: Evidence-based program
Rating	Section E: Q23 What is your overall star rating of the app?	x	General subjective evaluation of program's potential C: I like the program

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>Concerning the target audience</b>			
Target clinical condition	x	x	Classification: Clinical Condition (Mark all that apply): Addiction-Related, Chronic Disease, Health related Behaviors, Mental Health, Well-Being
Age group targeted	AC: Age group (all that apply) Children <12, Ado 13-17, young 18-25, adults, general	Q39: Is the app appropriate for general audience? Q34: Who is target audience of the app? Q33: What age group is the app targeting? Q19: Is the app appropriate for children? Q37: Is the app appropriate for teenagers? Q38: Is the app appropriate for adults? Q39: Is the app appropriate for general audience? Q40: Is the app appropriate for the other age group?	Classification: Intended Users (Mark all that apply): clinician, consumer, parent/children/sibling/concerned significant other, researcher
<b>Concerning the information &amp; content</b>			
Expected achievement	Section D: Q14 Goals: Does app have specific, measurable and achievable goals (specified in app store description or within the app itself)? App classification (Focus: what the app targets - increase happiness, anxiety, alcohol,...)	Q9: Do you feel that the app has a clear purpose? Q10: Does the app title accurately describe the content of the app? Q11: In your opinion, does the app try to increase knowledge? To develop a skill? To change behavior?	Classification: Program description
Quality of content	Section D: Q13 Accuracy of app description (in app store): Does app contain what is described?" Section D: Q15 Quality of information: Is app content correct, well written, and relevant to the goal/topic of the app?	Q13: Will the activities within the app help the user to increase knowledge? the user to change behavior? the user to develop a skill?	Content: QA Evidence-Based Content. Is the information provided accurate? Are there evidence-based techniques relevant for achieving the desired clinical aim of the program? QB Quality of Information Provision. - Is the information provided in a clear and appropriate way for the target audience? Content: QC Complete and Concise. Is there sufficient information throughout the program without any omissions, over-explanations, or irrelevant data? Content: QD Clarity about the Program's Purpose. Is there sufficient and accurate information about the target audience, the clinical aim (e.g., potential outcomes), and appropriate ways to utilize the program (e.g., adjunct, standalone)?

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>Concerning the possibility of behavior change, knowledge and skill development</b>			
To increase knowledge	Section F: Q2 Knowledge: This app is likely to increase knowledge/understanding of [insert target health behaviour]	Q12a: Do you think the app will increase the user's knowledge? Q15 a: How well does the app provide information?	Therapeutic persuiveness QG Expectations and Relevance. Does the program convincingly advocate for intervention's relevance, and explain the intervention framework and the general expectations of the user?
To develop a skill	Section F: Q3 Attitudes: This app is likely to change attitudes toward improving [insert target health behaviour] + Q5 Help seeking: Use of this app is likely to encourage further help seeking for [insert target health behaviour] (if it's required)	Q12b: Do you think the app will lead to the development of a skill?	Therapeutic persuiveness QA Call to Action. Does the EHP saliently set up measurable and relevant therapeutic activities and inspire/encourage users to complete them?
Possibility to change behavior	Section F: Q4 Intention to change: This app is likely to increase intentions/motivation to address [insert target health behaviour] Q6 Behaviour change: Use of this app is likely increase/decrease [insert target health behaviour] Section F: Q1 Awareness: This app is likely to increase awareness of the importance of addressing [insert target health behaviour]	Q12c: Do you think the app will lead to behavior change? Q14 c: Will you do something differently after using this app? Q14 d: Will you try to do something new after using this app?	General subjective evaluation of program's potential B- Right mix of ability and motivation
<b>Therapeutic alliance</b>			
Basic acceptance and support	x	x	A- Does the EHP make an effort to show that it understands and empathizes with the user, genuinely cares for the user and relates to the user in a positive fashion?
Positive therapeutic expectations	x	x	B- Does the EHP encourage users to expect beneficial outcomes from utilizing the program and to rely upon it in the medical context?
Relatability	x	x	C- Does the EHP offer a good representation of a human factor that is easily relatable within the therapeutic context/process?
Therapeutic Activities Completion	x	x	Therapeutic persuiveness QB Load Reduction of Activities. Are the therapeutic activities that users are required to complete sufficiently simple? Do the features of the EHP make it as easy as possible for users to complete the activities?
Therapeutic rationale for activities	x	x	Therapeutic persuiveness QC Therapeutic Rationale and Pathway. Is the therapeutic pathway clear? Is it clear how working through each action item provided by the EHP should lead to the desired therapeutic outcome(s)?

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>App functionality</b>			
App community	AC: Allows sharing, app community	Q14a: Would your friends use this app?	x
Will you recommend this app?	Section E: Q20 Would you recommend this app to people who might benefit from it?	x	x
Reward process	x	x	Therapeutic persuiveness QD Rewards. Does the technology recognize desirable achievements and provide appropriate recognition?
Feedback provided	Section F: Q4 Interactivity: Does it allow user input, provide feedback, contain prompts (reminders, sharing options, notifications, etc.)? Note: these functions need to be customisable and not overwhelming in order to be perfect.	Q15 b: How well does the app provide feedback on progress? Q15 c: How well does the app provide timely feedback whenever needed? Q16: Is feedback provided when the user participates in an activity in the app?	Therapeutic persuiveness QE Real Data-Driven / Adaptive Content. Is the program content influenced by the real user's state and/or achievements? Examples: Content becomes available when the user is ready (i.e., has made appropriate progress); program content changes based on the user's real behavior/success/failures. Therapeutic persuiveness QF Ongoing Feedback. Does the program provide appropriate ongoing feedback on the user's state?
Speed of loading the app	Section B Q6 Performance: How accurately/fast do the app features (functions) and components (buttons/menus) work?	Q17 a: Speed of loading app	Usability: QB Learnability. How easy is it to learn how to use the EHP at first? Is it self-explanatory?
Tracability of the user's steps	x	Q17 b: The user's ability to retrace their steps if they need to	x
Function of any animations	Section B Q9 Gestural design: Are interactions (taps/swipes/pinches/scrolls) consistent and intuitive across all components/screens?	Q17 d: Function of any animations (quick & functional - slow & fragmented)	x
Ease of use / navigation	Section B Q8 Navigation: Is moving between screens logical/accurate/appropriate/uninterrupted; are all necessary screen links present? Section B Q7 Ease of use: How easy is it to learn how to use the app; how clear are the menu labels/icons and instructions?	Q17 c: Transitions from page to page Q17 f: Ease to navigation to the app's various features	Usability QA Navigation. Is it easy/natural/frictionless to navigate through the EHP? Usability: QC Ease of Use. How easy is it to use the EHP? Does the operator need to exert only the least possible effort to activate the desired features?
Provide all necessary settings – customization	Section A: Q3 Customisation: Does it provide/retain all necessary settings/preferences for apps features (e.g., sound, content, notifications, etc.)?	x	User engagement: QC Not irritating: Does the program avoid irritation in the user's experience (e.g., by controlling notifications/alerts/sounds or avoiding irritating colors/fonts/sounds/expressions)?

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>Concerning the aesthetics</b>			
Arrangements and size of the buttons appropriate	Section C Q10 Layout: Is arrangement and size of buttons/icons/menus/content on the screen appropriate or zoomable if needed?	×	Visual design QC Size. Are the sizes of fonts/buttons/menus appropriate (for the target audience)? Can the size be changed if needed?
Quality and relevant resolution of graphics	Section C Q11 Graphics: How high is the quality/resolution of graphics used for buttons/icons/menus/content? Section D Q17 Visual information: Is visual explanation of concepts – through charts/graphs/images/videos, etc clear, logical, correct?	×	Visual design QB Layout. Does the EHP appear well-organized? Relate to: structure (e.g., pattern, consistency); how well it displays (only necessary) elements on screen; and whether important information is clear and stands out.
Look app	Section C Q12 Visual appeal: How good does the app look? Section D: Q17 (Visual informations: charts, graphs, videos,..)	Q17 e: Design of menus and icons	Visual design QA Aesthetics. Is the visual design of the program attractive and appealing to its target audience? Does the program have a harmonious look and feel (including colors and fonts)?

	Mobile Application Rating Scale (MARS)	App Quality Eval (AQEL)	ENLIGHT
<b>Concerning the engagement</b>			
You intend to use the app in the future	Section E: Q21 How many times do you think you would use this app in the next 12 months if it was relevant to you?	Q14 b: Do you intend to use this app in the future?	x
Entertaining to use	Section A: Q1 Entertainment: Is the app fun/entertaining to use? Does it use any strategies to increase engagement through entertainment (e.g., through gamification)? Section A: Q2 Interest: Is the app interesting to use? Does it use any strategies to increase engagement by presenting its content in an interesting way?	x	User engagement QA Content Presentation. Is the content presented in an engaging/interesting way (e.g., contains the right mix of video/audio/text/graphics)? User engagement QE Captivating. Does utilizing the EHP pique the user's curiosity and interest (i.e., attract users to use it as needed)?
Provide customisable input, reminders, ... - interactivity	Section A: Q4 Interactivity: Does it allow user input, provide feedback, contain prompts (reminders, sharing options, notifications, etc.)? Note: these functions need to be customisable and not overwhelming in order to be perfect.	x	User engagement: QB Interactive: Does the EHP include high-quality interactive features (which enable user input and reaction)?
Appropriateness of the content considering the target audience	Section A: Q5 Target group: Is the app content (visual information, language, design) appropriate for your target audience?	Q20: When considering people seeking for a medical condition: is the app appropriate? Does the app cover the topic comprehensively? Does the app cover the medical condition as well as including related topics? IS the level of detail provided adequate for this population's educational needs? Q14: When considering people with specific nutrition concerns ... Q42: When considering people who are shopping for food ... Q43: When considering people seeking recipes/meal ideas ... Q44: When considering people seeking guidance for restaurant eating... Q45: When considering people seeking weight loss support ... Q46: When considering people seeking nutrition education ... Q47: Considering the "other" target audience ...	User engagement: QD Targeted/Tailored/Personalized: Are the features tailored to the usage context of the target group? General subjective evaluation of program's potential: A - Appropriate features to meet the clinical aim
Intention to pay for the app	Section E: Q22 Would you pay for this app?	x	x
<b>Privacy</b>			
Privacy explanation checklist	x	x	Privacy explanation Checklist
Basic security checklist	x	x	Basic Security Checklist (p21)



## BIBLIOGRAPHIE

1. Insee. Bilan démographique 2021 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136>
2. Dessiner la santé publique de demain [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/284241.pdf>
3. OMS. Santé et droits de l'homme [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/human-rights-and-health>
4. Digital Report 2021: les dernières données de notre état des lieux du digital dans le monde. [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://wearesocial.com/fr/blog/2021/01/digital-report-2021-les-dernieres-donnees-de-notre-etat-des-lieux-du-digital-dans-le-monde/>
5. Data.ai. Prévisions 2017-2022 pour l'app économie : 6 milliards de terminaux, 157 milliards de \$ de dépenses & plus encore [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.data.ai/fr/insights/market-data/app-annie-2017-2022-forecast/>
6. OMS. Maladies chroniques [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/fr/](https://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/)
7. Bernell S, Howard SW. Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front Public Health*. 2 août 2016;4:159.
8. CDC. About Chronic Diseases [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm>
9. Agrinier N, Rat AC. Quelles définitions pour la maladie chronique ? *ADSP*. 2010; 72: 12-14.
10. Perrin EC, Newacheck P, Pless IB, Drotar D, Gortmaker SL, Leventhal J, et al. Issues involved in the definition and classification of chronic health conditions. *Pediatrics*. avr 1993;91(4):787-93.
11. Orueta JF, Nuño-Solinis R, Mateos M, Vergara I, Grandes G, Esnaola S. Monitoring the prevalence of chronic conditions: which data should we use? *BMC Health Serv Res*. 22 oct 2012;12:365.
12. Chronic Illness [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: [https://books.google.com/books/about/Chronic\\_Illness.html?hl=fr&id=NMcb5PeHXbcC](https://books.google.com/books/about/Chronic_Illness.html?hl=fr&id=NMcb5PeHXbcC)
13. OMS. Maladies non transmissibles [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/noncommunicable-diseases>
14. WHO. Non communicables diseases - Country profiles 2018 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350461>
15. WHO. Noncommunicable diseases: Mortality [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>
16. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 22 déc 2020;76(25):2982-3021.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
18. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. juin 2020;8(6):585-96.
19. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):14790.
20. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 2019;157:107843.
21. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):12-85.
22. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. nov 2021;157:308-47.
23. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. juin 2020;8(6):585-96.
24. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. mars 2019;62(3):408-17.
25. Goodall R, Alazawi A, Hughes W, Bravis V, Saliccioli JD, Marshall DC, et al. Trends in type 2 diabetes mellitus disease burden in European Union countries between 1990 and 2019. *Sci Rep*. 28 juill 2021;11(1):15356.
26. L'Assurance Maladie. Rapports annuels de propositions 2021 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/etudes-publications/assurance-maladie/rapport-propositions-assurance-maladie-charges-produits>
27. L'Assurance Maladie. Les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2021-rapport-propositions-pour-2022-charges-produits>
28. E.cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
29. SPLF. Etats généraux de la santé respiratoire - 8 décembre 2021 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/12/Restitution-de-la-plateforme-citoyenne-EGSR-V2811-1.pdf>:15.
30. Etats généraux de la santé respiratoire. Restitution de la consultation citoyenne [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/223399527-Restitution-de-la-consultation-citoyenne.html>
31. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert JP, Touboul C, et al. Self-reported asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. *Respir Med Res*. nov 2021;80:100864.
32. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014-2016. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2020;165:108252.
33. Phyto AZZ, Freak-Poli R, Craig H, Gasevic D, Stocks NP, Gonzalez-Chica DA, et al. Quality of life and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 6 nov 2020;20(1):1596.
34. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. sept 2011;10(4):430-9.

