



**HAL**  
open science

# Scores alimentaires et santé respiratoire dans l'étude Asthma-E3N

Wassila Ait-Hadad

► **To cite this version:**

Wassila Ait-Hadad. Scores alimentaires et santé respiratoire dans l'étude Asthma-E3N. Alimentation et Nutrition. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR006 . tel-04368470

**HAL Id: tel-04368470**

**<https://theses.hal.science/tel-04368470>**

Submitted on 1 Jan 2024

**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.

# Scores alimentaires et santé respiratoire dans l'étude Asthma-E3N

*Diet scores and respiratory health in the Asthma-E3N study*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n° 570 Santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Graduate School : Santé Publique. Référent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm),

sous la direction de **Raphaëlle VARRASO**, CR, HDR,

et la co-direction de **Marie-Christine BOUTRON-RUAULT**, DR, HDR

**Thèse soutenue à Villejuif, le 29 mars 2023, par**

**Wassila AIT-HADAD**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

**Emmanuelle KESSE-GUYOT**

DR INRAE, Université Sorbonne Paris Cité

Présidente

**Catherine FEART**

CR Inserm, Université Victor Segalen Bordeaux 2

Rapporteuse & Examinatrice

**Cecilia SAMIERI**

DR Inserm, Université Victor Segalen Bordeaux 2

Rapporteuse & Examinatrice

**Laurent GUILLEMINAULT**

PU-PH, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse

Examinateur

**Marie-Pierre TAVOLACCI**

PU-PH, Université de Rouen

Examinatrice

**Titre :** Scores alimentaires et santé respiratoire dans l'étude Asthma-E3N

**Mots clés :** Alimentation saine ; Alimentation pro-végétale ; Asthme ; Multimorbidités métaboliques ; Obésité ; Analyses de médiation

**Résumé :** L'objectif principal de la thèse était d'étudier les interrelations entre l'alimentation (estimée par deux scores alimentaires) et l'obésité sur l'asthme, chez les femmes âgées de la cohorte française E3N. Deux approches ont été choisies pour prendre en compte l'obésité dans l'association entre les scores alimentaires et l'asthme : une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité (défini par des profils de multimorbidités) (2011, n=3474 avec un asthme), dans un contexte de prévention secondaire ; et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation dans l'association entre alimentation et évolution des symptômes d'asthme (2011-2018), dans un contexte de prévention primaire et secondaire.

Le premier axe portait sur le score alimentaire AHEI-2010 (Alternate Healthy Eating Index), qui permet d'évaluer une alimentation saine. Pour la première approche, nous avons montré, qu'une alimentation saine était associée à un moindre risque d'appartenir à un profil de multimorbidités métaboliques. Pour la seconde approche, nous avons montré chez 5700 femmes sans symptôme d'asthme en 2011, qu'une alimentation saine était associée à une incidence plus faible des symptômes d'asthme, et que cette association était médiée à 40% par l'IMC. Chez 2921 femmes ayant des symptômes en 2011, une alimentation plus saine était associée de manière directe à une amélioration des symptômes d'asthme, et cette association était médiée à 10% par l'IMC.

Le second axe portait sur les scores d'alimentation à base de plantes, score sain (hPDI) (healthy Plant-based Diet Index) et moins sain (uPDI) (unhealthy Plant-based Diet Index), qui permettent d'évaluer la qualité nutritionnelle d'une alimentation pro-végétale.

Pour la première approche, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale saine ou moins saine, estimée respectivement par les scores hPDI et uPDI, était associée à un moindre risque d'appartenir à un profil de multimorbidités métaboliques. Pour la seconde approche, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale saine ou moins saine (hPDI et uPDI) était associée à une incidence plus faible de symptômes d'asthme ; un tiers de cette association était médié par l'IMC lorsque les femmes choisissaient préférentiellement des aliments végétaux sains (hPDI), et presque entièrement par l'IMC (89%) lorsque les femmes choisissaient préférentiellement des aliments végétaux moins sains (uPDI).

Au total, nous avons observé qu'une alimentation saine était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme, à la fois de manière directe et via ses effets sur la réduction de l'obésité ; une alimentation favorisant des protéines végétales saines par rapport à des protéines animale, était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme, partiellement via ses effets sur la réduction de l'obésité ; une alimentation favorisant des protéines végétales moins saines par rapport à des protéines animales était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme presque entièrement via ses effets sur la réduction de l'obésité ; une alimentation saine et une alimentation favorisant des protéines végétales saines par rapport à des protéines animales était associée à un moindre risque d'avoir des comorbidités cardio-métaboliques ; enfin ces deux types d'alimentation étaient tous deux associés à une amélioration des symptômes d'asthme via leur effet sur la réduction de l'obésité. Ces résultats suggèrent que la prévention de l'obésité et le choix d'une alimentation saine, orientée vers une plus grande consommation de protéines végétales doivent être encouragés pour la prévention primaire et secondaire de l'asthme chez la femme d'âge mûr.

**Title :** Diet scores and respiratory health in the Asthma-E3N study

**Keywords :** Healthy diet ; Plant-based diet ; Asthma ; Metabolic multimorbidities ; Obesity ; Mediation analyses

**Abstract :** The main objective of the thesis was to study the interrelationship between diet (assessed by two diet scores) and obesity on asthma, in elderly women from the French E3N cohort. Two approaches were chosen to consider obesity in the association between diet scores and asthma: a first one, based on the study of an asthma phenotype that includes obesity (defined by multimorbidity profiles) (2011, n=3474 with asthma), in a context of secondary prevention; and a second one, which considered obesity as a mediator in the association between diet and changes in asthma symptoms (2011-2018), in a context of primary and secondary prevention.

The first aim focused on the Alternate Healthy Eating Index (AHEI-2010) score, which enables to assess a healthy diet. For the first approach, we showed that a healthy diet was associated with a lower risk to belong to the "Predominantly metabolic multimorbidity-related medications profile". For the second approach, we found, in 5,700 women with no asthma symptoms in 2011, that a healthy diet was associated with a lower incidence of asthma symptoms, and that the association was 40% mediated by BMI. In 2,921 women with symptoms in 2011, a healthier diet was directly associated with improved asthma symptoms, and the association was 10% mediated by BMI.

The second aim considered the healthy (hPDI) and unhealthy (uPDI) plant-based diet scores, which evaluated the nutritional quality of a plant-based diet.

For the first approach, we showed that a healthy or unhealthy plant-based diet, estimated by the hPDI and uPDI scores, respectively, was associated with a lower risk to belong to the "Predominantly metabolic multimorbidity-related medications profile". For the second approach, we found that a healthy or unhealthy plant-based diet (hPDI and uPDI) was associated with a lower incidence of asthma symptoms; one-third of the association was mediated by BMI when women favored healthy plant foods, and almost completely by BMI (89%) when women favored less-healthy plant foods.

In total, we found that a healthy diet was associated with a reduced risk of asthma, both directly and via its effects on reducing obesity; a diet that favored healthy plant proteins over animal proteins was associated with a reduced risk of asthma incidence partially via its effects on reducing obesity; a diet favoring unhealthy plant proteins over animal proteins was associated with a reduced risk of asthma incidence almost completely via its effect on reducing obesity; a healthy diet and a diet that favored healthy plant proteins over animal proteins was associated with a lower risk of having cardiometabolic comorbidities; and both types of diet were associated with an improvement in asthma symptoms via their effects on reducing obesity. These results suggest that both preventing obesity and choosing a healthy diet, oriented towards larger consumption of plant proteins, should be encouraged for the primary and secondary prevention of asthma among elderly women.

## REMERCIEMENTS

---

Une thèse est une merveilleuse mais difficile aventure de 3 ans où se mêlent un tas de sentiments entre doute et certitude, joie et tristesse, confiance et perte d'estime. Et pour toutes ces raisons, une thèse ne peut être réussie que si l'on est bien entourée. De nombreuses personnes ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail et je leur exprime toute ma gratitude.

Mes premiers remerciements s'adressent à mes directrices de thèse Raphaëlle Varraso et Marie-Christine Boutron-Ruault pour leur accompagnement et leur bienveillance. Raphaëlle, ces quelques lignes ne suffiront pas pour te décrire toute ma gratitude. Alors, simplement, MERCI ! Merci de m'avoir accueillie pour mon stage de M2 et de m'avoir permis de réaliser cette thèse, qui me tenait tellement à cœur. Merci d'avoir été là, tant sur le plan scientifique qu'humain ; d'avoir été à l'écoute, toujours disponible quand j'en avais besoin. Parce que cette thèse n'aura pas été de tout repos, merci d'avoir été là, quand « c'était la course contre la montre ».

Je tenais également à vous remercier Marie-Christine, d'être aussi généreuse dans votre partage de connaissance. À votre contact, j'ai beaucoup appris et pour cela, je vous exprime ici d'infinis remerciements.

Ensuite, je remercie Emmanuelle Kesse-Guyot, Cecilia Samieri, Catherine Feart, Laurent Guilleminault et Marie-Pierre Tavolacci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de prendre le temps d'évaluer ce travail. Je tenais à remercier plus particulièrement Emmanuelle, qui a été une professeure exceptionnelle avec de précieux conseils qui m'ont aidée dans mon orientation. J'ai également une immense reconnaissance pour Catherine Feart pour avoir accepté à la dernière minute de faire partie de mon jury.

Je veux également remercier chaleureusement Serge Hercberg et Pilar Galan qui m'ont permis de réaliser mon premier stage à l'EREN en épidémiologie afin de confirmer mes choix d'orientation. Merci à Chantal Julia de m'avoir encadrée durant ce premier stage. Je voudrais également remercier Sandrine Péneau qui a accepté de m'encadrer pour valider mon master de nutrition humaine. Merci d'avoir été si bienveillante, de si bon conseil et de ta générosité.

Ce travail a été réalisé en utilisant les données issues de l'étude E3N. Je souhaite donc remercier toutes les participantes de l'étude ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de celle-ci.

Je remercie l'équipe « Exposome-Hérédité » de m'avoir accueillie et avoir été disponible notamment dans le data-management des données respiratoires d'E3N. Mes remerciements vont plus particulièrement, à Emmanuelle Correia, Roselyn Rima Gomes et Sofiane Harizi pour leur gentillesse et leur aide tout au long de cette thèse. Merci Emmanuelle pour ta réactivité et tous tes conseils, je ne m'en serai jamais sortie avec les données E3N sans toi ! Je remercie également Nasser pour sa disponibilité et pour nos échanges qui étaient, à chaque fois, très constructifs.

Je tiens également, à remercier toute l'équipe « Epidémiologie Respiratoire Intégrative » au sein de laquelle j'ai passé ces trois ans et demi de thèse, pour leur accueil chaleureux et leur bienveillance. Du plus profond de mon cœur, vous êtes la meilleure équipe et la plus humaine, que je connaisse. Venir à Villejuif a toujours été une joie grâce à vous. Merci à Rachel, Oriane, Nicole, Bénédicte et Laurent, pour nos échanges, le partage de vos expertises et votre transmission de savoir. Je voudrais plus particulièrement remercier Rachel, merci d'avoir été une écoute attentive sans jugement quand j'en ai eu besoin. Je remercie Ghislaine et Béatrice de leur gentillesse et de m'avoir apporté leur aide dans la gestion de tous les aspects administratifs relatifs à cette thèse ; et surtout pour toutes les discussions qu'on a pu avoir.

