UNIVERSITE PARIS-SUD XI

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

UNIVERSITE POMPEU FABRA

BARCELONA

Numéro attribué par la bibliothèque

THESE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université PARIS SUD XI et de l'Université POMPEU FABRA

Spécialité : Epidémiologie

Ecole doctorale 420 - Santé publique

Présentée et soutenue publiquement par

Annabelle BEDARD

Le 30 janvier 2015

Facteurs nutritionnels dans l'asthme

Co-directrices de thèse : Raphaëlle VARRASO et Judith GARCIA-AYMERICH

COMPOSITION DU JURY

Laurence MEYER	Présidente
Henriëtte A SMIT	Rapporteuse
Peter BURNEY	Rapporteur
Emmanuelle KESSE-GUYOT	Examinatrice
Marc HUMBERT	Examinateur
Judith GARCIA-AYMERICH	Directrice de thèse
Raphaëlle VARRASO	Directrice de thèse

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies respiratoires qui touche environ 300 millions de personnes dans le monde (1). L'asthme est une maladie complexe, qui présente une forte hétérogénéité clinique et une forte variabilité phénotypique au cours du temps. Cette hétérogénéité s'observe à différents niveaux : clinique, biologique ou étiologique (2). La prévalence de l'asthme a pratiquement doublé au cours des quatre dernières décennies, plus particulièrement dans les pays industrialisés, suggérant, du fait de l'évolution sociale et économique concomitante à cette période, le rôle de facteurs sociaux, environnementaux et comportementaux (3). La modification des habitudes alimentaires, l'augmentation de l'obésité et la diminution de l'activité physique ont été suggérées comme facteurs associés à cette augmentation de la prévalence de l'asthme (3). Contrairement aux maladies cardiovasculaires ou aux cancers, l'épidémiologie nutritionnelle est un domaine de recherche relativement récent dans les maladies respiratoires obstructives.

En épidémiologie nutritionnelle, la plupart des études ont porté sur les effets sur la santé d'aliments et de nutriments spécifiques. Pourtant, ces études ont montré des limitations sur le plan conceptuel et méthodologique. En effet, l'alimentation est une variable d'exposition difficile à estimer en épidémiologie puisque nous consommons des plats qui sont des combinaisons complexes d'aliments, eux-mêmes constitués de nombreux nutriments, conduisant à une forte corrélation entre les aliments et nutriments consommés. L'étude de typologies alimentaires a donc été suggérée afin d'étudier les effets d'un comportement alimentaire global plutôt que les effets d'aliments ou de nutriments spécifiques (4), conduisant à d'importants développements d'ordre méthodologique (5,6). La méthode traditionnelle utilisée jusque là pour l'identification des typologies alimentaires est l'analyse en composantes principales (ACP), qui est une méthode exploratoire de réduction de données. Une étude récente a suggéré d'utiliser l'analyse factorielle confirmatoire (AFC), qui appartient à la famille des modèles à équations structurelles. Cette étude a montré que les typologies alimentaires identifiées par AFC étaient plus stables et cohérentes avec les hypothèses de la littérature que celles identifiées par ACP (5).

Les études ayant porté sur l'association entre alimentation et asthme ont reporté des résultats contradictoires, variant selon la fenêtre d'exposition et selon la méthode utilisée pour estimer l'alimentation. Peu d'études ont été réalisées sur les typologies alimentaires et

l'asthme chez l'adulte, et la plupart étaient transversales (7–11). L'obésité en revanche est un facteur de risque bien connu de l'asthme chez les adultes, et plus particulièrement les femmes, mais les mécanismes sous-jacents à cette relation sont encore peu connus (12). Une des hypothèses pour expliquer le rôle de l'obésité sur l'asthme est celle d'un effet inflammatoire. Des études récentes ont montré que l'obésité est associée à un asthme plus sévère, moins bien contrôlé (13) et à une résistance aux corticoïdes inhalés (traitement anti-inflammatoire de l'asthme) (14), conduisant à l'hypothèse que l'asthme des obèses représenterait un phénotype d'asthme unique (15). Il est aussi possible que l'obésité soit un épiphénomène des interrelations complexes avec les autres facteurs nutritionnels (l'alimentation et l'activité physique) et les facteurs environnementaux, comportementaux ou sociaux, dont il est important de tenir compte également (3,7). Bien que l'hypothèse d'un effet protecteur anti-inflammatoire de l'activité physique sur l'asthme ait été suggérée dans la littérature, le rôle de l'activité physique sur l'asthme est controversé avec la possibilité d'une causalité inverse (les asthmatiques peuvent être amenés à limiter leur activité physique) (16).