35. Thompson DM, Booth L, Moore D, Mathers J. Peer support for people with chronic conditions: a systematic review of reviews. *BMC Health Serv Res.* 31 mars 2022;22(1):427.
36. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 10 nov 2018;392(10159):1859-922.
37. GBD Compare. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2014 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>
38. Jowsey T, Yen L, W PM. Time spent on health related activities associated with chronic illness: a scoping literature review. *BMC Public Health.* 3 déc 2012;12:1044.
39. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA.* 12 mars 2014;311(10):1052-60.
40. Courtin E, Jemai N, Mossialos E. Mapping support policies for informal carers across the European Union. *Health Policy.* oct 2014;118(1):84-94.
41. Fujisawa R, Colombo F. Soins de longue durée: l'accroissement de la demande de travailleurs du secteur 2009 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-long-term-care-workforce-overview-and-strategies-to-adapt-supply-to-a-growing-demand\\_225350638472](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-long-term-care-workforce-overview-and-strategies-to-adapt-supply-to-a-growing-demand_225350638472)
42. Lorig KR, Ritter P, Stewart AL, Sobel DS, Brown BW, Bandura A, et al. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes. *Med Care.* nov 2001;39(11):1217-23.
43. Wilson PM, Kendall S, Brooks F. The Expert Patients Programme: a paradox of patient empowerment and medical dominance. *Health Soc Care Community.* sept 2007;15(5):426-38.
44. Wingate L, Graffy J, Holman D, Simmons D. Can peer support be cost saving? An economic evaluation of RAPSID: a randomized controlled trial of peer support in diabetes compared to usual care alone in East of England communities. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000328.
45. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé: CIF. Genève; 2001. 304 p.
46. Rochedy A. Les porteurs de stigmates. Entre expériences intimes, contraintes institutionnelles et expressions collectives. *Sociologie* [Internet]. 17 déc 2015 [cité 2 juin 2022]; Disponible sur: <https://journals.openedition.org/sociologie/2701?lang=en>
47. Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (Anact). Travailler avec une maladie chronique évolutive [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.anact.fr/travailler-avec-une-maladie-chronique-evolutive>
48. Mezza J. Rupture et réorganisation du projet professionnel en référence à l'activité: le cas des personnes malades chroniques. L'orientation scolaire et professionnelle [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/osp/5369>
49. McPhail SM. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2016;9:143-56.
50. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 7 juill 2012;380(9836):37-43.
51. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ.* 3 sept 2012;345:e5205.
52. Daugaard C, Neergaard MA, Vestergaard AHS, Nielsen MK, Johnsen SP. Socioeconomic inequality in drug reimbursement during end-of-life care: a nationwide study. *J Epidemiol Community Health.* mai 2019;73(5):435-442.
53. Steiner CA, Friedman B. Hospital utilization, costs, and mortality for adults with multiple chronic conditions, Nationwide Inpatient Sample, 2009. *Prev Chronic Dis.* 25 avr 2013;10:E62.
54. NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target. *Lancet.* 22 sep 2018;392(10152):1072-1088.
55. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 11 nov 2002;162(20):2269-76.
56. Skinner HG, Coffey R, Jones J, Heslin KC, Moy E. The effects of multiple chronic conditions on hospitalization costs and utilization for ambulatory care sensitive conditions in the United States: a nationally representative cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 1 mars 2016;16:77.
57. Trogdon JG, Murphy LB, Khavjou OA, Li R, Maylahn CM, Tangka FK, et al. Costs of Chronic Diseases at the State Level: The Chronic Disease Cost Calculator. *Prev Chronic Dis.* 3 sept 2015;12:E140.
58. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2018 | [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2017-resultats-des-comptes-de-la-sante>
59. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Des restes à charge après assurance maladie obligatoire comparables entre patients âgés avec et sans affection de longue durée, malgré des dépenses de santé 3 fois supérieures [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/des-restes-charge-apres-assurance-maladie-obligatoire-comparables>
60. L'Assurance Maladie. Dépenses remboursées affectées à chaque pathologie en 2019 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-depenses-remboursees-par-pathologie-2019>
61. Ngaruiya C, Bernstein R, Leff R, Wallace L, Agrawal P, Selvam A, Hersey D, Hayward A. Systematic review on chronic non-communicable disease in disaster settings. *BMC Public Health.* 21 jun 2022;22(1):1234.
62. WHO. Preventing noncommunicable diseases [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/preventing-noncommunicable-diseases>
63. Adams ML, Grandpre J, Katz DL, Shenson D. The impact of key modifiable risk factors on leading chronic conditions. *Prev Med.* mars 2019;120:113-8.
64. OMS. Aide-mémoire consacrés aux inégalités en matière de santé environnementale en Europe [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/environment-and-health/pages/news/news/2022/2/who-launches-fact-sheet-series-on-environmental-health-inequalities-in-europe>
65. SpringerLink. La santé environnementale en France [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12611-017-0421-4>
66. WHO. Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalán CF, Bos R, Neira MP. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks 2016 [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204585>
67. Santé publique France. Air: Pollution atmosphérique [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air>

68. Légifrance. Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (1). 96-1236 déc 30, 1996 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT00000381337/>
69. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020;8:14.
70. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest*. févr 2019;155(2):417-26.
71. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, WHF Air Pollution Expert Group. Taking a Stand Against Air Pollution-The Impact on Cardiovascular Disease: A Joint Opinion from the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 6 avr 2021;77(13):1684-8.
72. Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med*. juill 2005;62(7):453-60.
73. Chen H, Liu X, Gao X, Lv Y, Zhou L, Shi J, et al. Epidemiological evidence relating risk factors to chronic obstructive pulmonary disease in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261692.
74. Renzi M, Scortichini M, Forastiere F, De' Donato F, Michelozzi P, Davoli M, et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ*. 10 févr 2022;807(Pt 3):151034.
75. OMS. 7 millions de décès prématurés sont liés à la pollution de l'air chaque année [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/25-03-2014-7-million-premature-deaths-annually-linked-to-air-pollution>
76. OMS. Des milliards de personnes respirent toujours un air pollué : nouvelles données de l'OMS [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2022-billions-of-people-still-breathe-unhealthy-air-new-who-data>
77. OMS. La pollution atmosphérique une des premières causes environnementales de décès par cancer, selon le CIRC [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr221\\_F.pdf](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr221_F.pdf)
78. Institut Pasteur de Lille. Pollution de l'air et santé : quels liens et quels effets ? [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/actualites/dossiers/pollution-atmospherique-sante/>
79. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 9 déc 1993;329(24):1753-9.
80. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 6 mars 2002;287(9):1132-41.
81. Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 6 juin 2012;104(11):869-83.
82. Garshick E, Laden F, Hart JE, Rosner B, Davis ME, Eisen EA, et al. Lung cancer and vehicle exhaust in trucking industry workers. *Environ Health Perspect*. oct 2008;116(10):1327-32.
83. Laden F, Hart JE, Eschenroeder A, Smith TJ, Garshick E. Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of U.S. railroad workers and lung cancer. *Cancer Causes Control*. sept 2006;17(7):911-9.
84. Guo J, Kauppinen T, Kyrrönen P, Heikkilä P, Lindbohm ML, Pukkala E. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer*. 20 août 2004;111(2):286-92.
85. Kogevinas M, t Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. déc 2003;14(10):907-14.
86. Sjødahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Airborne exposures and risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 1 mai 2007;120(9):2013-8.
87. Ji J, Granström C, Hemminki K. Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden. *World J Urol*. sept 2005;23(4):271-8.
88. Qualité de l'air ambiant et santé [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
89. Zhang S, Mwiberi S, Pickford R, Breitner S, Huth C, Koenig W, et al. Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity: results from the KORA cohort study. *Lancet Planet Health*. janv 2021;5(1):e39-49.
90. Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Fine-particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-experimental Study. *Epidemiology*. nov 2016;27(6):769-78.
91. SPF. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans neuf villes françaises - Résultats du projet Aphekom [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/181996/2305612>
92. Habeeb E, Aldosari S, Saghir SA, Cheema M, Momenah T, Husain K, et al. Role of environmental toxicants in the development of hypertensive and cardiovascular diseases. *Toxicol Rep*. 2022;9:521-33.
93. Mirzaei A, Rashedi S, Akbari MR, Khatami F, Aghamir SMK. Combined anticancer effects of simvastatin and arsenic trioxide on prostate cancer cell lines via downregulation of the VEGF and OPN isoforms genes. *J Cell Mol Med*. mai 2022;26(9):2728-40.
94. Núñez O, Fernández-Navarro P, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, Locutura JF, López-Abente G. Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain. *Environ Sci Pollut Res Int*. sept 2016;23(17):17664-75.
95. Chowdhury R, Ramond A, O'Keefe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 29 août 2018;362:k3310.
96. Raissy M, Ansari M, Chaleshtori RS, Mahdavi V, Hadian Z, Lorenzo JM, et al. A systematic review of the concentration of potentially toxic elements in fish from the Persian Gulf: A health risk assessment study. *Food Chem Toxicol*. mai 2022;163:112968.
97. Frumkin H, Haines A. Global Environmental Change and Noncommunicable Disease Risks. *Annu Rev Public Health*. 1 avr 2019;40:261-82.
98. Santé Publique rance - Sols [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/sols>
99. Yang AM, Lo K, Zheng TZ, Yang JL, Bai YN, Feng YQ, et al. Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. *Chronic Dis Transl Med*. déc 2020;6(4):251-9.
100. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy Metals, Cardiovascular Disease, and the Unexpected Benefits of Chelation Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 24 mai 2016;67(20):2411-8.
101. Nigra AE, Ruiz-Hernandez A, Redon J, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M. Environmental Metals and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review Beyond Lead and Cadmium. *Curr Environ Health Rep*. déc 2016;3(4):416-33.
102. Sun Y, Liu B, Rong S, Zhang J, Du Y, Xu G, et al. Association of Seafood Consumption and Mercury Exposure With Cardiovascular and All-Cause Mortality Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 1 nov 2021;4(11):e21136367.