Merci à tous les doctorants, post-doctorants et ingénieurs que j'ai rencontrés pendant mon temps passés dans l'équipe, Stéphanie, Samira, Vanessa, Laure, Diane, Benjamin, Pierre, Miora, Clémence, Anastasie, Ibrahim, Rosalie, Tajidine, Emilie, Guillaume et Marine, nous avons passé des moments merveilleux et nous nous sommes tous soutenus. Merci Annabelle d'avoir été de si bon conseils, de m'avoir aidée en statistiques et d'être toujours de si bonne humeur. Merci aux ViMariés pour nos (fou) rires, nos discussions à n'en pas finir ; Je peux dire que vous êtes devenus des amis ! Plus particulièrement, Guillaume et Marine, c'est avec vous que tout a commencé et sachez que ça a été un réel plaisir de partager toute cette aventure avec vous.

Je souhaite également remercier mes amis, Fadila, Imen, Noémie, Meriem, Zoë pour leur soutien continu. Un merci tout particulier à mes amies de toujours, Assia et Mouna de me supporter depuis 15 longues années (Oh c'est long dis donc !). Mais bon comme tu le dis, si bien Assia, y'avait pas d'autres choix !

Enfin, je tiens à remercier toute ma famille pour leur soutien sans faille, de loin comme de près. Merci à Saida et mes cousins préférés au monde entier que je ne vais jamais pas aimer, Zinou, Jadou et Mila. Merci à mes tantes, tata wa, tata za, Samou, tata Ourida, tata Lila, Malika, Assia, Souad, Sihem, Asma, Kahina et Souad C, mes oncles et mes cousin(e)s (Wisseem et Rania, Amina, Sarah, Youcef et Lyna, etc..) . Amine, on a toujours dit qu'on finirait nos études ensemble, c'est chose faite, nous voilà Docteur ! Merci à ma belle famille d'avoir toujours cru en moi. Durant cette thèse, j'ai perdu l'une des personnes les plus chères à mon cœur, ma Yemma, elle qui a toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenue, qui aurait tant aimé me voir diplômée en tant que Docteure... Yemma, ce doctorat c'est aussi pour toi que je l'ai fait, pour te rendre fière « Yelis nemim, thassa n thassa thoughal Docteur » !

Et puis mes derniers remerciements sont adressés à ma famille la plus proche, aux athd, mes parents, mon frère, mon mari et ma fille. Merci, mon tonton, tata Farida, mes bibichettes forever (Racha, Yousra et Syreen) et l'amour de ma vie (Amyr). A mes parents, je n'aurai jamais pu réussir sans vous. Vous m'avez toujours soutenue, vous avez été là dans les hauts et surtout dans les bas. Merci Papa, d'être l'épaule sur laquelle j'ai toujours pu me reposer et surtout de me laisser me plaindre à chaque fois que j'en ressens le besoin, tu es le meilleur père du monde. Maman, cette thèse, je te la dédie ; je réalise ton rêve et c'est un honneur pour moi. A mon frère jumeau qui a toujours été là, depuis le ventre de maman, tu me colles ! A mon mari qui m'a toujours encouragée à poursuivre ma voie. Et à ma fille, mon bébé qui me donne tant d'amour tous les jours. Merci !

# COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

---

## Articles publiés dans le cadre de la thèse

- Bédard, A., Li, Z., **Ait-hadad, W.**, Camargo, C.A., Leynaert, B., Pison, C., Dumas, O., Varraso, R. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18 (6): 3013. doi:10.3390/ijerph18063013
- **Ait-hadad W**, Bédard A, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Healthy diet associated with better asthma outcomes in elderly women of the French Asthma-E3N study. *Eur J Nutr* 2022; 61(5): 2555–2569. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02815-0>.
- **Ait-hadad W**, Bédard A, Delvert R, Orsi L, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Plant-based diets and the incidence of asthma symptoms among elderly women, and the mediating role of body mass index. *Nutrients* 2023; 15(1): 52. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/52>. Article sélectionné dans la catégorie « Highly Accessed Articles » par Nutrients.

## Articles soumis dans le cadre de la thèse

- **Ait-hadad W**, Bédard A, Orsi L, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Association between healthy diet and evolution of asthma symptoms: mediating role of body mass index.

## Communications dans le cadre de la thèse

- **Ait-hadad W**, Bédard A, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Healthy diet scores and asthma symptoms in elderly women. Communication affichée au congrès de l'European Respiratory Society, septembre 2020, en ligne.
- **Ait-hadad W**, Bédard A, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Alimentation saine et asthme

chez les femmes âgées de l'étude Asthma-E3N. Communication orale lors de la Journée scientifique du CESP, novembre 2020, en ligne ; <https://www.youtube.com/watch?v=kOQ8IO08fXk>.

- **Ait-hadad W**, Bédard A, Orsi L, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Mediating role of the body mass index in the prospective association between a healthy diet and changes in asthma symptoms in elderly women. Communication affichée au congrès de l'European Respiratory Society, septembre 2022, Barcelone
- **Ait-hadad W**, Bédard A, Orsi L, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Macdonald C, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Une alimentation saine associée à moins d'asthme chez les femmes âgées de l'étude française Asthma-E3N. Brève scientifique dans la newsletter du site de l'Université Paris-Saclay, 2022, <https://sco.lt/7soaDQ>.
- **Ait-hadad W**, Bédard A, Delvert R, Orsi L, Chanoine S, Dumas O, Laouali N, Le Moual N, Leynaert B, Siroux V, Boutron-Ruault M-C, Varraso R. Alimentation pro-végétale saine et moins saine, évolution des symptômes d'asthme et médiation par l'indice de masse corporelle chez les femmes âgées de l'étude française Asthma-E3N. Brève scientifique dans la newsletter du site de l'Université Paris-Saclay, 2023.

### Autres articles publiés

- **Ait-hadad W**, Bénard M, Shankland R, Kesse-Guyot E, Robert M, Touvier M, Hercberg S, Buscail C, Péneau S. Optimism is associated with diet quality, food group consumption and snacking behavior in a general population. *Nutr J* 2020; DOI: 10.1186/s12937-020-0522-7
- Rober M, Buscail C, Allès B, Shankland R, Tavolacci MP, Déchelotte P, Courtois F, **Ait-hadad W**, Andreeva VA, Touvier M, Hercberg S. Dispositional optimism is associated with weight status, eating behavior, and eating disorders in a general population-based study. *Int J Eat Disord* 2020; doi: 10.1002/eat.23347
- Shah S, Mahamat-Saleh Y, **Ait-hadad W**, Varraso R, Boutron-Ruault MC, Laouali N. Adherence to Healthy and Unhealthy Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer



Overall and by Hormone Receptor and Histologic Subtypes Among Postmenopausal Women. Current Developments in Nutrition. 2022

- Pacheco Da Silva E\*, Ngutuka M\*, Dumas O, Orsi L, **Ait-hadad W**, Lemire P, Quentin J, Pin I, Varraso R, Siroux V, Le Moual N. Longitudinal associations of household use of cleaning agents and asthma symptoms in women: the EGEA study. (soumis)

### **Autres communications**

- **Ait-hadad W**, Bénard M, Shankland R, Kesse-Guyot E, Robert M, Touvier M, Hercberg S, Buscail C, Péneau S. Optimism is associated with diet quality, food group consumption and snacking behavior in a general population. Communication affichée au congrès de la Federation of European Nutrition Societes, octobre 2019, Dublin.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE 1 : ETAT DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>26</b>
<b>I. L'asthme.....</b>	<b>26</b>
1. Définition de l'asthme.....	26
1.1. Caractéristiques de l'asthme .....	26
1.2. Phénotypes de l'asthme.....	27
1.3. Contrôle de l'asthme et traitements.....	31
2. Epidémiologie de l'asthme.....	32
2.1. Prévalence et incidence de l'asthme .....	32
2.2. Facteurs de risque de l'asthme.....	32
2.3. Evaluation de l'asthme en épidémiologie .....	39
<b>II. Alimentation et asthme.....</b>	<b>45</b>
1. Méthodes d'évaluation de l'alimentation.....	46
1.1. Rappel de 24h.....	47
1.2. L'enregistrement de 24h.....	47
1.3. L'histoire alimentaire .....	48
1.4. Le questionnaire de fréquences alimentaires (FFQ) .....	48
1.5. Mesures de marqueurs biologiques.....	49
2. Méthodes d'analyses des apports alimentaires.....	49

2.1.	Approche nutriments et/ou aliments considérés de manière isolée .....	50
2.2.	Approche globale de l'alimentation.....	52
3.	Alimentation et asthme de l'adulte .....	58
3.1.	Fenêtres d'exposition et d'expression .....	59
3.2.	Hypothèses et mécanismes biologiques .....	60
3.3.	Approche par nutriment.....	64
3.4.	Approche par aliment.....	66
3.5.	Approche par alimentation globale.....	69
<b>III.</b>	<b>Le rôle de l'obésité dans la relation alimentation-asthme.....</b>	<b>82</b>
1.	Estimation de la composition corporelle en épidémiologie .....	83
1.1.	L'indice de masse corporelle (IMC).....	83
1.2.	La mesure des plis cutanés .....	84
1.3.	Tour de taille, tour de hanches et ratio tour de taille/tour de hanches.....	84
1.4.	Les silhouettes corporelles.....	84
1.5.	L'impédance bioélectrique (BIA).....	85
1.6.	Autres méthodes.....	86
2.	Interrelations entre alimentation, obésité et asthme.....	86
2.1.	Prise en compte de l'obésité dans un phénotype d'asthme.....	86
2.2.	Obésité : Facteur de médiation dans l'association alimentation-asthme .....	89
3.	Les analyses de médiation dans les études épidémiologiques .....	91
3.1.	L'approche traditionnelle.....	92
3.2.	L'approche contrefactuelle .....	93
<b>PARTIE 2 :</b>	<b>OBJECTIFS DE LA THESE .....</b>	<b>99</b>
<b>PARTIE 3 :</b>	<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>102</b>
<b>I.</b>	<b>L'étude E3N.....</b>	<b>102</b>
1.	Présentation de l'étude .....	102
1.1.	Inclusion des participantes E3N .....	104
1.2.	Suivi des participantes .....	104
1.3.	Données biologiques .....	108

1.4.	Données de remboursement des médicaments.....	108
2.	L'étude cas-temoin Asthma-E3N.....	109
<b>II.</b>	<b>Les données respiratoires.....</b>	<b>111</b>
1.	L'asthme dans E3N.....	111
2.	L'asthme dans Asthma-E3N.....	114
3.	Les données sur l'asthme utilisées dans la thèse .....	114
3.1.	Les profils de multimorbidités .....	114
3.2.	Le score de symptômes et son évolution au cours du temps.....	116
<b>III.</b>	<b>Les données alimentaires .....</b>	<b>117</b>
1.	Questionnaires alimentaires.....	117
2.	Les données sur les scores alimentaires utilisés dans la thèse.....	121
2.1.	Alternate Healthy Eating Index 2010 (AHEI-2010).....	122
2.2.	Plant-based Diet Index (PDI) .....	125
<b>IV.</b>	<b>Les autres variables.....</b>	<b>130</b>
1.	L'indice de masse corporelle.....	130
2.	Les facteurs de confusion.....	131
<b>V.</b>	<b>Populations étudiées et analyses statistiques .....</b>	<b>134</b>
1.	Objectif 1a et 2a : Scores alimentaires et profils de multimorbidité.....	134
1.1.	Population étudiée.....	134
1.2.	Analyses statistiques.....	137
2.	Objectifs 1b et 2b : Scores alimentaires et évolution des symptômes d'asthme....	142
2.1.	Population étudiée.....	142
2.2.	Analyses statistiques.....	149
<b>PARTIE 4 : RESULTATS.....</b>		<b>151</b>
<b>I.</b>	<b>Score alimentaire AHEI-2010 et asthme .....</b>	<b>151</b>
1.	Introduction.....	151
2.	Résultats.....	153
2.1.	Objectif 1a : Association entre l'AHEI-2010 et les profils de multimorbidité .	153