L'obésité étant la résultante d'une alimentation trop riche et d'une activité physique insuffisante, les interrelations entre les trois facteurs nutritionnels (obésité, alimentation et activité physique) sont complexes et ne sont pas clairement établies. L'impact de l'activité physique sur l'obésité est bien connu. En revanche, l'obésité pourrait également limiter la pratique régulière d'une activité physique. Peu d'études ont porté sur le rôle de l'interaction entre inactivité physique et obésité sur l'asthme. La majorité des études ayant traité la problématique des interrelations entre les facteurs nutritionnels ont utilisé des modèles standards de régression, risquant d'être biaisés. L'utilisation de modèles causaux est nécessaire pour modéliser ces interrelations. Ces interrelations étant également dépendantes du temps, l'utilisation de modèles marginaux structuraux (MSM) a été proposée, lorsque l'on dispose de données répétées, pour prendre en compte cette confusion dépendant du temps (17).

Au-delà des interrelations entre les facteurs nutritionnels, il est aussi possible que l'association entre obésité et asthme soit médiée par des facteurs environnementaux ou sociaux. Deux études récentes ont montré un effet plus fort de la pollution extérieure et intérieure sur l'asthme chez les enfants en surpoids (18,19), suggérant que le surpoids/l'obésité pourrait augmenter l'effet délétère d'autres facteurs environnementaux et pro-inflammatoires de l'asthme. Des études récentes ont suggéré l'effet délétère pro

inflammatoire de l'exposition domestique aux produits de nettoyage sur l'asthme (20,21), mais aucune étude n'a examiné la possibilité d'une interaction entre l'exposition domestique aux produits de nettoyage et le surpoids/l'obésité sur l'asthme.

OBJECTIFS

L'objectif général de la thèse est d'étudier le rôle des facteurs nutritionnels dans l'asthme. Le premier objectif spécifique est axé autour de l'obésité, le deuxième, autour de l'alimentation.

Pour le premier axe autour de l'alimentation, l'objectif est de comparer les typologies alimentaires obtenues par une analyse en composantes principales (ACP) à celles identifiées par une analyse factorielle confirmatoire (AFC) et d'étudier ces typologies alimentaires en lien avec l'incidence de l'asthme chez l'adulte.

Pour le second axe autour de l'obésité, le premier objectif est de comprendre les rôles conjoints et indépendants, dépendants du temps, de l'activité physique et l'obésité sur l'asthme en utilisant des modèles marginaux structuraux, afin de prendre en compte le problème de confusion dépendant du temps. Le second objectif est de considérer le rôle modificateur du surpoids/l'obésité dans l'association entre l'exposition domestique aux sprays de nettoyage et l'asthme.

MATERIEL ET METHODES

Les travaux de thèse ont été réalisés dans le cadre de la cohorte E3N (étude épidémiologique auprès des femmes de la MGEN). L'étude E3N a été mise en place en 1990 pour étudier le rôle de l'alimentation et des facteurs hormonaux sur la survenue des cancers. Elle porte sur près de 100 000 femmes, adhérentes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) et âgées de 40 à 65 ans lors de l'inclusion. Tous les deux ans, les femmes répondent à un questionnaire portant sur leurs habitudes de vie et leur état de santé. Entre 1990 et 2008, neuf questionnaires ont été envoyés.