103. Fawell J, Nieuwenhuijsen MJ. Contaminants in drinking water: Environmental pollution and health. *British Medical Bulletin*. 1 déc 2003;68(1):199-208.
104. van Gerwen M, Alerte E, Alsen M, Little C, Sinclair C, Genden E. The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. janv 2022;69:126900.
105. Fei X, Lou Z, Christakos G, Ren Z, Liu Q, Lv X. The association between heavy metal soil pollution and stomach cancer: a case study in Hangzhou City, China. *Environ Geochem Health*. déc 2018;40(6):2481-90.
106. Mohajer R, Salehi MH, Mohammadi J, Emami MH, Azarm T. The status of lead and cadmium in soils of high prevalence gastrointestinal cancer region of Isfahan. *J Res Med Sci*. mars 2013;18(3):210-4.
107. Tarhonska K, Lesicka M, Janasik B, Roszak J, Reszka E, Braun M, et al. Cadmium and breast cancer - Current state and research gaps in the underlying mechanisms. *Toxicol Lett*. 15 mai 2022;361:29-42.
108. Holy CE, Zhang S, Perkins LE, Hasgall P, Katz LB, Brown JR, et al. Site-specific cancer risk following cobalt exposure via orthopedic implants or in occupational settings: A systematic review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol*. mars 2022;129:105096.
109. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. *Gastrointestinal Physiology and Function*. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:1-16.
110. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*. 23 avr 2020;12(4):E1185.
111. Goines L, Hagler L. Noise pollution: a modern plague. *South Med J*. mars 2007;100(3):287-94.
112. Slabbekoorn H. Noise pollution. *Curr Biol*. 7 oct 2019;29(19):R957-60.
113. Theakston F, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. *Burden of disease from environmental noise: quantification of healthy life years lost in Europe*. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2011. 106 p.
114. European Environment Agency *Environmental noise in Europe 2020* [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/publications/environmental-noise-in-europe>
115. Münzel T, Sørensen M, Schmidt F, Schmidt E, Steven S, Kröller-Schön S, et al. The Adverse Effects of Environmental Noise Exposure on Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *Antioxid Redox Signal*. 20 mars 2018;28(9):873-908.
116. Münzel T, Sørensen M. Noise Pollution and Arterial Hypertension. *Eur Cardiol*. août 2017;12(1):26-9.
117. Brahem A, Riahi S, Chouchane A, Kacem I, Maalel OE, Maoua M, et al. [Impact of occupational noise in the development of arterial hypertension: A survey carried out in a company of electricity production]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. juin 2019;68(3):168-74.
118. Andersen ZJ, Jørgensen JT, Elsborg L, Lophaven SN, Backalarz C, Laursen JE, et al. Long-term exposure to road traffic noise and incidence of breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 5 oct 2018;20(1):119.
119. Sørensen M, Poulsen AH, Kroman N, Hvidtfeldt UA, Thacher JD, Roswall N, et al. Road and railway noise and risk for breast cancer: A nationwide study covering Denmark. *Environ Res*. avr 2021;195:110739.
120. Clark C, Crumpler C, Notley AH. Evidence for Environmental Noise Effects on Health for the United Kingdom Policy Context: A Systematic Review of the Effects of Environmental Noise on Mental Health, Wellbeing, Quality of Life, Cancer, Dementia, Birth, Reproductive Outcomes, and Cognition. *Int J Environ Res Public Health*. 7 janv 2020;17(2):E393.
121. Schmidt FP, Basner M, Kröger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J*. déc 2013;34(45):3508-3514a.
122. Roswall N, Eriksen KT, Hjortebjerg D, Jensen SS, Overvad K, Tjønneland A, et al. Residential Exposure to Road and Railway Noise and Risk of Prostate Cancer: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135407.
123. Roswall N, Raaschou-Nielsen O, Kettel M, Overvad K, Halkjær J, Sørensen M. Modeled traffic noise at the residence and colorectal cancer incidence: a cohort study. *Cancer Causes Control*. juillet 2017;28(7):745-53.
124. Hegewald J, Schubert M, Wagner M, Drøge P, Prote U, Swart E, et al. Breast cancer and exposure to aircraft, road, and railway-noise: a case-control study based on health insurance records. *Scand J Work Environ Health*. 1 nov 2017;43(6):509-18.
125. Pedersen M, Halldorsson TI, Kettel M, Grandström C, Raaschou-Nielsen O, Jensen SS, et al. Associations between ambient air pollution and noise from road traffic with blood pressure and insulin resistance in children from Denmark. *Environ Epidemiol*. oct 2019;3(5):e069.
126. Carpenter DO. Human disease resulting from exposure to electromagnetic fields. *Rev Environ Health*. 2013;28(4):159-72.
127. Del Fiore P, Russo I, Dal Monico A, Tartaglia J, Ferrazzi B, Mazza M, et al. Altitude Effect on Cutaneous Melanoma Epidemiology in the Veneto Region (Northern Italy): A Pilot Study. *Life (Basel)*. 17 mai 2022;12(5):745.
128. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. *Biol Reprod*. 1 sept 2019;101(3):635-44.
129. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 8 oct 2016;388(10053):1659-724.
130. Singleton CR, Li Y, Odoms-Young A, Zenk SN, Powell LM. Change in Food and Beverage Availability and Marketing Following the Introduction of a Healthy Food Financing Initiative-Supported Supermarket. *Am J Health Promot*. mai 2019;33(4):525-33.
131. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 11 mai 2019;393(10184):1958-72.
132. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. juillet 2015;33(7):673-89.
133. WHO. *Global nutrition policy review 2016-2017: country progress in creating enabling policy environments for promoting healthy diets and nutrition* [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241514873>
134. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2019;16(1):35-56.
135. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 5 sept 2013;369(10):954-64.
136. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):30-9.
137. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. août 2019;1450(1):15-31.
138. Locke A, Schneiderhan J, Zick SM. Diets for Health: Goals and Guidelines. *Am Fam Physician*. 1 juin 2018;97(11):721-8.
139. Duangthip D, Chu CH. Challenges in Oral Hygiene and Oral Health Policy. *Front Oral Health*. 2020;1:575428.
140. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*. oct 2019;7(10):424.
141. Gare J, Kanoute A, Meda N, Viennot S, Bourgeois D, Carrouel F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 5 juillet 2021;18(13):7194.
142. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. juin 2017;11(2):72-80.

143. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*. 7 avr 2019;40(14):1138-45.
144. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlor R, Basyal B, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 8 juin 2020;22(7):28.
145. Orlandi M, Graziani F, D'Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol 2000*. juin 2020;83(1):107-24.
146. Liu J, Jiang Y, Mao J, Gu B, Liu H, Fang B. High levels of glucose induces a dose-dependent apoptosis in human periodontal ligament fibroblasts by activating caspase-3 signaling pathway. *Appl Biochem Biotechnol*. juill 2013;170(6):1458-71.
147. Komlós G, Csurgay K, Horváth F, Pelyhe L, Németh Z. Periodontitis as a risk for oral cancer: a case-control study. *BMC Oral Health*. 15 déc 2021;21(1):640.
148. Yano Y, Abnet CC, Poustchi H, Roshandel G, Pourshams A, Islami F, et al. Oral Health and Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in a Large Prospective Study from a High-risk Region: Golestan Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. juill 2021;14(7):709-18.
149. Chung M, York BR, Michaud DS. Oral Health and Cancer. *Curr Oral Health Rep*. juin 2019;6(2):130-7.
150. Ahrens W, Pohlabein H, Foraita R, Nelis M, Lagiou P, Lagiou A, et al. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol*. juin 2014;50(6):616-25.
151. Gagnaire A, Nadel B, Raoult D, Neefjes J, Gorvel JP. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer. *Nat Rev Microbiol*. févr 2017;15(2):109-28.
152. Gaeckle NT, Pragman AA, Pendleton KM, Baldomero AK, Criner GJ. The Oral-Lung Axis: The Impact of Oral Health on Lung Health. *Respiratory Care*. 1 août 2020;65(8):1211-20.
153. Manger D, Walshaw M, Fitzgerald R, Doughy J, Wanyonyi KL, White S, et al. Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease. *Br Dent J*. 7 avr 2017;222(7):527-33.
154. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2017;140(1):63-75.
155. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. févr 2018;45(2):138-49.
156. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. juin 2020;83(1):59-65.
157. Singh B, Gandhi N, Grover D. Diabetes and Periodontal Disease: A Two-Way Relationship. *Jour of Pearl*. 2017;8(2):1.
158. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 11 juill 2020;20(1):204.
159. Romano F, Perotto S, Mohamed SEO, Bernardi S, Giraudi M, Caropreso P, et al. Bidirectional Association between Metabolic Control in Type-2 Diabetes Mellitus and Periodontitis Inflammatory Burden: A Cross-Sectional Study in an Italian Population. *J Clin Med*. 20 avr 2021;10(8):1787.
160. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 1 juill 2021;11(1):13686.
161. Al-Obaida MI, Al-Nakhli AKM, Arif IA, Faden A, Al-Otaibi S, Al-Eid B, et al. Molecular identification and diversity analysis of dental bacteria in diabetic and non-diabetic females from Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. janv 2020;27(1):358-62.
162. Akherati M, Shafaei E, Salehiniya H, Abbaszadeh H. Comparison of the frequency of periodontal pathogenic species of diabetics and non-diabetics and its relation to periodontitis severity, glycemic control and body mass index. *Clin Exp Dent Res*. déc 2021;7(6):1080-8.
163. Kocher J, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. oct 2018;78(1):59-97.
164. Richter P, Pechacek T, Swahn M, Wagman V. Reducing levels of toxic chemicals in cigarette smoke: a new Healthy People 2010 objective. *Public Health Rep*. févr 2008;123(1):30-8.
165. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med*. 2004;36(1):33-40.
166. Goodchild M, Nargis N, Tursan d'Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control*. janv 2018;27(1):58-64.
167. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract*. 2003;12 Suppl 1:22-32.
168. Muthukrishnan A, Warnakulasuriya S. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J Med Res*. juill 2018;148(1):35-40.
169. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med*. août 2020;117(4):375-9.
170. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*. 25 sept 2019;83(10):1980-5.
171. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med*. 3 juill 2019;17(1):128.
172. Soumagne T, Guillien A, Roche N, Annesi-Maesano I, Andujar P, Laurent L, et al. In Patients with Mild-to-Moderate COPD, Tobacco Smoking, and Not COPD, Is Associated with a Higher Risk of Cardiovascular Comorbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1545-55.
173. Bonaldi C, Pasquereau A, Hill C, Thomas D, Moutengou E, Thanh VN, et al. Hospitalizations for cardiovascular diseases attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur J Prev Cardiol*. 13 oct 2021;28(12):1327-33.
174. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2020;148:102895.
175. Gao X, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. Tobacco smoking and methylation of genes related to lung cancer development. *Oncotarget*. 13 sept 2016;7(37):59017-28.
176. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 30 déc 2019;17(1):E258.
177. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. août 2004;45 Suppl 2:S3-9.
178. Riviere P, Kumar A, Luterstein E, Vitzthum LK, Nalawade V, Sarkar RR, et al. Tobacco smoking and death from prostate cancer in US veterans. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. juin 2020;23(2):252-9.
179. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. mars 2018;27(2):124-33.
180. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. avr 2017;26(4):444-57.
181. Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 26 févr 2018;19(2):319-24.

182. NCBI. Prevention and Promotion on Cancer. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention 2010 [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53010/>
183. Lee HJ, Je DI, Won SJ, Paik DI, Bae KH. Association between vitamin D deficiency and periodontal status in current smokers. *Community Dent Oral Epidemiol.* oct 2015;43(5):471-8.
184. Cho A, Chang Y, Ahn J, Shin H, Ryu S. Cigarette smoking and thyroid cancer risk: a cohort study. *Br J Cancer.* août 2018;119(5):638-45.
185. Rahman ST, Pandeya N, Neale RE, McLeod DSA, Baade PD, Youl PH, et al. Tobacco smoking and risk of thyroid cancer according to BRAFV600E mutational subtypes. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2021;95(6):891-900.
186. Peiffer G, Underner M, Perriot J. [The respiratory effects of smoking]. *Rev Pneumol Clin.* juin 2018;74(3):133-44.
187. Szyfter K, Napierala M, Florek E, Braakhuis BJM, Takes RP, Rodrigo JP, et al. Molecular and health effects in the upper respiratory tract associated with tobacco smoking other than cigarettes. *Int J Cancer.* 1 juin 2019;144(11):2635-43.
188. Laverty AA, Millett C. A respiratory pandemic should focus the mind on tobacco control. *Thorax.* janv 2022;77(1):7-8.
189. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. [Tobacco smoke and risk of bacterial infection]. *Rev Mal Respir.* juin 2004;21(3 Pt 1):539-47.
190. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2004;169(8):903-9.
191. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 12 déc 2007;298(22):2654-64.
192. InterAct Consortium, Spijkerman AMW, van der A DL, Nilsson PM, Ardanaz E, Gavrila D, et al. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations. *Diabetes Care.* déc 2014;37(12):3164-71.
193. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* avr 2011;34(4):892-7.
194. Thiri6n-Romero I, P6rez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Guti6rrez I. Respiratory impact of electronic cigarette and "low risk" tobacco. *Rev Invest Clin.* 2019;71(1):17-27.
195. Nicholson T, Scott A, Newton Ede M, Jones SW. The impact of E-cigarette vaping and vapour constituents on bone health. *J Inflamm (Lond).* 5 mai 2021;18(1):16.
196. Jankowski M, Brozek G, Lawson J, Skoczyński S, Zejda JE. E-smoking: Emerging public health problem? *Int J Occup Med Environ Health.* 8 mai 2017;30(3):329-44.
197. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res.* mars 1979;20(3):289-315.
198. OMS. Alcohol [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
199. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol.* oct 2020;26(4):736-41.
200. SPF. Pour votre sant6, l'alcool c'est maximum 2 verres par jour et pas tous les jours. [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/pour-votre-sante-l-alcool-c-est-maximum-2-verres-par-jour-et-pas-tous-les-jours>
201. O'Neill D, Britton A, Brunner EJ, Bell S. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association With Arterial Aging: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 20 f6vr 2017;6(2):e005288.
202. Ronsley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 22 f6vr 2011;342:d671.
203. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc.* mars 2014;89(3):382-93.
204. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res.* 2013;35(1):25-35.
205. Rungay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients.* 11 sept 2021;13(9):3173.
206. Seitz MW. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2019 [cité 1 juill 2020];16. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/pccd/issues/2019/18\\_0641.htm](https://www.cdc.gov/pccd/issues/2019/18_0641.htm)
207. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* f6vr 2006;7(2):149-56.
208. IARC. Latest global data on cancer burden and alcohol consumption [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/featured-news/latest-global-data-on-cancer-burden-and-alcohol-consumption/>
209. Nagykalnai T, Landherr L. [Alcohol and breast cancer. A short survey]. *Magy Onkol.* 23 mars 2018;62(1):68-71.
210. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, Meng X, Ioannidis JPA. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annu Rev Nutr.* 21 août 2017;37:293-320.
211. Garc6a-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit.* août 2016;30(4):311-7.
212. Yeligar SM, Chen MM, Kovacs EJ, Sisson JH, Burnham EL, Brown LAS. Alcohol and lung injury and immunity. *Alcohol.* sept 2016;55:51-9.
213. Yeligar SM, Mehta AJ, Harris FL, Brown LAS, Hart CM. Pioglitazone Reverses Alcohol-Induced Alveolar Macrophage Phagocytic Dysfunction. *J Immunol.* 15 juill 2021;207(2):483-92.
214. Afshar M, Poole JA, Cao G, Durazo R, Cooper RC, Kovacs EJ, et al. Exhaled Nitric Oxide Levels Among Adults With Excessive Alcohol Consumption. *Chest.* juill 2016;150(1):196-209.
215. Molina PE, Happel KI, Zhang P, Kolls JK, Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health.* 2010;33(1-2):97-108.
216. Downs CA, Trac D, Brewer EM, Brown LA, Helms MN. Chronic alcohol ingestion changes the landscape of the alveolar epithelium. *Biomed Res Int.* 2013;2013:470217.
217. Conzelmann M, Hoidis A, Bruckner T, Popp E, Koschny R. Aspiration risk in relation to Glasgow Coma Scale score and clinical parameters in patients with severe acute alcohol intoxication: a single-centre, retrospective study. *BMJ Open.* 1 oct 2021;11(10):e053619.
218. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. *Alcohol Res.* 2017;38(2):255-76.
219. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* nov 2009;32(11):2123-32.
220. Engler PA, Ramsey SE, Smith RJ. Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. *Acta Diabetol.* avr 2013;50(2):93-9.
221. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* nov 2009;32(11):2123-32.
222. Activit6 physique Pr6vention et traitement des maladies chroniques | vie-publique.fr [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/273585-activite-physique-prevention-et-traitement-des-maladies-chroniques>