Caractéristiques des participantes .....	153
Associations entre le score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité .....	156
2.2. Objectif 1b : Association entre le score AHEI-2010 et l'évolution du score de symptômes d'asthme et médiation par l'IMC.....	159
Caractéristiques des participantes .....	159
Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme .....	162
Association entre le score AHEI-2010 et les changements de symptômes d'asthme.....	166
3. Résumé des résultats .....	171
3.1. AHEI-2010 et profils de multimorbidité.....	171
3.2. AHEI-2010 et incidence des symptômes d'asthme .....	171
3.3. AHEI-2010 et changements des symptômes d'asthme .....	171
<b>II. Scores alimentaires PDI et asthme.....</b>	<b>173</b>
1. Introduction.....	173
2. Résultats.....	174
2.1. Objectifs 2a : Association entre les scores PDI et les profils de multimorbidité 174	
Caractéristiques des participantes .....	174
Association entre le score hPDI et les profils de multimorbidité .....	180
Association entre le score uPDI et les profils de multimorbidité .....	183
2.2. Objectifs 2b : Association entre les scores PDI et l'évolution des symptômes d'asthme.....	186
Caractéristiques des participantes .....	186
Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme .....	193
Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme .....	198
Association entre le score hPDI et les changements de symptômes d'asthme .....	203
Association entre le score uPDI et les changements de symptômes d'asthme .....	208
3. Résumé des résultats .....	213
3.1. PDI et profils de multimorbidité .....	213
3.2. PDI et incidence des symptômes d'asthme.....	213
3.3. PDI et changements des symptômes d'asthme.....	214
<b>PARTIE 5 : DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>215</b>

<b>I. Synthèse générale des résultats et comparaison avec la littérature.....</b>	<b>215</b>
1. L'alimentation en prévention primaire de l'asthme.....	215
2. L'alimentation comme prévention secondaire de l'asthme .....	219
2.1. Multimorbidités associées à l'asthme.....	219
2.2. Activité de la maladie.....	220
<b>II. Aspects méthodologiques .....</b>	<b>223</b>
1. Evaluation de l'alimentation.....	223
2. Evaluation de l'asthme.....	226
3. Interrelations complexes entre l'alimentation, l'obésité et l'asthme.....	227
<b>III. Impacts et perspectives en santé publique.....</b>	<b>229</b>
1. Favoriser une alimentation saine et pro-végétale.....	229
2. Prévention de l'obésité et du tabagisme.....	231
<b>IV. Forces et limites .....</b>	<b>233</b>
1. Extrapolation des résultats.....	233
2. Causalité.....	233
3. Biais liés à l'évaluation de la santé respiratoire.....	234
4. Biais liés au recueil des données alimentaires.....	235
5. Confusion résiduelle.....	235
<b>V. Perspectives .....</b>	<b>236</b>
1. Autres scores alimentaires .....	236
2. Autres phénotypes d'asthme et leurs évolutions.....	236
3. Autres indicateurs de l'obésité.....	237
4. Rôle des facteurs nutritionnels dans l'asthme.....	238
<b>Références.....</b>	<b>239</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>274</b>

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Conceptional approach to complex diseases, figure tiré de l'article Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention de Von Mutius et al. [14].....	29
Figure 2 : Profils de multimorbidités obtenus à partir d'une analyse en classe latente, schéma issu de l'article de Chanoine et al. : « Multimorbidity medications and poor asthma prognosis » [139] .....	44
Figure 3 : Rôle de l'alimentation sur l'inflammation systémique et inflammation des voies aériennes, figure tiré de l'article de Guillemainault et. Al : "Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message?" [15].....	62
Figure 4 : Imagier de silhouettes corporelles de femmes (en haut) et hommes (en bas) à l'âge adulte.....	85
Figure 5. Graphe représentant la relation entre alimentation-obésité-asthme.....	89
Figure 6 : Schéma représentant les effets d'une analyse de médiation .....	92
Figure 7 : Différence entre une étude d'association traditionnelle et l'approche contrefactuelle .....	94
Figure 8 : Objectifs de la thèse .....	100
Figure 9 : Description des études E3N et E4N .....	103
Figure 10 : Les différents questionnaires E3N et les données recueillies.....	107
Figure 11: Sélection de la population Asthma-E3N .....	109
Figure 12 : Incidence et changement des symptômes d'asthme.....	117
Figure 13 : Instruction pour la première partie du questionnaire alimentaire .....	118
Figure 14 : Exemple de différentes portions d'aliments .....	119
Figure 15 : Exemple d'aliments estimés en unités.....	119
Figure 16 : Instruction pour la deuxième partie du questionnaire alimentaire.....	120
Figure 17 : Diagrammes de flux des participantes pour les objectifs 1a et 2a (n = 3474) .....	135

Figure 18 : Diagramme de flux des participantes pour les analyses des objectifs 1b et 2b (n = 8 621) .....	143
Figure 19 : Modèle conceptuel pour les associations entre les scores alimentaires et l'évolution des scores d'asthme en prenant en compte l'IMC comme potentiel médiateur .....	150
Figure 20 : Associations entre les tertiles du score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique.....	158
Figure 21 : Association entre les quintiles du score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiée selon le statut tabagique.....	165
Figure 22 : Association entre le score AHEI-2010 (selon la médiane) et le changement de symptômes d'asthme stratifiée selon le statut tabagique .....	170
Figure 23 : Associations entre les tertiles du score hPDI et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique.....	182
Figure 24 : Associations entre les tertiles du score uPDI et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique.....	185
Figure 25 : Associations entre les tertiles du score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique .....	197
Figure 26 : Associations entre les tertiles du score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique .....	202
Figure 27 : Associations entre le score hPDI (divisé selon la médiane) et le changement des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique.....	207
Figure 28 : Associations entre le score uPDI (divisé par la médiane) et le changement de symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique .....	212



## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des questionnaires alimentaires.....	46
Tableau 2 : Etudes sur les associations entre les scores alimentaires et l'asthme chez les adultes, en termes de prévention primaire et secondaire (revue de littérature).....	74
Tableau 3 : Description de la population Asthma-E3N à l'inclusion en 2011 (n=19 404) .....	110
Tableau 4 : Questions sur l'asthme dans les différents questionnaires E3N.....	113
Tableau 5 : Score AHEI-2010, version originelle et adaptation .....	123
Tableau 6 : Répartition des aliments de la base de données alimentaires dans chacun des items du score AHEI-2010.....	124
Tableau 7 : Transformation des unités de la base alimentaire E3N .....	125
Tableau 8 : Groupes d'aliments constituant les différents items des 3 scores PDI, hPDI, uPDI et leurs critères de notation.....	127
Tableau 9 : Répartition des aliments de la base de données alimentaires dans chacun des items des scores hPDI et uPDI.....	129
Tableau 10 : Comparaison des participantes exclues et incluses par rapport aux données alimentaires et à l'asthme pour les objectifs 1a et 2a.....	138
Tableau 11 : Caractéristiques de la population selon les profils de multimorbidité (n=3 474).....	140
Tableau 12 : Comparaison des participantes exclues et incluses par rapport à l'asthme et aux données alimentaires pour les objectifs 1b et 2b .....	145
Tableau 13 : Caractéristiques de la population selon l'évolution des symptômes d'asthme (n= 8 621) .....	147
Tableau 14 : Caractéristiques de la population selon les tertiles d'AHEI-2010 (n= 3 474) .....	154
Tableau 15 : Association entre les tertiles du score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité (n=3 474).....	157

Tableau 16 : Caractéristiques de la population selon les quintiles du score AHEI-2010 (n= 8 621).....	160
Tableau 17 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=5 700) .....	163
Tableau 18 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700) .....	163
Tableau 19 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700).....	164
Tableau 20 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec un cancer ou une MCV en 1993 (n=4868) .....	164
Tableau 21 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=2 921) .....	167
Tableau 22 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921) .....	167
Tableau 23 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921).....	168
Tableau 24 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec un cancer ou une MCV en 1993 (n=2272) .....	168
Tableau 25 : Caractéristiques de la population selon les tertiles du score hPDI (n= 3 474).....	176
Tableau 26 : Caractéristiques de la population selon les tertiles du score uPDI (n= 3 474).....	178
Tableau 27 : Association entre le score hPDI et les profils de multimorbidité (n=3 474).....	181

Tableau 28 : Association entre le score uPDI et les profils de multimorbidité (n=3 474).....	184
Tableau 29 : Caractéristiques de la population selon les quintiles de hPDI (n= 8 621) .....	187
Tableau 30 : Caractéristiques de la population selon les quintiles de uPDI (n= 8 621) .....	190
Tableau 31 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC (n= 5 700).....	194
Tableau 32 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700).....	194
Tableau 33 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700) .....	195
Tableau 34 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=4868) .....	195
Tableau 35 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC (n= 5 700).....	199
Tableau 36 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700).....	199
Tableau 37 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700) .....	200
Tableau 38 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=4868) .....	200
Tableau 39 : Association entre le score hPDI avec le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=2 921) .....	204
Tableau 40 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921).....	204

Tableau 41 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921) .....	205
Tableau 42 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=2 272) .....	205
Tableau 43 : Association entre le score uPDI avec le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC (n=2 921) .....	209
Tableau 44 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921).....	209
Tableau 45 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921) .....	210
Tableau 46 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d’asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n= 2 272) .....	210
Tableau 47 : Comparaison des items inclus dans les scores hPDI, uPDI et AHEI-2010 .....	225

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

MCV : Maladies CardioVasculaires

IMC : Indice de Masse Corporelle

E3N : Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

AHEI-2010 : Alternate Healthy Eating Index-2010

hPDI : healthy Plant-based Diet Index

uPDI : unhealthy Plant-based Diet Index

GINA : Global INitiative for Asthma

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

GBD : Global Disease Burden

NSE : Niveau Socio-Economique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

BMRC : British Medical Research Council

IUATLD : International Union against Tuberculosis and Lung Diseases

ECRHS : European Community Respiratory Health Survey

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

FFQ : Questionnaire de fréquences alimentaires

CIQUAL : Centre d'Informations sur la QUalité des ALiments

AFC : Analyse Factorielle Confirmatoire

ACP : Analyse en Composantes Principales

HEI : Healthy Eating Index

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PNNS-GS : PNNS- Guideline Score