Les facteurs nutritionnels dans E3N

Pour chacune des enquêtes, le niveau d'activité physique est recueilli. Le poids et la taille sont demandés dans chaque questionnaire, permettant ainsi de calculer l'indice de masse corporelle (poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres). D'autres indicateurs de composition corporelle ont également été recueillis comme le tour de taille et le tour de hanche. Pour l'activité physique, les participantes devaient renseigner le nombre d'heures par semaine qu'elles consacraient, en été et en hiver, à la marche, à la pratique de la bicyclette, du jardinage, du bricolage et d'une activité sportive de loisir. A partir de ces variables, l'intensité d'activité physique a été calculée et exprimée en « équivalent métabolique » (Metabolic Equivalent of Task, MET) (22).

Les habitudes alimentaires ont été recueillies en 1993 puis en 2005 grâce à des questionnaires semi-quantitatifs, en deux parties. La première partie, quantitative, permettait à la répondante de renseigner pour chacun des 66 aliments ou groupes d'aliments, la fréquence de consommation et la quantité consommée. La deuxième partie, qualitative, permettait de détailler les aliments consommés parmi les différents groupes : légumes cuits, crudités, fruits, viandes, poissons et produits laitiers. Des coefficients de pondération, calculés à partir des préférences alimentaires renseignées dans la deuxième partie du questionnaire, permettent ensuite de connaître les consommations journalières moyennes pour 208 aliments différents. Les consommations alimentaires sont ensuite converties en nutriments grâce à la table de composition alimentaire du CIQUAL (Centre d'Informations sur la Qualité des Aliments). Les apports journaliers sont ainsi renseignés, entre autres pour les glucides, les lipides, les protides, le cholestérol, les acides gras, les fibres, les vitamines, les minéraux, etc.

L'asthme dans E3N

En ce qui concerne l'asthme, une information simple (« Avez-vous déjà eu une crise d'asthme »), mais répétée (du deuxième au neuvième questionnaire) est disponible à chaque questionnaire. Dans les questionnaires de 2002 et 2005, des questions plus détaillées ont également permis de recueillir des informations sur la présence de crise dans les 12 derniers mois, le diagnostic d'un médecin, le traitement, la fréquence des crises, l'âge à la première crise, l'âge à la dernière crise, etc…

Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte E3N, « Asthma-E3N », a été mise en place en 2011 et a permis d'avoir pour 19 389 femmes (6 268 asthmatiques et 13 130 témoins) de l'étude, des données détaillées sur leur santé respiratoire. Une étude de faisabilité (enquête pilote) a été menée en 2009. Un questionnaire détaillé sur la santé respiratoire a été envoyé à 745 femmes de la cohorte tirées au sort. Un taux de réponse supérieur à 93% et une enquête de satisfaction avaient montré une bonne acceptabilité et un intérêt conséquent pour l'étude. Les données de santé respiratoire ont permis de caractériser de manière précise les phénotypes respiratoires. On dispose ainsi d'informations détaillées sur l'asthme actuel, l'incidence de l'asthme, sa sévérité et son contrôle, grâce aux divers renseignements obtenus sur la symptomatologie, les traitements, les hospitalisations.

Autres données disponibles

L'exposition domestique, dans les douze derniers mois, a été estimée en 2009 et 2011 (étude Asthma-E3N et étude pilote) à partir d'un questionnaire standardisé. Les femmes de l'étude E3N y ont indiqué leur fréquence d'utilisation des sprays, des produits chimiques et leur fréquence d'exécution des tâches ménagères (jamais, moins d'un jour par semaine, 1 à 3 jours par semaine ou 4 à 7 jours par semaine).