223. West SL, Banks L, Schneiderman JE, Caterini JE, Stephens S, White G, et al. Physical activity for children with chronic disease; a narrative review and practical applications. *BMC Pediatr.* 8 janv 2019;19(1):12.
224. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, Wright J. Physical Activity and Healthy Aging. *Clin Geriatr Med.* nov 2020;36(4):671-83.
225. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol.* sept 2017;32(5):541-56.
226. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: Terjung R, éditeur. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012 [cité 18 mai 2020]. p. c110025. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c110025>
227. WHO. Physical activity [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
228. HAS. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement\\_de\\_la\\_prescription\\_de\\_therapeutiques\\_non\\_medicamenteuses\\_fiche\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_fiche_synthese.pdf)
229. Lanier JB, Bury DC, Richardson SW. Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention. *Am Fam Physician.* 1 juin 2016;93(11):919-24.
230. Jeong SW, Kim SH, Kang SH, Kim HJ, Yoon CH, Youn TJ, et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 14 nov 2019;40(43):3547-55.
231. Burtin C, Hebestreit H. Rehabilitation in patients with chronic respiratory disease other than chronic obstructive pulmonary disease: exercise and physical activity interventions in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration.* 2015;89(3):181-9.
232. Thangada ND, Patel KV, Peden B, Agusala V, Kozlitina J, Garg S, et al. Cross-Sectional Associations of Objectively Measured Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness With Cardiac Structure and Function: Findings From the Dallas Heart Study. *J Am Heart Assoc.* févr 2021;10(5):e015601.
233. Grant JK, Shah NP. The Impact of Physical Activity on Pericarditis. *Curr Cardiol Rep.* 27 août 2021;23(10):150.
234. Levy WC, Maichel BA, Steele NP, Leclerc KM, Stratton JR. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail.* déc 2004;6(7):917-26.
235. Jakovljevic DG. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Exp Gerontol.* août 2018;109:67-74.
236. Simon C, Lefai E. La sédentarité, un facteur de risque à part entière : de l'écologie à la preuve physiopathologique. *Annales d'Endocrinologie.* 1 oct 2014;75(5):251.
237. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands-Lincoln M, Going SB, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 11 juin 2013;61(23):2346-54.
238. Giada F, Biffi A, Agostoni P, Anedda A, Belardinelli R, Carlon R, et al. Exercise prescription for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: part I. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* mai 2008;9(5):529-44.
239. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 14 sept 2016;5(9):e002495.
240. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol.* oct 2012;2(4):2775-809.
241. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2019;51(6):1252-61.
242. IARC. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF\\_FR\\_report.pdf](https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf)
243. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, Fisher M, Chinlumprasert N, Stojanovska L, et al. Physical activity and breast cancer survivors: Importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. *Maturitas.* oct 2018;116:66-72.
244. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* mars 2021;15(3):790-800.
245. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol.* août 2016;29:77-89.
246. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol.* 10 déc 2016;34(35):4277-83.
247. Jm B, Ml K, Wy C, Ek W, Ch K, W L, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast Cancer Res Treat.* jan 2012;131(2):637-43.
248. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax.* mai 2007;62(5):403-10.
249. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* sept 2006;61(9):772-8.
250. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol.* 7 mars 2006;47(5):1049-57.
251. Jd van der B, Cd S, H B, Jh van der V, Pj W, Hh S, et al. Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study. *Diabetologia.* avr 2016;59(4):709-18.
252. Rossen J, Yngve A, Hagströmer M, Brismar K, Ainsworth BE, Iskull C, et al. Physical activity promotion in the primary care setting in pre- and type 2 diabetes - the Sophia step study, an RCT. *BMC Public Health.* 12 juill 2015;15:647.
253. Ruthsatz M, Candeias V. Non-communicable disease prevention, nutrition and aging. *Acta Biomed.* 11 mai 2020;91(2):379-388.
254. The Lancet Global Health. Getting to the heart of non-communicable diseases. *Lancet Glob Health.* Sep 2018;6(9):e933.
255. Adam CT. A descriptive definition of primary prevention. *J Prim Prev.* déc 1981;2(2):67-79.
256. Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_410178/fr/prevention](https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention)
257. WHO - Regional Office for the Eastern Mediterranean. -About. Health promotion and disease prevention through population-based interventions, including action to address social determinants and health inequity [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/about-who/public-health-functions/health-promotion-disease-prevention.html>
258. Riskcom - Facteurs biologiques et génétiques [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.riskcom.ca/framework/determinants/environnementfr.shtml>
259. SPF - Pollution atmosphérique : que peut-on faire pour réduire les risques ? [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/pollution-atmospherique-que-peut-on-faire-pour-reduire-les-risques>
260. Espina C, Porta M, Schüz J, Aguado IH, Percival RV, Dora C, et al. Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: a cross-sectorial policy framework. *Environ Health Perspect.* avr 2013;121(4):420-6.

261. Landrigan PJ, Fuller R, Hu H, Caravanos J, Cropper ML, Hanrahan D, et al. Pollution and Global Health – An Agenda for Prevention. *Environ Health Perspect.* août 2018;126(8):084501.
262. Directive (EU) 2016/2284 du Parlement européen et du Conseil du 14 décembre 2016 concernant la réduction des émissions nationales de certains polluants atmosphériques, modifiant la directive 2003/35/CE et abrogeant la directive 2001/81/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2016/2284/oj/fra>
263. Politiques publiques pour réduire la pollution de l'air | Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques-reduire-pollution-lair>
264. Biocarburants [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/biocarburants>
265. Ministères Écologie Énergie Territoires. Le vélo et la marche, des modes de déplacements vertueux et avantageux [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/velo-et-marche>
266. Changement climatique [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/climat/changement-climatique>
267. Ministères Écologie Énergie Territoires : pollution de l'air [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques/air>
268. Macintosh DL, Minegishi T, Kaufman M, Baker BJ, Allen JG, Levy JI, et al. The benefits of whole-house in-duct air cleaning in reducing exposures to fine particulate matter of outdoor origin: a modeling analysis. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* mars 2010;20(2):213-24.
269. Laumbach R, Meng Q, Kipen H. What can individuals do to reduce personal health risks from air pollution? *J Thorac Dis.* janv 2015;7(1):96-107.
270. Armenti K, Moure-Eraso R, Slatin C, Geiser K. Joint occupational and environmental pollution prevention strategies: a model for primary prevention. *New Solut.* 2003;13(3):241-59.
271. Émissions agricoles de particules dans l'air. État des lieux et leviers d'action. Plan particule [Internet]. La librairie ADEME. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://librairie.ademe.fr/produire-autrement/3537-emissions-agricoles-de-particules-dans-l-air-etat-des-lieux-et-leviers-d-action-plan-particule-9782358382205.html>
272. Chambres d'agriculture - France [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://chambres-agriculture.fr/>
273. Vineis P, Beagley J, Bisceglia L, Carra L, Cingolani R, Forastiere F, et al. Strategy for primary prevention of non-communicable diseases (NCD) and mitigation of climate change in Italy. *J Epidemiol Community Health.* sept 2021;75(9):917-24.
274. Demirbag BC, Hintistan S, Bayrak B. Nurses interventions to reduce unwanted noise. *J Pak Med Assoc.* janv 2018;68(1):112-4.
275. Tikka C, Verbeek JH, Kateman E, Morata TC, Dreschler WA, Ferrite S. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2017;7:CD006396.
276. Kraaijenga VJC, van Munster JJCM, van Zanten GA. Association of Behavior With Noise-Induced Hearing Loss Among Attendees of an Outdoor Music Festival: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 juin 2018;144(6):490-7.
277. Eichwald J, Scinicariello F, Telfer JL, Carroll YI. Use of Personal Hearing Protection Devices at Loud Athletic or Entertainment Events Among Adults - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 oct 2018;67(41):1151-5.
278. Verbeek JH, Kateman E, Morata TC, Dreschler WA, Mischke C. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss: a Cochrane systematic review. *Int J Audiol.* mars 2014;53 Suppl 2:S84-96.
279. Gupta A, Koochakzadeh S, Nguyen SA, Brennan EA, Meyer TA, Lambert PR. Pharmacological Prevention of Noise-induced Hearing Loss: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* janv 2021;42(1):2-9.
280. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 10 sept 2019;140(11):e563-95.
281. Magnus A, Cobiac L, Brimblecombe J, Chatfield M, Gunther A, Ferguson M, et al. The cost-effectiveness of a 20% price discount on fruit, vegetables, diet drinks and water, trialled in remote Australia to improve Indigenous health. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204005.
282. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf)
283. Inácio MLC, Pereira FC, Fernandes LB, Oliveira IRC de, Pereira RC, de Angelis-Pereira MC. Food and Nutrition Education Using Intuitive Method and NOVA Food Classification: Implications for Food Practices of Children and Adolescents Intuitive Method in Food and Nutrition Education. *Am J Health Promot.* 14 avr 2022;8901171221092394.
284. Légifrance. Loi no 91-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme (1). 91-32 janv 10, 1991 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000344577>
285. Baisse de la consommation de tabac : l'OMS exhorte les pays à investir pour aider davantage de personnes à renoncer au tabac [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/16-11-2021-tobacco-use-falling-who-urges-countries-to-invest-in-helping-more-people-to-quit-tobacco>
286. L'addiction à l'alcool - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/l-addiction-a-l-alcool>
287. OMS - Activité physique [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
288. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* déc 2020;54(24):1451-62.
289. La santé par l'activité physique et sportive - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/la-sante-par-l-activite-physique-et-sportive>
290. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health.* oct 2018;6(10):e1077-86.
291. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health.* janv 2020;4(1):23-35.
292. Mao HH, Chao S. Advances in Vaccines. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;171:155-88.
293. Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SV, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 25 oct 2019;68(42):937-42.
294. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giaquinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine.* 20 déc 2016;34(52):6707-14.



295. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* mars 2021;144:106399.
296. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3457-68.
297. Giusti A. [Breastfeeding: health, prevention, and environment]. *Epidemiol Prev.* déc 2015;39(5-6):386-91.
298. Odent S, Odent M. Primal health research in the age of epigenetic clocks. *Med Hypotheses.* déc 2019;133:109403.
299. Halpert J. Altering the primal environment: health effects associated with assisted reproductive technologies. *Environ Health Perspect.* oct 2012;120(10):a390-395.
300. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 mars 2019;3:CD009825.
301. D A, Jw J, B M, Pr T, S G, F M, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis [Internet].* [cité 6 juin 2022];319. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476944/>
302. Sites et sols pollués [Internet]. *Ministères Écologie Énergie Territoires.* [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites-et-sols-pollues>
303. Newsted D, Rosen E, Cooke B, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Aborder la perte auditive. *Can Fam Physician.* nov 2020;66(11):e279-86.
304. OMS - Lignes directrices relatives au bruit dans l'environnement dans la Région européenne – Résumé d'orientation (2018) [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/environment-and-health/noise/publications/2018/environmental-noise-guidelines-for-the-european-region-executive-summary-2018>
305. DGS\_Anne.M, DGS\_Anne.M. Prévention des risques liés au bruit [Internet]. *Ministère des Solidarités et de la Santé.* 2022 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/activites-humaines/article/prevention-des-risques-lies-au-bruit>
306. Dos Reis Padilha G, Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Corrêa Souza G. Dietary Patterns in Secondary Prevention of Heart Failure: A Systematic Review. *Nutrients.* 26 juin 2018;10(7):E828.
307. Mentella MC, Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2 sept 2019;11(9):E2059.
308. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, Puddu PE, Nodari S, Dei Cas A, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* déc 2017;18(12):925-35.
309. Martin-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients.* 27 juill 2020;12(8):E2236.
310. Dépistage ciblé du risque Cardio-Vasculaire en officine [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-hdf.fr/actions/prevention-et-depistage/depistage-cible-du-risque-cardio-vasculaire-en-officine>
311. Esina EY, Zuikova AA, Dobrynina IS, Lyutov VV, Tsygan VN. ECG Dispersion Mapping in Preclinical Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;12(5):87-92.
312. Teis A, Cediél G, Amigó N, Julve J, Aranyó J, Andrés-Cordón J, et al. Particle size and cholesterol content of circulating HDL correlate with cardiovascular death in chronic heart failure. *Sci Rep.* 4 févr 2021;11(1):3141.
313. Haute Autorité de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : évaluation des gliflozines par la HAS [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3136021/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-evaluation-des-gliflozines-par-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3136021/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-evaluation-des-gliflozines-par-la-has)
314. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;57-65.
315. Klein EA, Richards D, Cohn A, Tummala M, Lapham R, Cosgrove D, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol.* sept 2021;32(9):1167-77.
316. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia.* oct 2017;59(5):368-79.
317. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielfka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 23 déc 2017;24(4):549-53.
318. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
319. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON.* avr 2016;21(2):320-5.
320. Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol.* 14 déc 2013;19(46):8468-73.
321. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus)
322. Haute Autorité de Santé. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve)
323. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol.* 28 juill 2017;23(28):5086-96.
324. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo).* avr 2017;72(4):244-53.
325. Pinsky PF. Principles of Cancer Screening. *Surg Clin North Am.* oct 2015;95(5):953-66.
326. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. *Semin Oncol Nurs.* mai 2017;33(2):121-8.
327. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges.* avr 2013;11(4):283-96; quiz 297-8.
328. Jones OT, Ranmuthu CKI, Hall PN, Funston G, Walter FM. Recognising Skin Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* janv 2020;37(1):603-16.
329. Baldassarri RJ, Kumar D, Baldassarri S, Cai G. Diagnosis of Infectious Diseases in the Lower Respiratory Tract: A Cytopathologist's Perspective. *Arch Pathol Lab Med.* juin 2019;143(6):683-94.
330. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Geographic Variability in Diagnosis and Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections. *Infect Dis Ther.* mars 2018;7(1):171-4.
331. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 27 janv 2018;391(10118):350-400.

332. Lindskou TA, Pilgaard L, Søvsø MB, Kløjgård TA, Larsen TM, Jensen FB, et al. Symptom, diagnosis and mortality among respiratory emergency medical service patients. *PLoS One*. 2019;14(2):e0213145.
333. Symptômes et bilan d'une BPCO [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/rhone/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/symptomes-diagnostic-complications>
334. Eltorai AEM, Szabo AL, Antoci V, Ventetuolo CE, Elias JA, Daniels AH, et al. Clinical Effectiveness of Incentive Spirometry for the Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. *Respir Care*. mars 2018;63(3):347-52.
335. Langan RC, Goodbred AJ. Office Spirometry: Indications and Interpretation. *Am Fam Physician*. 15 mars 2020;101(6):362-8.
336. Massaroni C, Carraro E, Vianello A, Miccinilli S, Morrone M, Levai IK, et al. Optoelectronic Plethysmography in Clinical Practice and Research: A Review. *Respiration*. 2017;93(5):339-54.
337. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. janv 2004;100(1):9-15.
338. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2021;203(1):24-36.
339. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete)
340. OMS. Diabète [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
341. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. janv 2011;34 Suppl 1:S62-69.
342. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 15 janv 2016;93(2):103-9.
343. Labrunée M, Pathak A, Loscos M, Coudeyre E, Casillas JM, Gremeaux V. Therapeutic education in cardiovascular diseases: state of the art and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. juill 2012;55(5):322-41.
344. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 16 févr 1999;99(6):779-85.
345. Anghel R, Adam CA, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Tinica G, et al. Cardiac Rehabilitation in Peripheral Artery Disease in a Tertiary Center-Impact on Arterial Stiffness and Functional Status after 6 Months. *Life (Basel)*. 18 avr 2022;12(4):601.
346. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 14 déc 2010;56(25):2105-12.
347. Karunathilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5767864.
348. Adorni R, Greco A, D'Addario M, Zanatta F, Fattiroli F, Franzelli C, et al. Sense of Coherence Predicts Physical Activity Maintenance and Health-Related Quality of Life: A 3-Year Longitudinal Study on Cardiovascular Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 13 avr 2022;19(8):4700.
349. Schoenberg MH. Physical Activity and Nutrition in Primary and Tertiary Prevention of Colorectal Cancer. *Visc Med*. juin 2016;32(3):199-204.
350. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, American Cancer Society's SCS-II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol*. 1 mai 2008;26(13):2198-204.
351. Inserm. Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques - Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques/>
352. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 25 mai 2005;293(20):2479-86.
353. Hong S, Bardwell WA, Natarajan L, Flatt SW, Rock CL, Newman VA, et al. Correlates of physical activity level in breast cancer survivors participating in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2007;101(2):225-32.
354. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1 août 2006;24(22):3527-34.
355. Lee M, Lee Y, Jang D, Shin A. Physical Activity after Colorectal Cancer Diagnosis and Mortality in a Nationwide Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 25 sept 2021;13(19):4804.
356. NCBI. Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
357. E.cancer. La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après-cancer [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-De-l-annonce-a-l-apres-cancer>
358. WHO. Chronic respiratory diseases [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
359. Pesola GR, Forde AT, Ahsan H. Screening for Shortness of Breath: Stretching the Screening Paradigm to Tertiary Prevention. *Am J Public Health*. mars 2017;107(3):386-8.
360. Itoh M, Tsuji T, Nemoto K, Nakamura H, Aoshiba K. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients*. 18 avr 2013;5(4):1316-35.
361. Miedema I, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1 juill 1993;138(1):37-45.
362. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 1 mars 2013;22(127):37-43.
363. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 15 févr 2005;142(4):233-9.
364. Burge AT, Cox NS, Abramson MJ, Holland AE. Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2020;4:CD012626.
365. Rancé F, Deschildre A, Bidat E, Just J, Couderc L, Wanin S, et al. Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 déc 2010;27(10):1221-30.
366. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:248.
367. Dornhorst A, Merrin PK. Primary, secondary and tertiary prevention of non-insulin-dependent diabetes. *Postgrad Med J*. août 1994;70(826):529-35.
368. Kawasaki E. Combined intervention for the tertiary prevention of type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. mai 2016;7(3):300-2.

369. Lago-Peñas S, Rivera B, Cantarero D, Casal B, Pascual M, Blázquez-Fernández C, et al. The impact of socioeconomic position on non-communicable diseases: what do we know about it? *Perspect Public Health*. mai 2021;141(3):158-76.
370. Wyke S, Bunn C, Andersen E, Silva MN, van Nassau F, McSkimming P, et al. The effect of a programme to improve men's sedentary time and physical activity: The European Fans in Training (EuroFIT) randomised controlled trial. *PLoS Med*. févr 2019;16(2):e1002736.
371. Impacts of chronic disease prevention programs implemented by private health insurers: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 11 nov 2021;21(1):1222.
372. Innovations in non-communicable diseases | BMJ [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/company/innovations-ncds/>
373. Schumpeter J, Backhaus U. The Theory of Economic Development. In: Backhaus J, éditeur. Joseph Alois Schumpeter. The European Heritage in Economics and the Social Sciences, vol 1. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/0-306-48082-4\\_3](https://doi.org/10.1007/0-306-48082-4_3)
374. Insee. Innovation [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1182>
375. Vahs D, Brem A. Innovationsmanagement - von der Idee zur erfolgreichen Vermarktung. 2015.
376. The Geography of Innovation [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-017-3333-5>
377. Bellosio WH. On Innovation. *Ther Innov Regul Sci*. Sep 2020;54(5):1068-1075.
378. Trott P. Innovation Management and New Product Development. Pearson Education; 2008. 620 p.
379. Flessa S, Huebner C. Innovations in Health Care-A Conceptual Framework. *Int J Environ Res Public Health*. 24 sept 2021;18(19):10026.
380. Sepand MR, Bigdelou B, Ho JQ, Sharaf M, Lannigan AJ, Sullivan IM, et al. Long-Term Immunity and Antibody Response: Challenges for Developing Efficient COVID-19 Vaccines. *Antibodies (Basel)*. 12 mai 2022;11(2):35.
381. Lin D, Shen L, Luo M, Zhang K, Li J, Yang Q, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduct Target Ther*. 22 nov 2021;6(1):404.
382. Elnashar M, Vaccarezza M, Al-Salami H. Cutting-edge biotechnological advancement in islet delivery using pancreatic and cellular approaches. *Future Sci OA*. 23 nov 2020;7(3):FSO660.
383. Omachonu V, Einspruch N. Innovation in Healthcare Delivery Systems: A Conceptual Framework. *The Innovation Journal: The public sector Innovation Journal*. 19 oct 2010;15.
384. Hernandez SE, Conrad DA, Marcus-Smith MS, Reed P, Watts C. Patient-centered innovation in health care organizations: a conceptual framework and case study application. *Health Care Manage Rev*. juin 2013;38(2):166-75.
385. Akenroye TO. Factors Influencing Innovation in Healthcare: A conceptual synthesis Factors. *Innovation Journal*. jan 2012; 17(2).
386. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA*. 16 avr 2003;289(15):1969-75.
387. Gemünden HG, Salomo S, Hölzle K. Role Models for Radical Innovations in Times of Open Innovation. *Creativity and Innovation Management*. 2007;16(4):408-21.
388. Goduscheit RC. Innovation promoters — A multiple case study. *Industrial Marketing Management*. 2014;3(43):525-34.
389. Hauschildt J, Salomo S, Kock A, Schultz C. Innovationsmanagement. Vahlen; 2016. 487 p.
390. Hauschildt J, Schewe G. Gatekeeper and process promotor: Key persons in agile and innovative organizations. *International Journal of Agile Management Systems*. 1 août 2000;2:96-103.
391. Lecossier A, Crubleau P, Goux-Baudiment F, Richir S. Une vision multidimensionnelle des typologies d'innovations pour identifier et concevoir une démarche d'innovation. Conference: CONFERE 2016 : 23ème Colloque des Sciences de la Conception et de l'Innovation [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01361907/document>
392. Le Nagard-Assayag E, Manceau D, Delerm S. Marketing de l'innovation: de la création au lancement de nouveaux produits. 3e éd. Paris: Dunod; 2015. (Management sup).
393. Loilier Thomas. Gestion de l'innovation: comprendre le processus d'innovation pour le piloter / Thomas Loilier, Albéric Tellier. 2e édition [revue et augmentée]. Cormelles-le-Royal: Éd. EMS, Management & société; 2013. 527 p.
394. Smith W, Tushman M. Managing Strategic Contradictions: A Top Management Model for Managing Innovation Streams. *Organization Science - ORGAN SCI*. 1 oct 2005;16:522-36.
395. Marketing of High-Technology Products and Innovations, 3rd Edition [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pearson.com/content/one-dot-com/one-dot-com/us/en/higher-education/program.html>
396. Wisdom JP, Chor KHB, Hoagwood KE, Horwitz SM. Innovation adoption: a review of theories and constructs. *Adm Policy Ment Health*. juill 2014;41(4):480-502.
397. Noorbakhsh-Sabet N, Zand R, Zhang Y, Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *Am J Med*. juill 2019;132(7):795-801.
398. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*. avr 2017;69S:S36-40.
399. Benke K, Benke G. Artificial Intelligence and Big Data in Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 10 déc 2018;15(12):E2796.
400. Article L1110-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043895798/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043895798/)
401. DMP : Découvrir le DMP [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/patient/je-decouvre>
402. Bonnaud G. Le DMP, un nouveau départ ? *Hegel*. 2014;3(3):249-50.
403. Merlière Y. [The shared medical record, a digital health record for all]. *Soins*. févr 2020;65(842):29-32.
404. Pearce C, Bainbridge M. A personally controlled electronic health record for Australia. *J Am Med Inform Assoc*. août 2014;21(4):707-13.
405. Vaccaroli R, Markus F, Danhardt S, Zimmermann H, Wisniewski F, Lucas P, et al. Grand Duchy of Luxembourg: a case study of a national master patient index in production since five years. *BMC Med Inform Decis Mak*. 17 juill 2020;20(1):163.
406. Hsiao CJ, Hing E. Use and characteristics of electronic health record systems among office-based physician practices: United States, 2001-2013. *NCHS Data Brief*. janv 2014;(143):1-8.
407. Weppner WG, Ralston JD, Koepsell TD, Grothaus LC, Reid RJ, Jordan L, et al. Use of a shared medical record with secure messaging by older patients with diabetes. *Diabetes Care*. nov 2010;33(11):2314-9.
408. Séroussi B, Bouaud J. Adoption of a Nationwide Shared Medical Record in France: Lessons Learnt after 5 Years of Deployment. *AMIA Annu Symp Proc*. 2016;2016:1100-9.
409. CNIL. L'espace numérique de santé (ENS ou Mon espace santé) et le dossier médical partagé (DMP) [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/lespace-numerique-de-sante-ens-ou-mon-espace-sante-et-le-dossier-medical-partage-dmp-questions>
410. Lignot-Leloup M, Merlière Y. [Not Available]. *Soins*. juin 2016;(806):53.
411. Inserm. Thérapie cellulaire [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-cellulaire/>
412. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. août 2020;20(8):887-97.