HEIFA : Healthy Eating Index For Australian

DASH : Dietary Approaches to Stop Hypertension

DII : Dietary Inflammatory Index

AGS : Acides Gras Saturés

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés

TAC : Total Antioxydant Capacity

CRP : Protéine C réactive

AGMI : Acides Gras Mono-Insaturés

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

ANSES : Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale

EGEA : Etude sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and nutrition

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

EFS : Établissement Français du Sang

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

EPA : acide eicosapentaénoïque

DHA : acide docosahexaénoïque

LOCF : Last Observation Carry Forward

ERS : European Respiratory Society

## INTRODUCTION

---

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes fréquente, qui concerne 262 millions de personnes dans le monde [1]. C'est une maladie complexe avec une forte hétérogénéité phénotypique et des symptômes qui varient au cours du temps. L'asthme survient la plupart du temps dans l'enfance, mais peut survenir à l'âge adulte. La prévalence de l'asthme est estimée à 17,8% chez les enfants entre 5 et 9 ans, elle diminue ensuite pour atteindre 6,9% chez les 45-49 ans, puis elle augmente progressivement chez les 65-69 ans où elle est estimée à 8% [2]. La maladie peut rester stable tout au long de la vie, disparaître durant plusieurs années, réapparaître, et/ou s'aggraver à tout âge. Chez les personnes de plus de 65 ans, la prévalence de l'asthme reste élevée, puisqu'elle varie entre 4 et 13% selon les pays et les études [3], même si cette prévalence est probablement sous-estimée en raison d'un sous-diagnostic dans cette tranche d'âge [4]. Chez les personnes de plus de 65 ans, et notamment chez les femmes, l'asthme est une maladie avec des conséquences importantes en termes de santé publique car il est associé à plus d'hospitalisations [4, 5], une moins bonne qualité de vie [3-5], un moins bon contrôle de l'asthme [4], et un asthme plus sévère [6], comparativement à des personnes plus jeunes avec un asthme. De plus, la multimorbidité est fréquente chez les patients avec de l'asthme, en particulier chez les personnes âgées [7]. En effet, au-delà de certaines maladies bien établies comme étant liées à l'asthme, telles que la rhinite allergique ou plus récemment l'obésité, des études récentes ont suggéré que les maladies cardiovasculaires (MCV), le syndrome métabolique, ou le diabète de type 2 étaient également associés à l'asthme [8].

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulte d'interrelations complexes entre des facteurs génétiques, sociaux, environnementaux, et comportementaux. La prévalence de l'asthme a fortement augmenté durant la seconde moitié du XX<sup>ème</sup>

siècles notamment dans les pays industrialisés, et elle présente maintenant un plateau [9]. Il a été fait l'hypothèse qu'il y aurait un lien avec la modification de l'environnement et de facteurs comportementaux. De nombreuses recherches ont, par exemple, mis en évidence un rôle du tabac [10], de l'exposition à la pollution de l'air notamment chez les enfants [11], et des produits de nettoyage [12]. Les pays industrialisés connaissent, dans le même temps, une modification des comportements alimentaires, avec notamment une diminution de la consommation des fruits et légumes, une augmentation de la consommation d'aliments industriels, et plus généralement, une diminution de la qualité globale de l'alimentation. De nombreuses recherches sur les relations entre alimentation et asthme ont été réalisées ces quarante dernières années, surtout chez les enfants, et ont montré un rôle bénéfique des fruits et légumes [13]. Une revue récente parue dans le Lancet a conclu à un impact bénéfique d'une supplémentation en huile de poisson et vitamine D pendant la grossesse, sur le risque d'asthme chez les enfants [14]. Cependant, l'impact de l'alimentation chez les adultes, et encore plus chez les personnes âgées reste encore mal connu. L'une des raisons est probablement la complexité, à la fois de la caractérisation de l'asthme (prévalent, incident, ou évolution chez les patients avec de l'asthme) [15, 16], et de l'estimation de l'alimentation (nutriments, aliments, typologies alimentaires). En épidémiologie nutritionnelle, il est classique de s'intéresser aux effets de la consommation d'un ou de plusieurs aliments ou nutriments. Cependant, cette approche soulève des questions conceptuelles et méthodologiques. Ainsi, il a été proposé d'étudier l'alimentation de façon plus globale en considérant la manière dont les aliments et les nutriments sont consommés ensemble, à l'aide de scores alimentaires notamment [17]. Chez les enfants, les études se sont majoritairement intéressées à l'association entre une alimentation de type Méditerranéenne et l'asthme et ont montré globalement un effet protecteur de cette alimentation sur l'asthme, les sifflements et la sévérité de l'asthme chez les enfants [18]. Chez les adultes, les études sont plus rares et les résultats moins cohérents.



L'obésité est l'un des facteurs de risque reconnu de l'asthme [19, 20]. L'obésité est une maladie multifactorielle dont l'un des déterminant majeur est l'alimentation [21]. Ainsi, il existe des interrelations complexes entre l'obésité, l'alimentation et l'asthme qui posent un problème méthodologique dans la prise en compte des effets de confusion, d'interaction et/ou de médiation dans les analyses entre l'alimentation et l'asthme [22]. Une première approche pour prendre en compte ces interrelations est de s'intéresser à un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité [19, 23], comme le phénotype « obese-asthma ». Ce phénotype, qui concerne plus souvent les femmes que les hommes, est caractérisé par un début d'asthme tardif, plutôt non allergique, avec de nombreux symptômes, et il est associé à un mauvais contrôle de la maladie qui s'améliore après une chirurgie bariatrique [24]. Cet asthme est plus souvent associé à des multimorbidités métaboliques dont les MCV et le diabète de type II [8]. Dans un contexte longitudinal, une autre approche est de considérer l'obésité comme un facteur de médiation dans la relation alimentation-asthme [25, 26], et de quantifier et de dissocier l'effet direct de l'alimentation sur l'asthme, de l'effet indirect médié par l'indice de masse corporelle (IMC).

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre les interrelations entre deux facteurs nutritionnels, à savoir l'alimentation (estimée par deux scores alimentaires) et l'obésité, et la santé respiratoire, chez les femmes âgées de la cohorte française E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale).

Dans une première partie, nous présenterons l'état des connaissances sur les définitions et l'épidémiologie de l'asthme, et sur les méthodes d'évaluation de l'alimentation en épidémiologie. Nous décrirons l'état de la littérature sur l'association entre alimentation et asthme chez les adultes, et les méthodes d'estimation de la composition corporelle, enfin les interrelations existantes entre alimentation, obésité et asthme.

Dans une deuxième partie, nous détaillerons les différentes questions de recherche et les objectifs qui en découlent.

Dans une troisième partie, nous présenterons les méthodes utilisées, notamment, la description de l'étude E3N, les principales variables prises en compte et les méthodes statistiques utilisées.

Dans une quatrième partie, nous présenterons les résultats obtenus, pour le score AHEI-2010 (Alternate Healthy Eating Index-2010) puis pour les scores hPDI (healthy Plant-based Diet Index) et uPDI (unhealthy Plant-based Diet Index). Pour chaque score, les résultats seront présentés selon les deux approches choisies pour prendre en compte l'obésité dans l'association entre les scores alimentaires et l'asthme : une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité (notamment par un profil d'asthme associé à des multimorbidités métaboliques), et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation dans l'association entre alimentation et évolution des symptômes d'asthme.

Enfin, la dernière partie présentera les conclusions générales de la thèse avec une synthèse des résultats et une comparaison avec la littérature, puis présentera une discussion des aspects méthodologiques, et de l'impact de ce travail en santé publique. Nous aborderons ensuite les forces et limites de cette thèse, puis nous exposerons les perspectives de recherche future issues de ce travail.

# PARTIE 1 : ETAT DES CONNAISSANCES

---

## I. L'ASTHME

L'asthme est une maladie complexe et hétérogène qu'il est important de bien définir. Dans un premier chapitre, nous présenterons les caractéristiques de l'asthme, puis les phénotypes d'asthme connus dans la littérature, son contrôle et ses traitements ; puis nous aborderons les aspects épidémiologiques tels que la prévalence et l'incidence de l'asthme, ses principaux facteurs de risque et les méthodes d'évaluation.

### 1. Définition de l'asthme

#### 1.1. Caractéristiques de l'asthme

L'asthme, qui touche plus de 262 millions de personnes dans le monde [1], est une maladie chronique inflammatoire dont la définition et les caractéristiques sont, tous les ans, décrites dans le rapport du Global Initiative for Asthma (GINA) [27]. Cette maladie des voies aériennes est caractérisée par des épisodes récurrents de sifflements, d'essoufflement, de sensation d'oppression thoracique et de toux généralement associés à un trouble ventilatoire obstructif le plus souvent réversible, soit spontanément soit à l'aide d'un traitement, et d'une hyperréactivité bronchique [27]. C'est une maladie complexe avec une grande variabilité temporelle. L'asthme peut rester stable tout au long de la vie, disparaître pendant plusieurs années, réapparaître ou s'aggraver. Son expression clinique peut varier sur des fenêtres de temps plus ou moins courtes (jours, semaines, mois, années) et malgré une prise de traitement. Ainsi, un patient avec de l'asthme peut être amené à connaître des périodes de rémission, parfois suivies d'une rechute plus ou moins importante [28] avec des symptômes variant à la fois au cours du temps et en intensité [27]. Comme de nombreuses autres maladies chroniques, le développement de l'asthme est un processus long et l'asthme se présente comme un continuum de symptômes [29]. Longtemps considérée comme

une maladie unique, les études récentes se sont de plus en plus intéressées à son hétérogénéité phénotypique ; ainsi il n'existerait pas « un asthme » mais « des asthmes » [30].

## 1.2. Phénotypes de l'asthme

### **Hétérogénéité phénotypique**

L'asthme est considéré comme un ensemble regroupant plusieurs « asthmes » différents impliquant des manifestations symptomatiques (toux, essoufflement, etc.), biologiques (allergique, non allergique, éosinophiles, neutrophiles, inflammation de type Th2, etc.), et cliniques (fonction ventilatoire abaissée, fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) augmentée, etc.). Cette hétérogénéité de l'asthme peut être caractérisée par différents phénotypes qui sont définis comme un ensemble de caractères observables chez un individu, ou par des interactions entre le génotype et l'environnement [31]. L'âge de début (dans l'enfance ou à l'âge adulte) et la présence d'une sensibilisation allergique (symptômes allergiques, tests cutanés ou fortes concentrations d'immunoglobuline E) sont deux des caractéristiques principales qui permettent de définir les phénotypes d'asthme [32, 33]. Le phénotype le plus courant serait un asthme débutant très tôt dans l'enfance, souvent avant 4 ans, précédé de symptômes respiratoires, notamment des sifflements, qui persistent et évoluent dans le temps, associé à une limitation variable des débits des voies aériennes, plutôt allergique, avec un niveau de sévérité variable, et souvent persistant à l'âge adulte [14]. Dans son dernier rapport, le GINA recense les cinq phénotypes les plus fréquents [27] :