De nombreuses autres informations ont également été recueillies à travers les différents questionnaires de l'étude E3N, parmi lesquels l'âge, le niveau d'étude, l'environnement pendant l'enfance, le statut tabagique à chaque questionnaire (fumeuse, non fumeuse, ex-fumeuse), le statut ménopausique à chaque questionnaire, etc…

RESULTATS

Alimentation

L'objectif axé autour de l'alimentation était de comparer les typologies alimentaires obtenues par une analyse en composantes principales (ACP) à celles identifiées par une analyse factorielle confirmatoire (AFC) parmi 30 589 femmes non fumeuses de la cohorte E3N. Nous avons utilisé l'AFC dans le même contexte que l'ACP, en considérant que chacun des 27 groupes alimentaires contribuaient à chacun des axes identifiés (typologies

alimentaires). Avec l'ACP comme l'AFC, trois typologies alimentaires similaires ont été obtenues: une s'apparentant à la typologie "Prudente", une s'apparentant à la typologie "Occidentale" et une s'apparentant à la typologie " Apéritif". En revanche, des corrélations différentes étaient observées selon la méthode utilisée, entre les typologies alimentaires et les groupes d'aliments, conduisant à des associations différentes avec les caractéristiques socio-économiques et l'incidence de l'asthme chez l'adulte. La typologie « Prudente » identifiée par AFC, plus fortement corrélée à la consommation de légumes (0,96 versus 0,67 pour l'ACP) s'apparentait plus à une « alimentation saine » que celle identifiée par ACP. La typologie « Prudente » identifiée par AFC était également plus fortement corrélée au fait d'avoir des parents fermiers, qui est lié à des habitudes alimentaires plus saines (23). De la même façon, la typologie « Occidentale » identifiée par AFC, plus fortement corrélée à la consommation de charcuteries (0.73 versus 0.51 pour l'ACP) et de pâtisseries (0.63 versus 0.40 pour l'ACP), s'apparentait plus à une « mauvaise alimentation » que celle identifiée par ACP. La typologie « Occidentale » identifiée par AFC était également inversement corrélée au fait d'avoir des parents fermiers, alors que la typologie « Occidentale » identifiée par ACP était positivement corrélée au fait d'avoir des parents fermiers.

Lorsque nous avons analysé ces typologies alimentaires en lien avec l'incidence de l'asthme à l'aide de modèles de Cox, une association positive à la limite de la signification a été observée pour la typologie « Prudente » identifiée par ACP après ajustement sur les facteurs de confusion (Risque relatif multivarié [intervalle de confiance à 95%] pour le 5ème quintile versus le 1er quintile: 1,24 [1,03-1,51]; P_{trend}=0.06), alors qu'aucune association significative n'a été observée pour la typologie « Prudente » identifiée par AFC. Une association positive significative a été observée pour la typologie « Occidentale » identifiée par AFC après ajustement sur les facteurs de confusion (RR multivarié [IC 95%] pour le 5ème quintile versus le 1er quintile: 1,30 [1,02-1,67]; P_{trend}=0,03), alors qu'aucune association significative n'a été observée pour la typologie « Occidentale » identifiée par ACP.

Une étude a montré que les typologies alimentaires identifiées par AFC étaient plus stables et cohérentes avec la littérature que celles identifiées par ACP (5). Jusqu'à présent, seulement quatre études longitudinales ont porté sur l'association entre des typologies alimentaires et l'incidence de l'asthme chez les adultes et aucune association significative n'a été mise en évidence entre ces typologies alimentaires, qui ont toutes été obtenues par ACP, et l'incidence de l'asthme (8–11). Notre étude utilisant l'AFC a suggéré un effet des typologies alimentaires sur l'incidence de l'asthme. Notre étude aboutit à la conclusion que l'AFC est

également une méthode à considérer pour l'identification des typologies alimentaires en épidémiologie nutritionnelle.

Obésité

Effet conjoint de l'obésité et de l'activité physique

Le premier objectif axé autour de l'obésité était d'étudier l'obésité en tant que facteur de risque de l'asthme et de comprendre les rôles conjoints et indépendants, dépendants du temps, de l'activité physique et l'obésité sur l'asthme actuel avec symptômes, en utilisant des modèles marginaux structuraux (MSM) afin de prendre en compte le problème de confusion dépendant du temps.