413. Vantuyghem MC, Chetboun M, Gmyr V, Jannin A, Espiard S, Le Mapihan K, et al. Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study. *Diabetes Care*. nov 2019;42(11):2042-9.
414. Vantuyghem MC, Chetboun M, Gmyr V, Jannin A, Espiard S, Le Mapihan K, et al. Erratum. Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study. *Diabetes Care* 2019;42:2042-2049. *Diabetes Care*. mai 2020;43(5):1164.
415. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 avr 2018;361:k1310.
416. Inserm. Le pancréas artificiel, un progrès bien réel [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/pancreas-artificiel-progres-bien-reel/>
417. Ramli R, Reddy M, Oliver N. Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs*. juill 2019;79(10):1089-101.
418. Franc S, Benhamou PY, Borot S, Chaillous L, Delemer B, Doron M, et al. No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial. *Diabetes Obes Metab*. sept 2021;23(9):2170-6.
419. Dai X, Luo ZC, Zhai L, Zhao WP, Huang F. Artificial Pancreas as an Effective and Safe Alternative in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. juin 2018;9(3):1269-77.
420. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 31 mars 2017;120(7):1183-96.
421. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):80-6.
422. Sankarapandian V, Venmathi Maran BA, Rajendran RL, Jogalekar MP, Gurunagarajan S, Krishnamoorthy R, et al. An Update on the Effectiveness of Probiotics in the Prevention and Treatment of Cancer. *Life (Basel)*. 2 janv 2022;12(1):59.
423. Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int J Environ Res Public Health*. 14 août 2018;15(8):E1747.
424. Legesse Bedada T, Feto TK, Awoke KS, Garewed AD, Yifat FT, Birri DJ. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomed Pharmacother*. sept 2020;129:110409.
425. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. oct 2019;7(10):907-20.
426. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. janv 2020;51:102590.
427. Zhang Q, Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:5003-14.
428. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. déc 2018;24(12):1919-29.
429. Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, Seshadri KG, Srikanth P. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol*. juin 2019;37(2):268-77.
430. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 3 mai 2016;7(3):189-200.
431. de Zambotti M, Rosas L, Colrain IM, Baker FC. The Sleep of the Ring: Comparison of the ÖURA Sleep Tracker Against Polysomnography. *Behav Sleep Med*. avr 2019;17(2):124-36.
432. Altini M, Kinnunen H. The Promise of Sleep: A Multi-Sensor Approach for Accurate Sleep Stage Detection Using the Oura Ring. *Sensors (Basel)*. 23 juin 2021;21(13):4302.
433. Asgari Mehrabadi M, Azimi I, Sarhaddi F, Axelin A, Niela-Vilén H, Myllyntausta S, et al. Sleep Tracking of a Commercially Available Smart Ring and Smartwatch Against Medical-Grade Actigraphy in Everyday Settings: Instrument Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2 nov 2020;8(10):e20465.
434. CES 2022 : la bague intelligente de Movano attire l'attention [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://smarthealth.live/fr/2022/01/11/ces-2022-la-bague-intelligente-de-movano-attire-lattention/>
435. Ghiță A, Gutiérrez-Maldonado J. Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: A systematic review. *Addict Behav*. juin 2018;81:1-11.
436. Mazza V de A, Lima VF de, Carvalho AK da S, Weissheimer G, Soares LG. Online information as support to the families of children and adolescents with chronic disease. *Rev Gaucha Enferm*. 20 avr 2017;38(1):e63475.
437. Saladin ME, Brady KT, Graap K, Rothbaum BO. A preliminary report on the use of virtual reality technology to elicit craving and cue reactivity in cocaine dependent individuals. *Addict Behav*. oct 2006;31(10):1881-94.
438. Bouchard S, Robillard G, Giroux I, Jacques C, Loranger C, St-Pierre M, et al. Using Virtual Reality in the Treatment of Gambling Disorder: The Development of a New Tool for Cognitive Behavior Therapy. *Front Psychiatry*. 2017;8:27.
439. Home - C2Care [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.c2.care/en/>
440. Lai KWK, Lai R, Lorincz BB, Wang CC, Chan JYK, Yeung DCM. Oncological and Functional Outcomes of Transoral Robotic Surgery and Endoscopic Laryngopharyngeal Surgery for Hypopharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Front Surg*. 2021;8:810581.
441. Li X, Guo S, Shi P, Jin X, Kawanishi M. An Endovascular Catheterization Robotic System Using Collaborative Operation with Magnetically Controlled Haptic Force Feedback. *Micromachines (Basel)*. 25 mars 2022;13(4):505.
442. Matsumoto T, Ohata W, Benureau FCY, Tani J. Goal-Directed Planning and Goal Understanding by Extended Active Inference: Evaluation through Simulated and Physical Robot Experiments. *Entropy (Basel)*. 28 mars 2022;24(4):469.
443. Long N, Yan H, Wang L, Li H, Yang Q. Unifying Obstacle Detection, Recognition, and Fusion Based on the Polarization Color Stereo Camera and LiDAR for the ADAS. *Sensors (Basel)*. 23 mars 2022;22(7):2453.
444. Mlakar I, Kampač T, Flis V, Kobilica N, Molan M, Smrke U, et al. Study protocol: a survey exploring patients' and healthcare professionals' expectations, attitudes and ethical acceptability regarding the integration of socially assistive humanoid robots in nursing. *BMJ Open*. 1 avr 2022;12(4):e054310.
445. NAO le robot humanoïde et programmable | SoftBank Robotics [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.softbankrobotics.com/emea/fr/nao>
446. Pepper le robot humanoïde et programmable | SoftBank Robotics [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.softbankrobotics.com/emea/fr/pepper>
447. Sophia - Hanson Robotics [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hansonrobotics.com/sophia/>
448. ADIBOT Robot de désinfection par UV-C I ADIBOT Belgium [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.adibot.be/fr/>
449. Meyko [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.comptoirdessolutions.org/innovation/meyko/>

450. Zou X, Wang C, Luo M, Ren Q, Liu Y, Zhang S, et al. Design of Electronic Nose Detection System for Apple Quality Grading Based on Computational Fluid Dynamics Simulation and K-Nearest Neighbor Support Vector Machine. *Sensors (Basel)*. 14 avr 2022;22(8):2997.
451. Li Z, Zhao W, Ma Y, Liang H, Wang D, Zhao X. Shifts in the Bacterial Community Related to Quality Properties of Vacuum-Packaged Peeled Potatoes during Storage. *Foods*. 15 avr 2022;11(8):1147.
452. MacDougall S, Bayansal F, Ahmadi A. Emerging Methods of Monitoring Volatile Organic Compounds for Detection of Plant Pests and Disease. *Biosensors (Basel)*. 13 avr 2022;12(4):239.
453. Bax C, Prudenza S, Gaspari G, Capelli L, Grizzi F, Taverna G. Drift compensation on electronic nose data for non-invasive diagnosis of prostate cancer by urine analysis. *iScience*. 21 janv 2022;25(1):103622.
454. Bax C, Robbiani S, Zannin E, Capelli L, Ratti C, Bonetti S, et al. An Experimental Apparatus for E-Nose Breath Analysis in Respiratory Failure Patients. *Diagnostics (Basel)*. 22 mars 2022;12(4):776.
455. V R N, Mohapatra AK, V K U, Lukose J, Kartha VB, Chidangil S. Post-COVID syndrome screening through breath analysis using electronic nose technology. *Anal Bioanal Chem*. mai 2022;414(12):3617-24.
456. Nanose Medical - Nanose -Disease diagnosis - Official Website [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://nanosemed.com/>
457. Fernandes MP, Venkatesh S, Sudarshan BG. Early Detection of Lung Cancer Using Nano-Nose - A Review. *Open Biomed Eng J*. 2015;9:228-33.
458. Hakim M, Billan S, Tisch U, Peng G, Dvorkind I, Marom O, et al. Diagnosis of head-and-neck cancer from exhaled breath. *Br J Cancer*. 10 mai 2011;104(10):1649-55.
459. Mondal H, Mishra SP. Effect of BMI, Body Fat Percentage and Fat Free Mass on Maximal Oxygen Consumption in Healthy Young Adults. *J Clin Diagn Res*. juin 2017;11(6):CC17-20.
460. Withings. Balances connectées avec Composition corporelle | [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.withings.com/fr/fr/scales>
461. Associations of Physical Activity Level and Variability With 6-Month Weight Change Among 26,935 Users of Connected Devices: Observational Real-Life Study - PubMed [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856352/>
462. BewellConnect. MyScale Analyzer XL [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.bewell-connect.com/solution/myscale/>
463. Balance Connectée FitTrack Dara | Découvrez votre corps – FitTrack France [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.fittrack.com/products/fittrack-balance-connectee>
464. Mandometer [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://mandometer.com/>
465. Ford AL, Bergh C, Södersten P, Sabin MA, Hollinghurst S, Hunt LP, et al. Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomised controlled trial. *BMJ*. 5 janv 2009;340:b5388.
466. Wade KH, Clifford L, Simpkin AJ, Beynon R, Birch L, Northstone K, et al. Piloting the objective measurement of eating weight and speed at a population scale: a nested study within the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Wellcome Open Res*. 2020;5:185.
467. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol*. 19 avr 2022;
468. Hou Y, Liu B. Analysis of Systolic Blood Pressure Level and Short-Term Variability in Masked Hypertension. *J Healthc Eng*. 2022;2022:8016893.
469. Tasic N, Tasic D, Kovacevic Z, Filipovic M, Arsic M, Bozovic-Ogarevic S, et al. Improving Blood Pressure Control Using Digital Communication Methods in Serbia. *Diagnostics (Basel)*. 6 avr 2022;12(4):914.
470. Green BB, Anderson ML, Ehrlich K, Hall YN, Hansell LD, Hsu C, et al. Blood Pressure Checks for Diagnosing Hypertension: Health Professionals' Knowledge, Beliefs, and Practices. *J Am Board Fam Med*. avr 2022;35(2):310-9.
471. L'Apple Watch domine un marché des Smartwatches toujours en croissance [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.ecranmobile.fr/L-Apple-Watch-domine-un-marche-des-Smartwatches-toujours-en-croissance\\_a71146.html](https://www.ecranmobile.fr/L-Apple-Watch-domine-un-marche-des-Smartwatches-toujours-en-croissance_a71146.html)
472. Kirszenblat R, Edouard P. Validation of the Withings ScanWatch as a Wrist-Worn Reflective Pulse Oximeter: Prospective Interventional Clinical Study. *J Med Internet Res*. 26 avr 2021;23(4):e27503.
473. Notley C, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Theodoulou A, Begh R, et al. The Cochrane review of electronic cigarettes for smoking cessation: remaining focused on the evidence. *Eur Respir J*. oct 2021;58(4):2102117.
474. Gernun S, Franzen KF, Mallock N, Benthien J, Luch A, Mortensen K, et al. Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. *Tob Induc Dis*. 2022;20:34.
475. Espinoza-Derout J, Shao XM, Lao CJ, Hasan KM, Rivera JC, Jordan MC, et al. Electronic Cigarette Use and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:879726.
476. Orton S, Taylor L, Laing L, Lewis S, Ussher M, Coleman T, et al. Are E-cigarettes associated with postpartum return to smoking? Secondary analyses of a UK pregnancy longitudinal cohort. *BMJ Open*. 12 avr 2022;12(4):e061028.
477. La téléconsultation [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/rhone/assure/remboursements/rembourse/consultations-telemedecine/telemedecine/teleconsultation>
478. Santé.fr [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/>
479. Téléconsultation : une pratique qui s'installe dans la durée [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2020-09-16-cp-teleconsultation-anniversaire>
480. Bhanot N, Dimitriou G, McAninch L, Rossi C, Thompson D, Manzi S. Perspectives of Health Care Providers in an Integrated Health Care Delivery Network on Inpatient Electronic Consultation (e-Consult) Use During the COVID-19 Pandemic. *J Patient Exp*. 2021;8:23743735211007696.
481. Leung K, Qureshi S. Managing high frequency users of an electronic consultation system in primary care: a quality improvement project. *BMJ Open Qual*. juin 2021;10(2):e001310.
482. Pego-Reigosa JM, Peña-Gil C, Rodriguez-Lorenzo D, Altabás-González I, Pérez-Gómez N, Guzmán-Castro JH, et al. Analysis of the implementation of an innovative IT solution to improve waiting times, communication with primary care and efficiency in Rheumatology. *BMC Health Serv Res*. 12 janv 2022;22(1):60.
483. Spera P, Poniewierski P, Kostiurow A, Samborski W. [The impact of physical activity on the functional state of a small patient with cancer]. *Pol Merkur Lekarski*. 26 févr 2020;48(283):39-41.
484. Hsia BC, Singh AK, Njeze O, Cosar E, Mowrey WB, Feldman J, et al. Developing and evaluating ASTHMAXcel adventures: A novel gamified mobile application for pediatric patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. nov 2020;125(5):581-8.
485. Kowaluk A, Woźniowski M. Interactive Video Games as a Method to Increase Physical Activity Levels in Children Treated for Leukemia. *Healthcare (Basel)*. 6 avr 2022;10(4):692.
486. Silva-Lavigne N, Valderrama A, Pelaez S, Bransi M, Balli F, Gervais Y, et al. Acceptability of Serious Games in Pediatric Asthma Education and Self-management: Pilot Study. *JMIR Pediatr Parent*. 7 avr 2022;5(2):e33389.