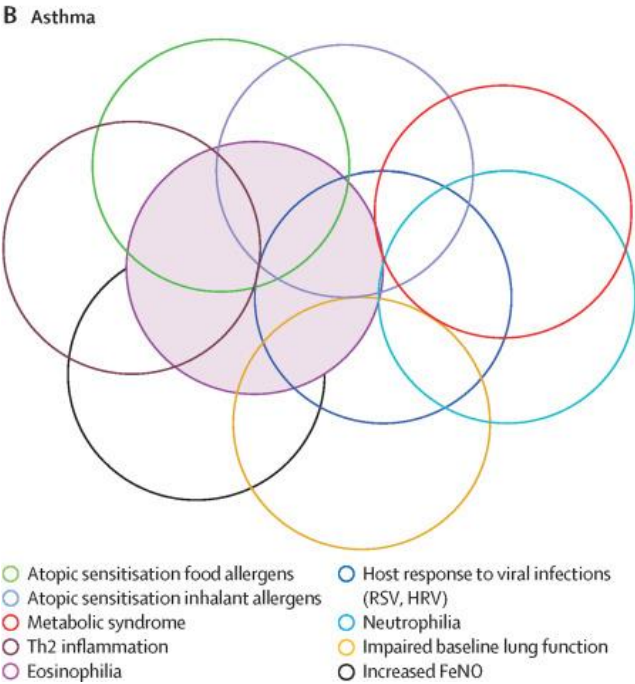
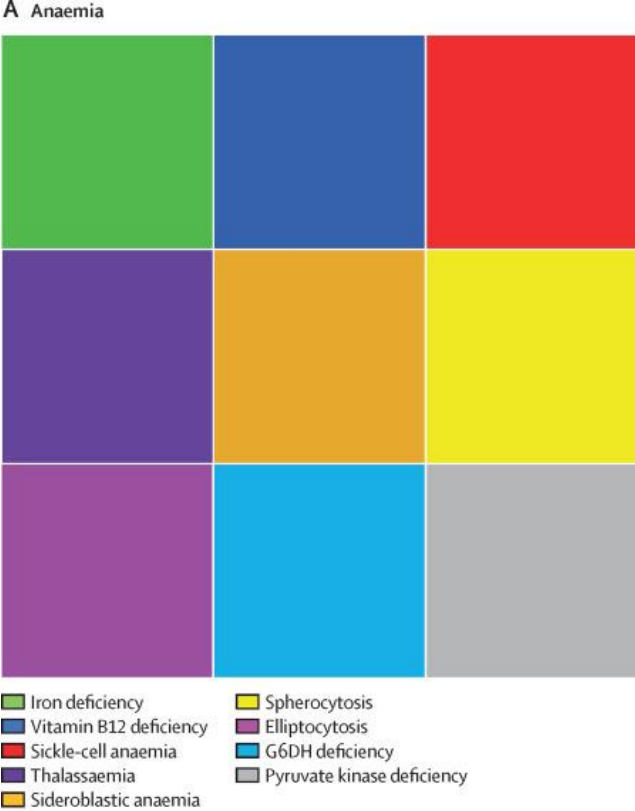
- Un asthme allergique qui débute souvent dans l'enfance et qui est généralement associé à des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques telles que l'eczéma, la rhinite allergique ou les allergies alimentaires. Les cellules inflammatoires sont majoritairement éosinophiliques. Les patients appartenant à ce phénotype répondent généralement bien aux traitements par corticoïdes inhalés (traitement de fond à visée préventive).

- Un asthme non-allergique : les patients appartenant à ce phénotype répondent généralement moins bien aux traitements par corticoïdes inhalés. Les cellules inflammatoires peuvent être neutrophiliques, éosinophiliques ou ne contenir que quelques cellules inflammatoires comme les pauci-granulocytiques.
- Un asthme à début tardif concernant majoritairement des femmes qui présentent un asthme pour la première fois à l'âge adulte. Ce sont des patients qui nécessitent, en général, soit de fortes doses de corticoïdes inhalés soit qui sont réfractaires à ce traitement.
- Un asthme avec une obstruction bronchique persistante.
- Un phénotype « obese-asthma », défini maintenant depuis plus de 10 ans, qui se divise en deux sous-phénotypes [23] : un premier qui regroupe des patients avec un asthme pré-existant et qui ensuite prennent du poids, et un deuxième qui regroupe des patients ayant à la fois un asthme et une obésité. Ces deux sous-phénotypes seront détaillés dans une partie ultérieure (pages 83-84).

Plus récemment, d'autres phénotypes ont été décrits dans la littérature et des chevauchements entre ces différents phénotypes peuvent exister [31]. Ces chevauchements rendent la prise en charge thérapeutique de l'asthme difficile, comparativement à une maladie telle que l'anémie, comme décrit récemment par Von Mutius et al (Figure 1) [14]. En effet, les manifestations cliniques de l'anémie sont plutôt monomorphes avec une pâleur et une fatigue, et des pathologies sous-jacentes distinctes telles qu'une carence en fer ou en vitamine B12, ou une drépanocytose. Le diagnostic différentiel entre ces différents groupes donne lieu à des prises en charge thérapeutiques distinctes. Pour l'asthme, des traits associés à la maladie ont été identifiés, tels qu'une sensibilisation allergique, une inflammation à éosinophiles ou à neutrophiles des voies aériennes, ou encore une altération de la fonction ventilatoire, et des chevauchements entre ces différents traits existent. Ainsi, les thérapies et les stratégies de prévention devront cibler plusieurs mécanismes et être

multidimensionnelles pour parvenir à un contrôle total de l'asthme [14].

Figure 1 : Conceptual approach to complex diseases, figure tiré de l'article Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention de Von Mutius et al. [14]



### **Phénotype de l'asthme chez la femme âgée**

L'asthme du sujet âgé est un phénotype d'intérêt puisqu'il se caractérise par une obstruction irréversible fréquente des voies aériennes et un déclin accéléré de la fonction pulmonaire, en raison d'un remodelage des voies aériennes (entraînant un épaissement de la paroi des voies aériennes), et parfois d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) co-existante [34]. Les conséquences de l'asthme sont aussi plus importantes chez les personnes âgées comparativement aux personnes plus jeunes avec de l'asthme, avec davantage d'hospitalisations, une moins bonne qualité de vie [3–5], un moins bon contrôle de la maladie [35] et une plus grande mortalité, avec un risque de décès 5 fois plus élevé [3]. Une multimorbidité est également fréquente chez les patients avec de l'asthme, en particulier chez les personnes âgées [7]. Outre l'obésité, la rhinite allergique, la BPCO, le reflux gastro-œsophagien et le syndrome des apnées du sommeil qui sont les morbidités les plus fréquemment liées à l'asthme[36], des études récentes ont suggéré l'association à d'autres pathologies chroniques telles que les MCV, le syndrome métabolique ou le diabète de type 2 [8].

L'asthme des femmes s'exprime généralement de façon spécifique, souvent plus sévèrement que chez les hommes et est associé à une toux notamment nocturne [37]. Chez les femmes âgées, il tend à être plus sévère que chez les hommes âgés, avec notamment une altération de la limitation du débit d'air plus importante [6]. Bien que les mécanismes sous-jacents de ce phénotype soient encore mal connus, il est essentiel de prendre en charge cette population vulnérable. La prise en charge repose sur la mise en place d'une alimentation adaptée mais également sur le contrôle des autres facteurs de risque modifiables.

### 1.3. Contrôle de l'asthme et traitements

A l'heure actuelle, l'asthme reste une maladie pour laquelle nous ne disposons pas de traitement curatif mais seulement suspensif, avec cependant la possibilité de rémissions. Le principal objectif de la prise en charge de l'asthme est d'obtenir et maintenir un niveau de contrôle optimal bien qu'il reste sous-optimal chez environ un patient asthmatique sur deux, avec des taux encore plus élevés chez les femmes [38, 39] et chez les personnes âgées [4]. Depuis 2006, les recommandations du GINA [40] proposent d'évaluer l'asthme selon son niveau de contrôle car cette classification est jugée plus adéquate et plus simple à mettre en œuvre en pratique médicale courante et par les patients eux-mêmes. La notion de contrôle de l'asthme évalue l'activité de la maladie sur une période allant d'une semaine à trois mois.

Le contrôle de l'asthme comporte deux aspects qu'il est important de prendre en compte : le contrôle des symptômes d'asthme au cours des 4 dernières semaines et la prévention du risque d'exacerbations à long terme. Pour intervenir sur ces deux aspects, il est nécessaire de prendre en compte les différents facteurs de risque qui pourraient entraîner un mauvais contrôle des symptômes et une augmentation du risque d'exacerbation. Selon le GINA 2019, il est recommandé que toutes les personnes avec un asthme reçoivent un traitement de fond pour diminuer les risques d'exacerbations, même chez ceux dont les symptômes sont peu fréquents[27]. Le prise en charge de l'asthme comprend donc [27] :

- Un traitement médicamenteux adapté avec, à la fois, un traitement ponctuel des crises d'asthme sous forme de bronchodilatateurs inhalés (traitement de la crise), et un traitement de fond, sous forme de corticoïdes inhalés afin de réduire les risques d'exacerbations.
- La mesure et prise en compte des données biologiques : fonction ventilatoire, marqueurs d'inflammation



- La prise en compte des comorbidités : obésité, rhino-sinusite chronique, reflux gastro-œsophagien, allergies alimentaires confirmées
- La prise en compte des expositions : tabac, exposition à des allergènes, exposition à la pollution de l'air
- Le contexte individuel du patient : statut socio-économique, santé mentale, grossesse.

## 2. Épidémiologie de l'asthme

### 2.1. Prévalence et incidence de l'asthme

La prévalence de l'asthme a fortement augmenté dans le monde durant la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle avant d'atteindre un plateau au XXI<sup>ème</sup> siècle [9]. En 2019, le Global Disease Burden (GBD) estimait la prévalence de l'asthme à 262 millions de personnes dans le monde [1]. Dans le monde, la prévalence de l'asthme vie chez les adultes est estimée à 8% et l'asthme actuel à 4% [2]. Chez les enfants, l'asthme vie est estimé à 15% et l'asthme actuel à 9% [2]. Chez les adultes de plus de 65 ans, la prévalence de l'asthme varie de 4 à 13%, un taux probablement sous-estimé en raison d'un sous-diagnostic, notamment car l'asthme a longtemps été considéré comme une maladie survenant plutôt chez les enfants [7]. Chez les femmes âgées, il tend à être plus prévalent (9,9 % contre 6,2 %) que chez les hommes [6].

### 2.2. Facteurs de risque de l'asthme

Au cours des quatre dernières décennies, la prévalence de l'asthme a nettement augmenté dans les pays occidentaux et, outre les déterminants génétiques, il est admis que cette augmentation soit la conséquence de modifications des facteurs environnementaux et/ou du mode de vie. L'asthme est une maladie particulièrement complexe qui résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, sociaux, environnementaux et comportementaux. Ils peuvent agir à des stades précoces de la conception au stade périnatal, puis tout au long de la vie. Ces différents facteurs peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie et/ou dans son évolution et son

expression au cours du temps. On différencie les facteurs de risque non modifiables et les facteurs de risque modifiables sur lesquels on peut agir de manière individuelle et/ou collective, pour la prévention primaire et/ou secondaire.

### **Facteurs génétiques**

L'asthme est une maladie dont la composante génétique est importante et qui joue un rôle à la fois au niveau de la survenue de la maladie, de sa sévérité et de l'efficacité des traitements [41]. Ces dernières années, les études ont permis d'identifier plus de 70 gènes associés aux différents phénotypes d'asthme [41]. De nombreuses études s'intéressent également aux interactions qui peuvent exister entre gènes et environnement, et soulignent l'importance de prendre en compte l'influence des facteurs environnementaux tels que le tabagisme ou l'exposition à la pollution de l'air extérieur sur la susceptibilité génétique individuelle [42, 43].