Ces analyses ont été conduites dans les études E3N et Asthma-E3N, parmi 15352 femmes. L'utilisation de MSM n'a mis en évidence aucune association entre l'activité physique et l'asthme actuel avec symptômes : les OR [IC 95%] étaient de 1,02 [0,91-1,15] et 1,03 [0,91-1,17] respectivement pour une activité physique modérée et intense versus une activité physique faible. En revanche, une association positive significative a été observée entre l'indice de masse corporelle (IMC) et l'asthme actuel avec symptômes : les OR [IC 95%] étaient de 1,39 [1,22-1,58] pour le surpoids versus un IMC normal et de 1,90 [1,56-2,30] pour l'obésité versus un IMC normal.

Nos résultats ont suggéré l'existence d'un effet causal de l'obésité sur l'asthme actuel avec symptômes, indépendamment de l'activité physique. Cela a également suggéré que l'effet potentiellement protecteur de l'activité physique sur l'asthme pourrait être médié par un effet protecteur de l'activité physique sur la composition corporelle. Notre étude était la première à utiliser des MSM pour analyser les interrelations entre facteurs nutritionnels et asthme. La plupart des autres études ont utilisé des méthodes de régression standard. Une étude a utilisé la méthode de la g-formula, qui est une autre méthode permettant de prendre en compte la confusion dépendant du temps et a montré un effet de la perte de poids, mais pas de l'activité physique, sur l'asthme (24). Nos résultats sont donc cohérents avec les résultats de cette étude, ainsi qu'avec les résultats de la littérature concernant le rôle controversé de l'activité physique dans l'asthme. D'autres études, utilisant des modèles statistiques adaptés pour prendre en compte ces interrelations complexes dépendant du temps, sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

L'obésité et l'exposition aux produits de nettoyage sur l'asthme

Le second objectif axé autour de l'obésité était d'étudier l'obésité en tant que facteur d'interaction avec d'autres facteurs environnementaux pro-inflammatoires de l'asthme, et plus particulièrement l'exposition domestique aux produits de nettoyage, disponible dans l'étude E3N.

Ce travail a été réalisé parmi 304 femmes de la cohorte E3N, dans le cadre de l'enquête pilote sur la santé respiratoire mise en place en 2009, et qui a permis de recueillir des données détaillées sur l'exposition domestique aux produits de nettoyage. Une association positive significative a été observée entre l'utilisation hebdomadaire de sprays ménagers et l'activité de l'asthme (OR [IC 95%] : 1,86 [1,04-3,33]), suggérant un effet délétère de l'exposition domestique aux sprays sur l'asthme. Après prise en compte de la prise de corticoïdes inhalés (traitement anti-inflammatoire de l'asthme), nous avons observé que cette association était plus forte pour les asthmatiques ne prenant pas de corticoïdes inhalés (OR [IC 95%] : 3,11 [1,56-6,17]), tandis qu'aucune association n'était observée pour les asthmatiques prenant des corticoïdes inhalés, suggérant un effet inflammatoire de l'utilisation de sprays sur l'asthme. Après stratification de nos analyses sur l'IMC, nous avons observé que l'association entre l'utilisation de sprays et l'activité de l'asthme sans prise de corticoïdes inhalés était presque deux fois plus forte pour les femmes en surpoids/obèses (OR [IC 95%] : 4,77 [1,26-18,04] contre 2,64 [1,14-6,13] pour les femmes avec un IMC normal), suggérant un effet inflammatoire de l'obésité sur l'asthme. En revanche, l'interaction n'était statistiquement pas significative (p d'interaction=0,54).

Deux études récentes ont montré un effet plus fort de la pollution extérieure et intérieure sur l'asthme chez les enfants en surpoids (18,19), suggérant que le surpoids/l'obésité pourrait augmenter l'effet délétère d'autres facteurs environnementaux et pro-inflammatoires de l'asthme. Notre étude permet d'appuyer cette hypothèse dans le contexte de l'exposition domestique aux sprays. En revanche, du fait du caractère transversal des analyses et du manque de puissance, nos résultats doivent être interprétés avec prudence. D'autres études sont nécessaires afin de vérifier ces hypothèses.