487. Suleiman-Martos N, García-Lara RA, Martos-Cabrera MB, Albendín-García L, Romero-Béjar JL, Cañadas-De la Fuente GA, et al. Gamification for the Improvement of Diet, Nutritional Habits, and Body Composition in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 20 juill 2021;13(7):2478.
488. Escalante-Gonzalbo AM, Ramírez-Graullera YS, Pasantes H, Aguilar-Chalé JJ, Sánchez-Castillo GI, Escutia-Macedo XA, et al. Safety, Feasibility, and Acceptability of a New Virtual Rehabilitation Platform: A Supervised Pilot Study. *Rehabil Process Outcome*. 2021;10:11795727211033280.
489. Kletzel SL, Sood P, Negm A, Heyn PC, Krishnan S, Machtinger J, et al. Effectiveness of Brain Gaming in Older Adults With Cognitive Impairments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. nov 2021;22(11):2281-2288.e5.
490. Lee JE, Zeng N, Oh Y, Lee D, Gao Z. Effects of Pokémon GO on Physical Activity and Psychological and Social Outcomes: A Systematic Review. *J Clin Med*. 25 avr 2021;10(9):1860.
491. Na H, Park S, Dong SY. Mixed Reality-Based Interaction between Human and Virtual Cat for Mental Stress Management. *Sensors (Basel)*. 3 févr 2022;22(3):1159.
492. Tilak Healthcare, un studio de jeux vidéo unique [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://tilakhealthcare.com>
493. OMS - Trouble du jeu vidéo [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/gaming-disorder>
494. Whitehead L, Seaton P. The Effectiveness of Self-Management Mobile Phone and Tablet Apps in Long-term Condition Management: A Systematic Review. *J Med Internet Res*. 16 mai 2016;18(5):e97.
495. Application mobile. 2022 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Application\\_mobile&oldid=194147282](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Application_mobile&oldid=194147282)
496. Web App VS application native : quelles différences ? | WIS Écoles [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.wis-ecoles.com/web-app-vs-application-native-quelles-differences/>
497. Grundy QH, Wang Z, Bero LA. Challenges in Assessing Mobile Health App Quality: A Systematic Review of Prevalent and Innovative Methods. *Am J Prev Med*. déc 2016;51(6):1051-9.
498. Apps Promoting Illicit Drugs—A Need for Tighter Regulation?: *Journal of Consumer Health on the Internet: Vol 18, No 1* [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15398285.2014.869166>
499. NHS Apps Library [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://digital.nhs.uk/services/nhs-apps-library>
500. Belloso WH. On Innovation. *Ther Innov Regul Sci*. sept 2020;54(5):1068-75.
501. Haute Autorité de Santé. Évaluation des applications dans le champ de la santé mobile (mHealth) [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3274798/fr/evaluation-des-applications-dans-le-champ-de-la-sante-mobile-mhealth](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274798/fr/evaluation-des-applications-dans-le-champ-de-la-sante-mobile-mhealth)
502. Elysée 2021. Faire de la France la 1ère nation européenne innovante et souveraine en santé. [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/06/29/faire-de-la-france-la-1ere-nation-europeenne-innovante-et-souveraine-en-sante>
503. ISO. One step ahead with mobile apps [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/news/2020/07/isofocus141-6.height95pct.html>
504. EUR-Lex Europa. Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil - 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
505. Kaur A, Kaur K. Systematic literature review of mobile application development and testing effort estimation. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*. 1 févr 2022;34(2):1-15.
506. Android Developers [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://developer.android.com/>
507. Apple Developer Program - Apple Developer [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://developer.apple.com/programs/>
508. Swift - Apple (FR) [Internet]. (France). [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.apple.com/fr/swift/>
509. Manifeste pour le développement Agile de logiciels [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <http://agilemanifesto.org/iso/fr/manifesto.html>
510. Altameem E. Impact of Agile Methodology on Software Development. *Computer and Information Science*. 6 avr 2015;8.
511. Gorini A, Mazzocco K, Triberti S, Sebri V, Savioni L, Pravettoni G. A P5 Approach to m-Health: Design Suggestions for Advanced Mobile Health Technology. *Frontiers in Psychology* [Internet]. [cité 8 juin 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2018.02066>
512. Islam R, Islam R, Mazumder TA. Mobile Application and Its Global Impact. *International Journal of Engineering*. 2010;10(06):7.
513. Schwab T, Langell J. Human Factors-Based Mobile Application Design for Global Health. *Surg Innov*. 22 nov 2018;1553350618814643.
514. La Fabrique du Net. 2021. Quel est le prix d'une application mobile ? [Guide complet] [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.lafabriquedunet.fr/applications-mobiles/articles/prix-application-mobile/>
515. Clutch.co. Cost to Build a Mobile App: A Survey [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://clutch.co/app-developers/resources/cost-build-mobile-app-survey-2015>
516. Clutch.co. How Much Does It Cost to Develop an App: 2017 Survey [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://clutch.co/app-developers/resources/cost-build-mobile-app-survey>
517. Application Development Trends 2019 - Global Survey Report [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.outsystems.com/1/state-app-development-trends/>
518. Ottho. 2021. Combien coûte le développement d'une application ? [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://ottho.fr/blog/prix-application-mobile-agence>
519. Subramanian S, Jose R, Lal A, Augustine P, Jones M, Gopal BK, et al. Acceptability, Utility, and Cost of a Mobile Health Cancer Screening Education Application for Training Primary Care Physicians in India. *Oncologist*. déc 2021;26(12):e2192-9.
520. Tabi K, Randhawa AS, Choi F, Mithani Z, Albers F, Schnieder M, et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 11 sept 2019;7(9):e13608.
521. Légifrance. Loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles (1). 2018-493 juin 20, 2018 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037085952>
522. Légifrance. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000886460/>
523. Légifrance. Article L1111-8 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033862549/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033862549/)
524. EUR-Lex. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32016R0679>

525. CNIL. Ce qu'il faut savoir sur l'analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) | CNIL [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/ce-quit-faut-savoir-sur-lanalyse-dimpact-relative-la-protection-des-donnees-aipd>
526. European Data Protection Board. Recommendation 01/2019 sur le projet de liste établi par le Contrôleur européen de la protection des données concernant les opérations de traitement pour lesquelles une analyse d'impact relative à la protection des données est requise [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/recommendations/recommendation-012019-draft-list-european-data\\_fr](https://edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/recommendations/recommendation-012019-draft-list-european-data_fr)
527. CNIL. Applications mobiles en santé et protection des données personnelles : Les questions à se poser [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/applications-mobiles-en-sante-et-protection-des-donnees-personnelles-les-questions-se-poser>
528. Apple Legal. Engagement de confidentialité d'Apple [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.apple.com/legal/privacy/fr-ww/>
529. Android. Developer Policy Center [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://play.google.com/intl/us/about/developer-content-policy/>
530. Android. Introducing the Privacy Sandbox on Android [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://blog.google/products/android/introducing-privacy-sandbox-android/>
531. Apple. Newsroom [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.apple.com/fr/newsroom/>
532. Commission européenne. EHealth: Digital health and care - Overview [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/overview\\_en](https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/overview_en)
533. Hirko KA, Kerver JM, Ford S, Szafranski C, Beckett J, Kitchen C, Wendling AL. Telehealth in response to the COVID-19 pandemic: Implications for rural health disparities. *J Am Med Inform Assoc.* 1 nov 2020;27(11):1816-1818.
534. Kreps GL. Achieving the Promise of Digital Health Information Systems. *J Public Health Res.* 3 déc 2014;3(3):471.
535. McLaren P, Ball CJ. Telemedicine: lessons remain unheeded. *BMJ.* 27 mai 1995;310(6991):1390-1.
536. Koskinen E, Salminen J. A customizable mobile tool for supporting health behavior interventions. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:5908-11.
537. O'Sullivan D, McLoughlin E, Bertolotto M, Wilson DC. Mobile case-based decision support for intelligent patient knowledge management. *Health Informatics J.* sept 2007;13(3):179-93.
538. Région Auvergne-Rhône-Alpes. Qui sommes-nous ? [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante-ra.fr/presentation/qui-sommes-nous/>
539. IQVIA. Patient Adoption of mHealth: Use, Evidence and Remaining Barriers to Mainstream Acceptance [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/patient-adoption-of-mhealth.pdf>
540. ORCHA [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://orchhealth.com/>, <https://www.orchhealth.com/>
541. Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes & Metabolism.* 1 sept 2019;45(4):322-9.
542. GSMA P. Connected Life : The impact of the Connected Life over the next five years [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.gsma.com/iot/wp-content/uploads/2013/02/GSMA-Connected-Life-PwC\\_Feb-2013.pdf](https://www.gsma.com/iot/wp-content/uploads/2013/02/GSMA-Connected-Life-PwC_Feb-2013.pdf)
543. Itd R and M. Mobile Health (mHealth) App market - Forecasts from 2021 to 2026 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5397977/mobile-health-mhealth-app-market-forecasts>
544. GL Data System. Les chiffres des applications mobiles dans le monde [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gldatasystems.fr/chiffres-applications-mobiles-dans-le-monde/>
545. Bol N, Helberger N, Weert JCM. Differences in mobile health app use: A source of new digital inequalities? *The Information Society.* 27 mai 2018;34(3):183-93.
546. Statista Willingness to wear health tracking technology U.S. 2018 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/829479/willingness-to-wear-health-tracking-technology-us-adults/>
547. Seifert A, Christen M, Martin M. Willingness of Older Adults to Share Mobile Health Data with Researchers. *GeroPsych.* mars 2018;31(1):41-9.
548. Insee Focus: 94 % des 15-29 ans ont un smartphone en 2021 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6036909>
549. Lorenz A, Oppermann R. Mobile health monitoring for the elderly: Designing for diversity. *Pervasive and Mobile Computing.* 1 oct 2009;5:478-95.
550. Neter E, Brainin E. eHealth literacy: extending the digital divide to the realm of health information. *J Med Internet Res.* 27 janv 2012;14(1):e19.
551. Adibi S. Understanding User Privacy Preferences for mHealth Data Sharing. In: *mHealth Multidisciplinary Verticals* [Internet]. [cité 10 juin 2022]. p. 545-70. Disponible sur: <http://www.crcnetbase.com/doi/abs/10.1201/b17724-31>
552. Scheerder A, Deursen A van, Dijk J van. Determinants of Internet skills, use and outcomes: A systematic review of the second- and third-level digital divide. *Telematics inf.* déc 2017;34(8):1607-24.
553. Bolle S, Romijn G, Smets EMA, Loos EF, Kunneman M, van Weert JCM. Older Cancer Patients' User Experiences With Web-Based Health Information Tools: A Think-Aloud Study. *J Med Internet Res.* 25 juill 2016;18(7):e208.
554. *Journal of Medical Internet Research - The Effectiveness of Health Animations in Audiences With Different Health Literacy Levels: An Experimental Study* [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.jmir.org/2015/1/e11/>
555. Romano Bergstrom J, Olmsted-Hawala E, Jans M. Age-Related Differences in Eye Tracking and Usability Performance: Website Usability for Older Adults. *International Journal of Human-Computer Interaction.* 3 août 2013;29:541-8.
556. Yarbrough AK, Smith TB. Technology acceptance among physicians: a new take on TAM. *Med Care Res Rev.* déc 2007;64(6):650-72.
557. La santé mobile (M-Santé) en 2021: Utilisation et avantages [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://mbamci.com/la-sante-mobile-en-2021/>
558. de Chantal PL, Chagnon A, Cardinal M, Faieta J, Guertin A. Evidence of User-Expert Gaps in Health App Ratings and Implications for Practice. *Front Digit Health.* 2022;4:765993.
559. Fiore P. How to Evaluate Mobile Health Applications: A Scoping Review. *Building Capacity for Health Informatics in the Future.* 2017;109-14.
560. Larson RS. A Path to Better-Quality mHealth Apps. *JMIR Mhealth Uhealth.* 30 juill 2018;6(7):e10414.
561. Kelly CJ, Young AJ. Promoting innovation in healthcare. *Future Healthc J.* juin 2017;4(2):121-5.
562. European Commission. Shaping Europe's digital future [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/news/code-conduct-privacy-mhealth-apps-has-been-finalised>