### **Age**

L'âge est un déterminant majeur de l'asthme avec des phénotypes qui diffèrent selon l'âge de début de la maladie. L'asthme débutant dans l'enfance concerne plus souvent les garçons, est plutôt allergique, avec un niveau de sévérité variable alors que l'asthme débutant à l'âge adulte, est plus prévalent chez les femmes, plus sévère et non allergique [32].

### **Sexe et facteurs hormonaux**

L'asthme dépend également du sexe puisque son incidence pendant l'enfance est plus élevée chez les garçons que chez les filles tandis qu'après la puberté, elle est plus élevée chez les femmes et cela pendant toute la période reproductive [44, 45]. L'asthme est également plus souvent sévère chez les femmes que les hommes [46]. Ces différences suggèrent que les hormones reproductives influencent le développement de l'asthme et sa sévérité [47]. Chez les femmes, l'asthme est plus fréquent chez les filles ayant eu une ménarche précoce que chez celles dont la ménarche était après 11

ans [48, 49], et son incidence varie aussi au cours du cycle menstruel et de la grossesse [37], et en cas de prise de traitement hormonal de la ménopause [50].

### **Déterminants sociaux**

Il existe d'importantes disparités sociales dans l'asthme, comme pour beaucoup de maladies chroniques [51, 52]. Il a été montré que la prévalence de l'asthme était associée à un niveau socioéconomique (NSE) bas, pour les enfants comme pour les adultes dans les pays industrialisés alors que la prévalence des allergies était associée à un NSE élevé [51, 53]. Il a également été montré qu'un moins bon niveau d'études était associé à un moins bon contrôle de l'asthme [54].

### **Facteurs environnementaux**

- ***Expositions de l'air intérieur*** - Il est largement admis que les expositions aux allergènes, notamment les acariens et les pneumallergènes provenant des animaux domestiques, sont associées au développement de l'asthme allergique et à ses exacerbations. L'exposition prolongée aux acariens domestiques est un facteur de risque de développement d'une sensibilisation aux allergènes et également de développement de l'asthme [55]. L'exposition aux allergènes d'animaux domestiques, notamment du chat, entraînerait davantage de crises d'asthme chez les personnes avec un asthme et sensibilisées [56]. L'exposition aux moisissures est aussi associée à une augmentation du risque d'asthme et d'exacerbation, surtout chez les enfants [57]. L'exposition aux pollens de graminées - allergènes les plus responsables de réactions allergiques [58, 59] - a été associée à une diminution de la fonction ventilatoire et de l'inflammation des voies aériennes chez les adultes avec un asthme [60], et une augmentation du risque de symptômes d'asthme [61]. L'utilisation de produits de nettoyage, notamment sous forme de sprays, est maintenant un facteur de risque reconnu de l'asthme de l'adulte et de son contrôle, particulièrement chez les femmes [62–65].

- **Pollution de l'air atmosphérique** - L'exposition chronique aux polluants de l'air, notamment les particules fines (PM10 et PM2,5) ou encore l'ozone, a été associée à une augmentation de l'incidence [11, 66] et des exacerbations [66] de l'asthme et à une persistance des symptômes d'asthme [67] chez les enfants. Chez les adultes, le rôle de la pollution sur l'incidence de l'asthme reste débattu [68–71]. Cependant, certains polluants atmosphériques ont été associés à une augmentation des exacerbations et des crises d'asthme [72, 73], et à un mauvais contrôle de la maladie [74, 75] chez les adultes.

- **Pollution de l'air intérieur** - Le tabagisme passif contribue à la formation de particules fines à l'intérieur des habitations [76] et une étude a montré que l'exposition chronique aux fumées de tabac était associée à une augmentation de l'incidence de l'asthme chez l'adulte [77]. Chez les personnes avec de l'asthme, l'exposition persistante à la fumée de cigarette entraînerait des réponses inflammatoires au niveau des voies respiratoires qui expliquerait le déclin accéléré de la fonction ventilatoire et l'apparition d'une obstruction bronchique [78].

- **Expositions professionnelles** - L'asthme est la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente [79]. Il est estimé qu'environ 15% des cas d'asthme chez l'adulte sont attribuables à des expositions professionnelles et environ 20% des travailleurs ayant de l'asthme ont vu leur maladie s'aggraver au travail [79, 80]. Par ailleurs, 400 agents, notamment les sensibilisants et les irritants, susceptibles d'induire ou d'aggraver un asthme professionnel ont été décrits et signalés [81], et, différents métiers sont concernés : boulangers, éleveurs, peintres, coiffeurs, industrie pharmaceutique, professions médicales, menuisiers, etc.

- **Perturbateurs endocriniens** - Les perturbateurs endocriniens sont définis par l'OMS comme « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé

d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » [82]. Ces facteurs ont été récemment étudié en lien avec l'asthme. Ils regroupent différents composés dont les plus fréquents sont les phénols, les phtalates et le bisphénol A, pour lesquels il a été suggéré un effet néfaste sur les symptômes respiratoires et l'asthme chez les enfants, via des effets immuno-modulateurs et pro-inflammatoires [83]. Une récente méta-analyse a conclu à un niveau de preuves insuffisant, en raison notamment d'un usage différent des produits chimiques entre les pays [84].

### **Facteurs liés au mode de vie**

- ***Vie à la ferme et exposition aux virus dans la petite enfance*** - Les raisons de l'augmentation de la prévalence de l'asthme dans le monde ne sont toujours pas établies mais il est maintenant admis que la vie à la ferme dans l'enfance exerce un effet protecteur sur le développement de l'asthme. Une récente revue regroupant 27 études a conclu que l'exposition aux animaux de la ferme, à leur fourrage (alimentation spécifique du bétail) ainsi que la consommation de lait de vache non pasteurisé seraient les éléments clés de cette protection [85]. En 1989, David Strachan observe dans une cohorte d'adultes que la prévalence du rhume des foins était inversement associée avec la taille de la famille, et encore plus avec la présence de frères ou sœurs plus âgés [86]. Sur la base de ces observations épidémiologiques, il introduit l'hypothèse hygiéniste selon laquelle la diminution des infections dans l'enfance pourrait avoir modifié le développement normal du système immunologique, en favorisant une réponse de type allergique (via un déséquilibre de la balance Th1/Th2) [86]. Avec le développement de nouvelles méthodes de métagénomique, l'hypothèse hygiéniste a évolué et il a été suggéré que le type de micro-organismes, plutôt que leur présence ou non dans l'environnement, jouerait un rôle dans le développement de l'asthme [87].

- **Tabac** - Le tabac est une source importante de facteurs oxydants et sa consommation est associée à une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation des voies respiratoires, qui sont deux des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'asthme [88]. Le rôle du tabagisme, à la fois passif et actif, a été montré dans l'incidence des symptômes liés à l'asthme [89]. Les études concernant le tabagisme actif et l'asthme ont montré une prévalence plus élevée de l'asthme chez les fumeurs [90] ainsi qu'une sévérité plus importante [91]. D'après une revue de la littérature récente, plus de la moitié des patients avec un asthme serait fumeur ou ex-fumeur dans le monde [10].

- **Activité physique** - Le rôle de l'activité physique dans l'asthme reste encore débattu. Alors que certaines études sont en faveur d'un effet bénéfique à long terme de la pratique régulière d'une activité physique sur le risque d'asthme [92], les manifestations cliniques [93] et le contrôle de l'asthme [94], d'autres études montrent qu'une d'activité physique intense peut à l'inverse déclencher des crises d'asthme, et les crises d'asthme à l'effort sont d'autant plus fréquentes que l'exercice se pratique dans un environnement froid et sec [95]. Les personnes avec de l'asthme pouvant être ainsi amenées à réduire leur niveau d'activité physique, il est difficile de conclure sur l'association entre l'activité physique et l'asthme dans les études transversales (causalité inverse).

- **Alimentation** - De nombreuses recherches sur les relations entre l'alimentation et l'asthme ont été conduites ces quarante dernières années mais les preuves concernant son rôle dans la prévention primaire et secondaire de l'asthme restent limitées, probablement en raison de l'hétérogénéité des données publiées (types d'études différents, et de nombreuses fenêtres d'exposition et d'expression). Des études transversales ont rapporté un effet bénéfique d'un apport suffisant en sélénium [96–98] et zinc [99, 100] pendant la grossesse sur la prévention primaire de l'asthme chez l'enfant. Une revue récente a également conclu que l'apport suffisant en vitamine D

peut avoir des effets bénéfiques pour la prévention de l'asthme [101]. Concernant les groupes d'aliments, de nombreuses études ont montré un effet bénéfique des fruits et légumes [102–104] et un effet délétère des boissons sucrées [105–107] sur l'asthme chez les enfants [102, 103, 108–110] et chez les adultes [104–107]. Nous détaillerons les différents facteurs alimentaires identifiés comme susceptibles de jouer un rôle dans l'asthme de l'adulte dans le chapitre spécifique sur le rôle de l'alimentation dans l'asthme (pages 56-78).

- **Obésité** - L'obésité est un facteur de risque d'incidence de l'asthme aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Chez les adultes, une large méta-analyse de plusieurs études prospectives incluant plus de 300 000 participants a conclu à une relation de type « dose-réponse » entre les catégories d'IMC et l'incidence de l'asthme [111]. Il a été montré que les patients obèses avec un asthme avaient plus de symptômes, d'exacerbations et une qualité de vie diminuée comparativement à des patients ayant de l'asthme mais non obèses [112], et qu'ils répondaient moins bien aux traitements [36]. Ainsi, un phénotype spécifique d'asthme incluant l'obésité a été proposé [113]. Les mécanismes liant l'obésité et l'asthme sont complexes, mais il a été proposé plusieurs hypothèses [19, 113, 114] :

- Un effet direct de l'obésité sur les fonctions mécaniques du poumon en diminuant l'inspiration profonde, entraînant plus d'hyperréactivité bronchique,
- Un effet inflammatoire dans lequel les adipocytes jouent un rôle majeur en créant un état pro-inflammatoire dans les poumons qui évolue vers un asthme chez des personnes prédisposées,
- Un effet de l'obésité sur l'asthme via une altération de la composition du microbiote intestinal,
- Des facteurs génétiques et épigénétiques,
- La modification de certains facteurs environnementaux et comportementaux durant les 40 dernières années, responsables de l'augmentation à la fois de

l'asthme et de l'obésité, effets modulés selon des fenêtres d'exposition et une susceptibilité génétique.

### 2.3. Evaluation de l'asthme en épidémiologie

L'asthme étant une maladie complexe, la question de son évaluation dans les études épidémiologiques a été soulevée. Des questionnaires standardisés et validés ont été proposés dans différentes études. Les premiers questionnaires pour les adultes qui ont été développés dans les années 60 par le British Medical Research Council (BMRC) et la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier contenaient quelques questions sur les sifflements [115]. Dans les années 80, un questionnaire plus complet regroupant des informations sur l'asthme et sur les symptômes d'asthme durant les 12 derniers mois a été développé par l'International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) [115, 116]. Ce questionnaire a ensuite permis d'élaborer un nouveau questionnaire créé dans le cadre de l'étude européenne sur la santé respiratoire (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS) en 1994 [117]. Ces questionnaires ont permis d'établir des questions qui sont caractéristiques de la maladie.