CONCLUSION

Lorsque nous avons comparé l'ACP et l'AFC pour l'identification des typologies alimentaires, l'AFC a permis d'identifier des typologies alimentaires plus cohérentes avec les hypothèses de la littérature, en termes de corrélations avec les groupes d'aliments et les caractéristiques sociales. La typologie « Prudente » identifiée par AFC s'apparentait plus à une « alimentation saine » que celle identifiée par ACP. De la même façon, la typologie « Occidentale » identifiée par AFC s'apparentait plus à une « mauvaise alimentation » que celle identifiée par ACP. Jusqu'à présent, aucune association significative n'a été mise en évidence entre des typologies alimentaires, essentiellement identifiées par ACP, et l'incidence de l'asthme chez les adultes. Notre étude utilisant l'AFC a suggéré un effet des typologies alimentaires, et plus particulièrement d'une typologie « Occidentale », sur l'incidence de l'asthme. En conclusion, l'AFC est une méthode à considérer pour l'identification des typologies alimentaires en épidémiologie nutritionnelle.

Lorsque nous avons considéré l'obésité en tant que facteur de risque et utilisé des MSM pour comprendre les rôles conjoints, dépendants du temps, de l'activité physique et l'obésité sur l'asthme, nos résultats ont suggéré l'existence d'un effet causal de l'obésité sur l'asthme actuel avec symptômes, indépendamment de l'activité physique. Lorsque nous avons considéré l'obésité en tant que facteur modificateur dans l'association entre l'utilisation domestique de sprays et l'activité de l'asthme, nous avons observé en l'absence de traitement anti-inflammatoire, un rôle délétère de l'utilisation de sprays sur l'asthme plus fort chez les femmes en surpoids. Nos résultats suggèrent que l'obésité pourrait augmenter l'effet délétère d'autres facteurs environnementaux de l'asthme via des mécanismes inflammatoires.

REFERENCES

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz A a, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):926–38.

2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012;18(5):716–25.

3. Antó JM. Recent advances in the epidemiologic investigation of risk factors for asthma: a review of the 2011 literature. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):192–200.

4. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13(1):3–9.

5. Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, et al. Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;96(5):1079–92.

6. Bakolis I, Burney P, Hooper R. Principal components analysis of diet and alternatives for identifying the combination of foods that are associated with the risk of disease: a simulation study. *Br. J. Nutr.* 2014;1–9.

7. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):201–10.

8. Butler LM, Koh W-P, Lee H-P, et al. Prospective study of dietary patterns and persistent cough with phlegm among Chinese Singaporeans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(3):264–70.

9. Varraso R, Fung TT, Barr RG, et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86(2):488–95.

10. Varraso R, Fung TT, Hu FB, et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax*. 2007;62(9):786–91.

11. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur. Respir. J.* 2009;33(1):33–41.

12. Boulet L-P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy*. 2013;43(1):8–21.

13. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(3):507–11.e6.

14. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(7):682–7.

15. Novosad S, Khan S, Wolfe B, et al. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J. Allergy*. 2013;2013:538642.

16. Lucas SR, Platts-Mills T a E. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;115(5):928–34.

17. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550–60.

18. Dong GH, Qian Z, Liu M-M, et al. Obesity enhanced respiratory health effects of ambient air pollution in Chinese children: the Seven Northeastern Cities study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013;37(1):94–100.

19. Lu KD, Breysse PN, Diette GB, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(4):1017–23, 1023.e1–3.

20. Zock J-P, Plana E, Jarvis D, et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176(8):735–41.

21. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur. Respir. J.* 2012;40(6):1381–9.

22. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498–504.

23. Varraso R, Oryszczyn MP, Mathieu N, et al. Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur. Respir. J.* 2012;39(1):67–75.

24. Garcia-Aymerich J, Varraso R, Danaei G, et al. Incidence of adult-onset asthma after hypothetical interventions on body mass index and physical activity: an application of the parametric g-formula. *Am. J. Epidemiol.* 2014;179(1):20–6.