563. HL7 : La transmission des informations médicales pour fluidifier le parcours patient [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.qmatic.com/fr-fr/decouvrez-qmatic/info/hl7-la-transmission-des-informations-medicales-pour-fluidifier-le-parcours-patient/>
564. IHE USA. New Continua Design Guidelines Support Health in the Home by Targeting Direct-to-Cloud Solutions | [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iheusa.org/story/new-continua-design-guidelines-support-health-home-targeting-direct-cloud-solutions>
565. World Health Organization. Monitoring and evaluating digital health interventions: a practical guide to conducting research and assessment 2016 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. 144 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252183>
566. Kumar S, Nilsen WJ, Abernethy A, Atienza A, Patrick K, Pavel M, et al. Mobile health technology evaluation: the mHealth evidence workshop. *Am J Prev Med.* août 2013;45(2):228-36.
567. Mohr DC, Burns MN, Schueller SM, Clarke G, Klinkman M. Behavioral intervention technologies: evidence review and recommendations for future research in mental health. *Gen Hosp Psychiatry.* août 2013;35(4):332-8.
568. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Syn Meth.* déc 2014;5(4):371-85.
569. Byambasuren O, Sanders S, Beller E, Glasziou P. Prescribable mHealth apps identified from an overview of systematic reviews. *NPJ Digit Med.* 2018;1:12.
570. Azad-Khaneghah P, Neubauer N, Miguel Cruz A, Liu L. Mobile health app usability and quality rating scales: a systematic review. *Disabil Rehabil Assist Technol.* oct 2021;16(7):712-21.
571. Jacomet C, Ologeanu-Taddei R, Prouteau J, Lambert C, Linard F, Bastiani P, et al. E-health. Patterns of use and perceived benefits and barriers among people living with HIV and their physicians. Part 2: Health apps and smart devices. *Med Mal Infect.* oct 2020;50(7):582-9.
572. Genève C. État des lieux de la E-santé en 2020, étude d'une application mobile de santé. 14 oct 2020;139.
573. Health Navigator NZ .App Library [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.healthnavigator.org.nz/apps/a/app-library/>
574. Health Navigator NZ. People and process [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.healthnavigator.org.nz/apps/p/people-process/#App%20selection%20process>
575. App Guide - PsyberGuide [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://onemindpsyberguide.org/apps/>
576. Appsanitarie [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.appsanitarie.it/>
577. GGD AppStore homepage [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ggdappstore.nl/Appstore/Homepage/Sessie,Medewerker,Button>
578. Health On the Net [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hon.ch/fr/>
579. Digimeda - die Datenbank für digitale Medizin [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.spiritlink.de/digimeda?pk\\_campaign=redirect&pk\\_kwd=digimeda-de](https://www.spiritlink.de/digimeda?pk_campaign=redirect&pk_kwd=digimeda-de)
580. Groupe Pasteur Mutualité [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.groupepasteurmutualite.fr/nous-connaître/>
581. E-santé: une application rense et évalue plus de 800 dispositifs - TicSante [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story?ID=2142>
582. TIC Salut Social [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://ticsalutsocial.cat/en/>
583. DEKRA. Certification applications mobiles et sites web [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.dekra-certification.fr/certification-de-services/certification-applications-mobiles-et-sites-web-dekra-certification.html>
584. ZTG AppCheck. Bewertung durch DiaDigital und PneumoDigital [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://appcheck.de/bewertung-durch-diadigital-und-pneumodigital/>
585. Kaltheuner M, Drossel D, Heinemann L. DiaDigital Apps: Evaluation of Smartphone Apps Using a Quality Rating Methodology for Use by Patients and Diabetologists in Germany. *J Diabetes Sci Technol.* juill 2019;13(4):756-62.
586. Health On the Net. Applications mobiles [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.hon.ch/fr/certification/app-certification.html>
587. eHealth. S 3003 Bern Suisse [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-health-suisse.ch/fr/page-daccueil.html>
588. NHS Transformation Directorate. Digital Technology Assessment Criteria (DTAC) [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/key-tools-and-info/digital-technology-assessment-criteria-dtac/>
589. NICE. Section A: evidence for effectiveness standards | Evidence standards framework for digital health technologies [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd7/chapter/section-a-evidence-for-effectiveness-standards#functional-classification-of-dhts>
590. Gessa A, Jiménez A, Sancha P. Open Innovation in Digital Healthcare: Users' Discrimination between Certified and Non-Certified mHealth Applications. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity.* déc 2020;6(4):130.
591. AppSaludable – DigitalHealthEurope [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://digitalhealtheurope.eu/twinnings/dhe-twinning-results/appsaludable/>
592. Apps and devices for Parkinson's [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.parkinsons.org.uk/information-and-support/apps-and-devices-parkinsons>
593. mHealth. Toutes les apps - Belgium [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://mhealthbelgium.be/fr/toutes-les-apps>
594. DiGA-Verzeichnis [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>
595. Digi-HTA digitaalisten terveystalveluiden arviointiin [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ppsph.fi/Tutkimus-ja-opetus/FinCCHTA/Sivut/Digi-HTA.aspx>
596. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, Controlling, and Assuring the Quality of Medical Information on the Internet: Caveant Lector et Viewer—Let the Reader and Viewer Beware. *JAMA.* 16 avr 1997;277(15):1244-5.
597. Khazaal Y, Chatton A, Cochand S, Coquard O, Fernandez S, Khan R, et al. Brief DISCERN, six questions for the evaluation of evidence-based content of health-related websites. *Patient Educ Couns.* oct 2009;77(1):33-7.
598. DISCERN - The DISCERN Instrument [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [http://www.discern.org.uk/discern\\_instrument.php](http://www.discern.org.uk/discern_instrument.php)
599. Van Singer M, Chatton A, Khazaal Y. Quality of Smartphone Apps Related to Panic Disorder. *Front Psychiatry.* 14 juill 2015;6:96.
600. Butcher R, MacKinnon M, Gadd K, LeBlanc-Duchin D. Development and Examination of a Rubric for Evaluating Point-of-Care Medical Applications for Mobile Devices. *Medical Reference Services Quarterly.* 2 janv 2015;34(1):75-87.
601. Web & Mobile. App Store : Les 10 principales raisons de rejet d'une application mobile [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.imagescreations.fr/10-raisons-de-rejet-application-mobile/>
602. Setra. Google a bloqué 1,2 million d'apps malveillantes en 2021 [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.presse-citron.net/google-a-bloque-12-million-dapps-malveillantes-en-2021/>
603. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. *JMIR Mhealth Uhealth.* 11 mar 2015;3(1):e27.



604. DiFilippo KN, Huang W, Chapman-Novakofski KM. A New Tool for Nutrition App Quality Evaluation (AQEL): Development, Validation, and Reliability Testing. *JMIR Mhealth Uhealth*. 27 oct 2017;5(10):e163.
605. Baumel A, Faber K, Mathur N, Kane JM, Muench F. Enlight: A Comprehensive Quality and Therapeutic Potential Evaluation Tool for Mobile and Web-Based eHealth Interventions. *J Med Internet Res*. 21 mars 2017;19(3):e82.
606. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Signori A, Patrick B, Stoyanov S, et al. Development and validation of the Italian version of the Mobile Application Rating Scale and its generalisability to apps targeting primary prevention. *BMC Med Inform Decis Mak*. 7 juill 2016;16:83.
607. Martin Payo R, Fernandez Álvarez MM, Blanco Díaz M, Cuesta Izquierdo M, Stoyanov SR, Llaneza Suárez E. Spanish adaptation and validation of the Mobile Application Rating Scale questionnaire. *Int J Med Inform*. sept 2019;129:95-9.
608. Messner EM, Terhorst Y, Barke A, Baumeister H, Stoyanov S, Hides L, et al. The German Version of the Mobile App Rating Scale (MARS-G): Development and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 27 mars 2020;8(3):e14479.
609. Bardus M, Awada N, Ghandour LA, Fares EJ, Gherbal T, Al-Zanati T, et al. The Arabic Version of the Mobile App Rating Scale: Development and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 3 mars 2020;8(3):e16956.
610. Saliasi I, Martinon P, Darlington E, Smentek C, Tardivo D, Bourgeois D, et al. Promoting Health via mHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 31 août 2021;9(8):e30480.
611. Yamamoto K, Ito M, Sakata M, Koizumi S, Hashisako M, Sato M, et al. Japanese Version of the Mobile App Rating Scale (MARS): Development and Validation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 14 avr 2022;10(4):e33725.
612. Peng, W., Kanthawala, S., Yuan, S. et al. A qualitative study of user perceptions of mobile health apps. *BMC Public Health*. 14 nov 2016;1158
613. Ministère de l'économie, des finances et la souveraineté industrielle et numérique. Objets connectés : les risques à connaître [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/objets-connectes>
614. Commission de la santé mentale du Canada. Cybersanté mentale [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://commissionsantementale.ca/ce-que-nous-faisons/cybersante-mentale/>
615. Pustozero E, von Jan U, Albrecht UV. Evaluation of mHealth Applications Quality Based on User Ratings. *Stud Health Technol Inform*. 2016;226:237-40.
616. Ministère de l'économie, des finances et la souveraineté industrielle et numérique. Avis en ligne : Attention aux faux commentaires ! [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/faux-avis-consommateurs-sur-internet>
617. Singh K, Drouin K, Newmark LP, Lee J, Faxvaag A, Rozenblum R, et al. Many Mobile Health Apps Target High-Need, High-Cost Populations, But Gaps Remain. *Health Aff (Millwood)*. 1 déc 2016;35(12):2310-8.
618. Larsen ME, Nicholas J, Christensen H. Quantifying App Store Dynamics: Longitudinal Tracking of Mental Health Apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 9 août 2016;4(3):e96.
619. Wicks P, Chiauzzi E. 'Trust but verify'--five approaches to ensure safe medical apps. *BMC Med*. 25 sept 2015;13:205.
620. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Wilson H. Development and Validation of the User Version of the Mobile Application Rating Scale (uMARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 10 juin 2016;4(2):e72.
621. Carrouel F, Viennot S, Santamaria J, Veber P, Bourgeois D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front Microbiol*. 2016;7:840.
622. Carrouel F, Llodra JC, Viennot S, Santamaria J, Bravo M, Bourgeois D. Access to Interdental Brushing in Periodontal Healthy Young Adults: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155467.
623. Bourgeois D, Bravo M, Llodra JC, Inquimbert C, Viennot S, Dussart C, et al. Calibrated interdental brushing for the prevention of periodontal pathogens infection in young adults - a randomized controlled clinical trial. *Sci Rep*. 22 oct 2019;9(1):15127.
624. Güven DC, Dizdar Ö, Akman AC, Berker E, Yekedüz E, Ceylan F, et al. Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases. *Turk J Med Sci*. 18 juin 2019;49(3):826-31.
625. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. mars 2020;47(3):268-88.
626. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:625579.
627. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 20 mars 2019;20(6):E1414.
628. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 3 sept 2021;18(17):9312.
629. Maitre Y, Mahalli R, Micheneau P, Delpierre A, Amador G, Denis F. Evidence and Therapeutic Perspectives in the Relationship between the Oral Microbiome and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 24 oct 2021;18(21):11157.
630. Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Korman L, Świerkot J. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. mars 2020;40(3):455-63.
631. Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D, et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*. déc 2017;20(12):1887-901.
632. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. juin 2020;83(1):154-74.
633. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. sept 2005;83(9):661-9.
634. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk 2007 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>
635. WHO. Global report on diabetes [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565257>
636. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. mars 2014;46(3 Suppl 1):S7-15.
637. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. avr 2015;42 Suppl 16:S5-11.
638. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 7 janv 2018;39(2):119-77.

639. Martínez García MA, Fernández Rosales MS, López Domínguez E, Hernández Velázquez Y, Domínguez Isidro S. Telemonitoring system for patients with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis: Usability assessment based on a case study. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206600.
640. Yeter HH, Karacalik C, Eraslan E, Akcay OF, Derici U, Ronco C. Effect of remote patient management in peritoneal dialysis on haemodynamic and volume control. *Nephrology (Carlton)*. nov 2020;25(11):856-64.
641. Stavaux E, Goupil F, Barreau G, Septans AL, Dautzenberg B, Foulet-Rogé A, et al. Use of a Smartphone Self-assessment App for a Tobacco-Induced Disease (COPD, Cardiovascular Diseases, Cancer) Screening Strategy and to Encourage Smoking Cessation: Observational Study. *JMIR Public Health Surveill*. 23 févr 2022;8(2):e19877.
642. Reinhardt G, Timpel P, Schwarz PEH, Harst L. Long-Term Effects of a Video-Based Smartphone App (« VIDEA Bewegt ») to Increase the Physical Activity of German Adults: A Single-Armed Observational Follow-Up Study. *Nutrients*. 24 nov 2021;13(12):4215.
643. Xian Y, Xu H, Xu H, Liang L, Hernandez AF, Wang TY, et al. An Initial Evaluation of the Impact of Pokémon GO on Physical Activity. *J Am Heart Assoc*. 16 mai 2017;6(5):e005341.
644. Cawley C, Buckenmeyer H, Jellison T, Rinaldi JB, Vartanian KB. Effect of a Health System-Sponsored Mobile App on Perinatal Health Behaviors: Retrospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 6 juill 2020;8(7):e17183.