Dans les études épidémiologiques, l'asthme a été, le plus souvent, défini à partir de méthodes a priori, à partir de mesures dichotomiques, et, plus récemment, sur une échelle quantitative. Récemment, des études se sont basées sur des méthodes de clustering (méthode a posteriori) pour proposer de nouveaux phénotypes d'asthme à partir de caractéristiques communes.

#### **Méthodes a priori**

- **Mesures dichotomiques** - Différentes définitions de l'asthme ont été utilisées dans les études épidémiologiques, le plus souvent en utilisant une valeur dichotomique, c'est-à-dire à partir de questions simples contenant deux possibilités de réponses (oui ou non). Les études épidémiologiques ont souvent utilisé deux



définitions de l'asthme [115] :

- L'asthme au cours de la vie ou asthme vie avec deux questions principales : « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » ou « avez-vous déjà eu de l'asthme ? »
- Le diagnostic par un médecin de l'asthme avec des questions telles que : « Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'asthme ? » ou « Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? »

D'autres questions concernant les symptômes d'asthme peuvent également être posées notamment concernant la question sur la présence de sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois [118]. Cependant, l'asthme étant maintenant reconnu comme une maladie hétérogène et variable au cours du temps, ces définitions dichotomiques ne sont probablement pas suffisantes.

- **Echelle continue** - Pour prendre en compte la complexité de l'asthme, des définitions de l'asthme combinant plusieurs questions ont été proposées [119–121]. Dans ECRHS, un score de symptômes d'asthme a été développé sur la base de 5 symptômes ressentis, permettant de définir l'asthme sur une échelle continue [122, 123]. Comparativement à la mesure de l'hyperréactivité bronchique ou encore à l'asthme auto-rapporté, ce score de symptômes d'asthme a montré une bonne spécificité et une bonne valeur prédictive positive [123]. Ce score est basé sur le nombre de réponses positives à cinq questions sur la présence de symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois :

- Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?
  - o Si oui, avez-vous été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?
- Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?

- Avez-vous eu une crise d'essoufflement au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?
- Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? Avez-vous été réveillé (e) par une crise d'essoufflement à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?

La somme des réponses positives à ces questions permet d'obtenir un score allant de 0 à 5. Le score de symptômes d'asthme présente plusieurs avantages : il permet d'évaluer l'asthme sur une échelle semi-quantitative et non pas binaire, et ainsi, d'augmenter la puissance statistique des études sur les facteurs de risque de l'asthme. Dans les études longitudinales, il permet de caractériser l'incidence des symptômes, et la rémission/progression de l'asthme en fonction de l'évolution du score dans le temps [29, 122]. Il présente également l'avantage d'être applicable aussi bien chez les personnes avec ou sans asthme vie [29]. Ce score a été utilisé dans plusieurs études épidémiologiques pour étudier divers facteurs de risque comme la pollution de l'air [124, 125], le tabagisme [126], le statut socio-économique [127], l'exposition professionnelle [128], et l'alimentation [25, 26, 129–132].

### **Méthodes a posteriori**

Des approches statistiques non supervisées ont récemment été utilisées afin d'identifier de nouveaux phénotypes d'asthme. Ces techniques multidimensionnelles, visent à regrouper en clusters les individus présentant des caractéristiques qualitatives ou quantitatives semblables. Elles permettent d'intégrer simultanément plusieurs caractéristiques de la maladie sans hypothèses a priori sur les plus distinctives pour la définition des clusters (ou phénotypes). Les phénotypes identifiés à partir de cette approche chez les adultes dépendent de certaines caractéristiques comme l'âge de début, la sensibilisation allergique, l'activité de la maladie (contrôle, traitement ou symptômes) et le niveau de la fonction ventilatoire (VEMS) [133–135].

Chez les personnes âgées, la présence de multimorbidités complique le diagnostic de l'asthme. Dans une vaste enquête de population portant sur des patients avec un asthme âgés de plus de 65 ans, les facteurs associés à des antécédents d'hospitalisation pour asthme comprenaient le co-diagnostic d'une BPCO, d'une maladie coronarienne, d'une dépression, d'un diabète de type 2 ainsi qu'une difficulté d'accès aux médicaments ou aux soins cliniques en raison de leur coût [27]. Comme les multimorbidités sont nombreuses chez les personnes âgées avec un asthme, pouvoir les prendre en compte dans une approche holistique est essentielle.

Au-delà des questionnaires, l'asthme peut être évalué sur la base des données médico-administratives. Ces bases représentent une opportunité pour définir l'asthme à partir de mesures objectives de remboursement bien qu'elles n'indiquent que les traitements qui ont été délivrés (et pas forcément les traitements pris). L'utilisation des remboursements de médicaments spécifiques à l'asthme a été utilisée dans la littérature pour définir ou améliorer la caractérisation de l'asthme [136–138]. Dans un travail précédent dans l'étude E3N, des profils de multimorbidités associés à l'asthme ont été définis à partir de l'ensemble des données de remboursement des médicaments de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale), et de trois variables cliniques et environnementales ne pouvant pas être évaluées à partir des classes de médicaments, à savoir un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  pour l'obésité, le syndrome des apnées du sommeil et le statut tabagique [139]. Trois profils ont ainsi été identifiés chez les femmes avec un asthme (Figure 2) :

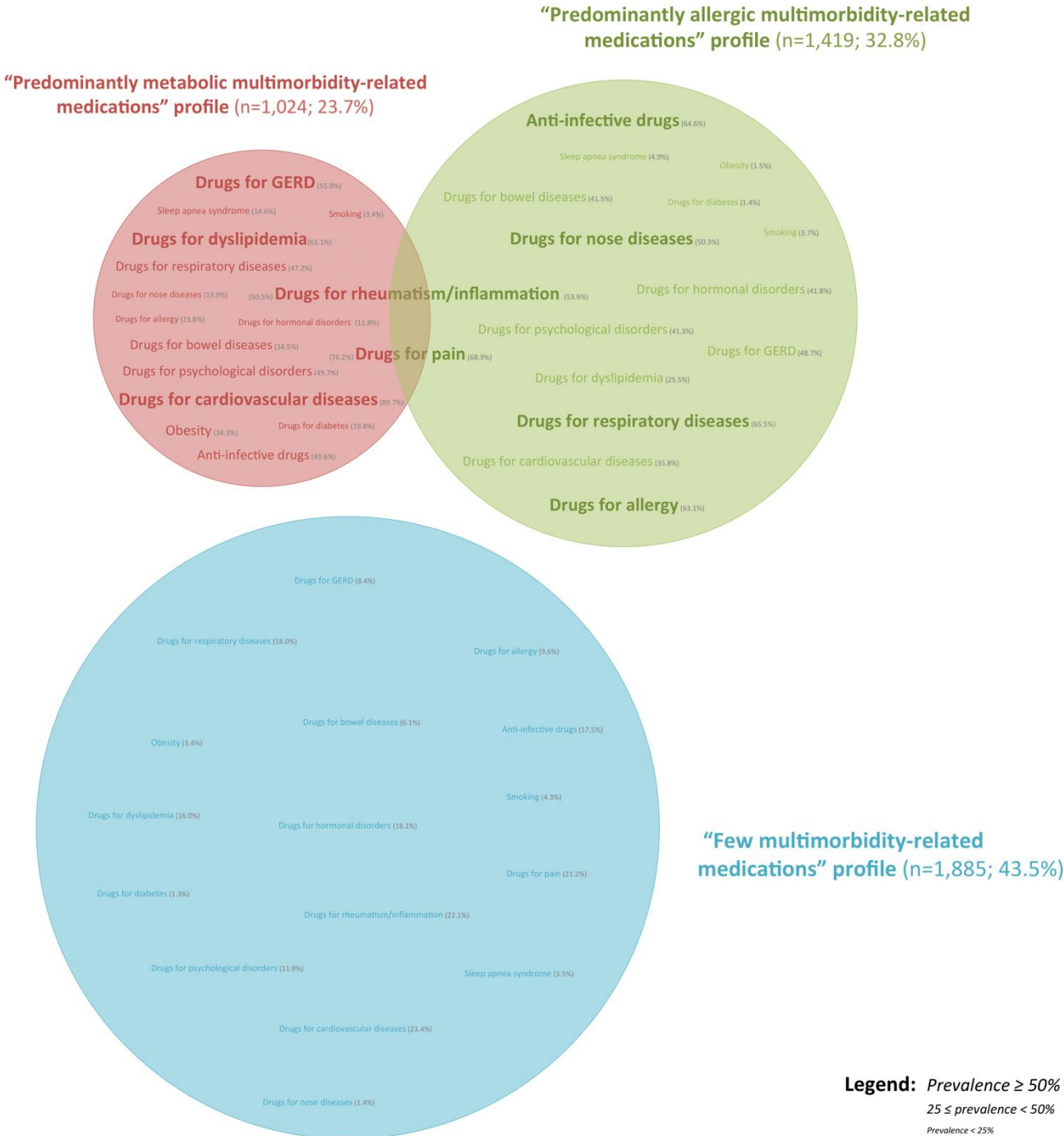
- Un premier profil caractérisé par peu de remboursements de médicaments nommés « **Peu de multimorbidités associés** ».
- Un deuxième profil, caractérisé principalement par des remboursements de médicaments contre la douleur (68,9%), les maladies respiratoires (65,5%), les infections (64,6%), les allergies (63,1%), les rhumatismes/inflammations (53,9%),

et les maladies nasales (50,3%), nommé « **Multimorbidités majoritairement de type allergiques** ».

- Un troisième profil, caractérisé principalement par l'obésité (34%), le syndrome d'apnée du sommeil (14,6%), et les remboursements de médicaments contre les maladies cardiovasculaires (89,7%), la douleur (76,2%), les dyslipidémies (61,1%) et les reflux gastro-œsophagien (55,9%), nommé « **Multimorbidités majoritairement métaboliques** ».

Comparativement aux femmes appartenant au profil « peu multimorbidités », les femmes appartenant au profil « multimorbidités majoritairement de type allergiques », mais surtout celles appartenant au profil « multimorbidités majoritairement métaboliques » avaient un risque plus élevé d'asthme non contrôlé et de crises/exacerbations d'asthme, et une moins bonne qualité de vie à cause de leur asthme [139].

Figure 2 : Profils de multimorbidités obtenus à partir d’une analyse en classe latente, schéma issu de l’article de Chanoine et al. : « Multimorbidity medications and poor asthma prognosis » [139]



“Few multimorbidity-related medications” profile (n=1885 (43.5%)), “Predominantly allergic multimorbidity-related medications” profile (n=1419 (32.8%)) and “Predominantly metabolic multimorbidity-related medications” profile (n=1024 (23.7%)). GORD: gastro-oesophageal reflux disease. Overlaps between profiles were considered when at least 50% of women belonging to each profile had at least one reimbursement of a drug class during the study period.

**Au total, l'asthme est une maladie complexe composé de différents phénotypes avec des expressions et des symptômes qui varient au cours du temps. Pour appréhender cette complexité, le score de symptômes d'asthme a été proposé, qui présente l'avantage d'être applicable aussi bien chez des personnes avec un diagnostic d'asthme que sans. Parmi les différents phénotypes d'asthme, l'asthme chez les femmes âgées est d'intérêt car il est plus sévère que chez les plus jeunes patients avec un asthme, plus fréquent que chez les hommes âgés, et lié à de nombreuses multimorbidités. A l'heure actuelle, trop peu de travaux ont été conduits dans cette population en considérant le score d'asthme et les multimorbidités associées à l'asthme.**

## II. ALIMENTATION ET ASTHME

### 1. Méthodes d'évaluation de l'alimentation

En épidémiologie nutritionnelle, l'objectif est d'obtenir le maximum d'informations correctes sur les données alimentaires des participants. Ainsi, différents types d'enquêtes alimentaires ont été proposés dont la plupart sont des méthodes de recueil auto-déclarées. Il existe des méthodes d'évaluation à court terme qui s'intéressent à la consommation alimentaire sur des jours définis, et d'autres à moyen ou long terme, qui permettent de recueillir des informations sur les habitudes de consommations. Il n'existe pas de type d'enquête idéal et ces méthodes possèdent toutes des avantages et des inconvénients (Tableau 1). Le choix du type d'enquête repose donc sur les objectifs de l'étude, les caractéristiques de la population d'étude et les moyens disponibles.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des questionnaires alimentaires

Méthode	Forces	Limites
Rappel de 24h	Le plus largement utilisé pour estimer les apports moyens d'une population	Nécessite des enquêteurs formés Risque de sous- ou sur-déclaration, biais de désirabilité Erreur d'estimation des portions
Enregistrement de 24h	Méthode par pesée et très précise	Non représentatif des apports alimentaires habituels (sans enregistrement répété au fil des saisons) Biais de sous-déclaration Nécessite des participants instruits, formés et très motivés Charge élevée pour les participants
Histoire alimentaire	Estimation des comportements alimentaires	Nécessite des enquêteurs formés Biais de désirabilité Très coûteuse
Questionnaire de fréquence alimentaire	Estimation des apports alimentaires moyens à long terme Relativement peu coûteuse Faible charge de travail pour les participants Réalizable dans les grandes études épidémiologiques	Nécessité d'être spécifique à la population et leurs comportements alimentaires Biais de sur- et sous-déclaration Biais de mémorisation Travail en amont important pour les équipes

### 1.1. Rappel de 24h

La méthode du rappel des 24 heures permet de recueillir des informations détaillées sur tous les aliments et toutes les boissons consommés par un participant au cours des 24 dernières heures à partir d'un entretien avec un enquêteur formé [140]. Cette méthode est généralement menée en face-à-face ou par téléphone, et est le plus souvent utilisée pour estimer les apports moyens dans une population. Elle présente l'intérêt d'être à la fois rapide et peu contraignante pour les participants. Elle permet d'effectuer une évaluation précise des aliments ainsi que des quantités consommées la veille, mais peut être sujette à des biais de mémoire ou de désirabilité.

### 1.2. L'enregistrement de 24h

Cette méthode consiste à enregistrer les données au moment où les aliments sont consommés, et ne fait donc pas appel à la mémoire des participants. Les participants sont formés et invités à enregistrer en détail (par pesée ou estimation à partir de photographies de portions) tous les aliments et toutes les boissons consommés par eux-mêmes ou par une autre personne (par exemple, un enfant) pendant un ou plusieurs jours [140]. L'enregistrement des régimes alimentaires se réalise pendant plusieurs jours, à différents temps, généralement sur une période de 7 jours sur les quatre saisons, afin de fournir une quantification directe et précise des apports alimentaires. Il est couramment utilisé pour valider d'autres outils d'évaluation des apports alimentaires (méthode de référence) [141]. Bien qu'apportant des informations exhaustives, cette méthode était rarement utilisée dans les études épidémiologiques à grande échelle, car elle est coûteuse, prend du temps et représente une charge importante pour les participants [142], jusqu'à la cohorte basée sur internet, NutriNet-Santé [143]. En effet, à l'inclusion puis tous les ans, les participants sont invités à remplir en ligne via une plate-forme dédiée, 3 enregistrements alimentaires de 24 heures non consécutifs sur 15 jours. Ces mesures répétées permettent d'avoir une bonne estimation de la consommation habituelle [144].



Dans les études épidémiologiques à visée étiologique, l'alimentation moyenne à long terme est généralement plus appropriée que l'alimentation à court terme, et le classement des apports individuels plus important que les apports absolus.

### 1.3. L'histoire alimentaire

L'histoire alimentaire a pour objectif d'apprécier les habitudes alimentaires et le type d'alimentation de l'individu sur une période variable. Elle est rarement utilisée dans les études épidémiologiques car elle nécessite des enquêteurs bien formés qui orientent les enquêtés à l'aide de questions neutres et précises. Elle est également sujette au biais de désirabilité et très coûteuse.

### 1.4. Le questionnaire de fréquences alimentaires (FFQ)

Le FFQ recueille la fréquence des apports alimentaires, à partir d'une liste d'aliments prédéfinis, sur une période spécifique (plusieurs mois ou un an). Les quantités d'aliments consommés peuvent être renseignées en quantité, en nombre de portions standards, ou en nombre d'unités moyennes (par exemple un œuf). Elle peut se faire à l'aide de photos représentant différentes quantités possibles. On parle alors de questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif. Il s'agit de la méthode d'enquête alimentaire la plus simple d'utilisation, mais elle demande un travail de préparation en amont. Elle a également comme inconvénient de devoir faire appel à la mémoire des individus pour moyenniser les consommations passées et reporter les quantités d'aliments consommés. Le recueil alimentaire se fait à l'aide d'un questionnaire constitué d'une liste d'aliments ou de groupes d'aliments à laquelle sont associées des catégories de fréquence de consommation (en nombre de fois par jour, par semaine, etc.). Il est demandé à chaque participant de cocher, pour chaque aliment de la liste, la fréquence qui s'approche le plus de sa consommation habituelle, et dans certains cas, d'estimer la taille des portions habituellement consommées. Il est nécessaire de choisir les items à inclure dans ce dernier, en couvrant les aliments constitutifs de l'alimentation de la population étudiée afin d'englober la variabilité des

choix alimentaires. Pour qu'un item alimentaire soit informatif, il doit être fréquemment consommé, contenir en quantité suffisante le nutriment ou l'aliment à étudier et être consommé de manière variable par les individus. Des études d'étalonnage sont nécessaires pour évaluer la reproductibilité et la validité des FFQ [145]. Idéalement, des FFQ répétés pendant le suivi peuvent réduire l'erreur de mesure et mieux représenter l'alimentation à long terme [146].

### 1.5. Mesures de marqueurs biologiques

Les méthodes présentées précédemment pouvant entraîner un biais de sous- ou de sur-déclaration, plusieurs biomarqueurs de nutriments dans le sang ou d'autres tissus ont été proposés pour estimer de façon plus objective les apports alimentaires. Un biomarqueur alimentaire doit refléter l'effet cumulatif de l'alimentation sur une longue période [147] et être bien corrélé avec l'apport alimentaire qu'il est censé valider. Cependant, des corrélations modestes entre la plupart des biomarqueurs et les apports alimentaires ont été observées en raison de la biodisponibilité (la partie qui est digérée et absorbée *in vivo*) des nutriments/aliments et des mécanismes homéostatiques contrôlant la concentration des nutriments dans les tissus et les fluides corporels [147]. À ce jour, seuls quelques biomarqueurs ont été proposés pour évaluer les apports en nutriments (par exemple, les caroténoïdes et la vitamine D) ou en aliments (par exemple, la proline bêtaïne pour la consommation d'agrumes, la trigonelline pour la consommation de café, ou certains acides gras pour la consommation de poisson) [147–149].

## 2. Méthodes d'analyses des apports alimentaires

En épidémiologie nutritionnelle, l'analyse des données alimentaires/nutritionnelles en relation avec des événements de santé est généralement réalisée à partir de deux approches complémentaires : l'approche « traditionnelle », qui repose sur l'étude de la consommation de nutriments et/ou d'aliments spécifiques pris de manière isolée, et

l'étude de l'alimentation prise dans sa globalité. Ces deux approches sont détaillées ci-dessous.

### 2.1. Approche nutriments et/ou aliments considérés de manière isolée

Traditionnellement, les apports en aliments et nutriments étaient considérés de manière isolée en épidémiologie nutritionnelle. Initiée, à partir de découvertes fortuites, comme la découverte du scorbut, maladie causée par une carence en vitamine C, cette approche s'est largement développée et a été couramment utilisée en santé publique pour étudier les facteurs de risque liés à l'alimentation des principales maladies chroniques, notamment les MCV, le cancer, le diabète et les maladies respiratoires chroniques [150]. Cette méthode peut s'intéresser aux aliments à proprement parler ou aux nutriments présents dans les aliments.

La quantité de nutriments, provenant d'un aliment spécifique, consommée est généralement obtenue à partir d'une table de composition nutritionnelle qui détaille la teneur en différents nutriments pour un aliment donné. En partant du principe que les nutriments d'un aliment spécifique sont approximativement constants, les tables de composition des aliments fournissent des informations détaillées sur les nutriments des aliments couramment consommés. En France, le centre d'informations sur la qualité des aliments (CIQUAL) fournit la composition en nutriments d'un nombre important d'aliments simples [151]. Les tables de composition nutritionnelle, telles que celles développées dans les études SU.VI.MAX [152] ou NutriNet-Santé [153], sont basées en partie sur les données du CIQUAL, sur la littérature et sur les recettes validées par les diététiciens.

Même si les études portant sur les liens entre nutriments spécifiques et événements de santé ont permis de comprendre certains mécanismes impliqués [154], plusieurs points doivent être considérés pour éviter d'obtenir des résultats biaisés [150]. Premièrement, pour évaluer correctement les apports en nutriments d'un individu, la

table de composition des aliments utilisée doit être complète, précise et à jour. La table utilisée doit concerner si possible les aliments consommés dans le pays d'étude car chaque table peut donner une composition en nutriments différente pour un même aliment. Deuxièmement, étant donné l'utilisation répandue des compléments alimentaires [155], il est important d'en tenir compte dans les études sur les nutriments, en particulier lorsque le complément est chez certains individus la principale source du nutriment étudié (par exemple, l'acide folique prescrit chez les sujets carencés). Enfin l'étude par nutriment ne permet pas de prendre en compte les interactions potentielles entre les différents nutriments.

Si l'approche par nutriments peut être pertinente pour étudier des mécanismes biologiques potentiels impliqués dans une maladie, comme les mécanismes antioxydants ou anti-inflammatoires, l'approche par les aliments/groupes d'aliments est plus pertinente pour formuler des recommandations nutritionnelles, même si les mécanismes biologiques précisément impliqués restent mal connus.

Cette approche par nutriments et/ou aliments soulève des questions conceptuelles et méthodologiques [156]. En effet, nous ne consommons pas des aliments ni des nutriments de manière isolée, mais des plats composés d'une variété d'aliments avec une combinaison complexe de nutriments capables d'interagir entre eux. L'approche par nutriment ne permet pas de prendre en compte ces interactions et pose le problème de la corrélation entre les aliments et/ou les nutriments. Il peut donc être difficile de mettre en évidence le rôle spécifique d'un nutriment ou aliment isolé. Les analyses d'un grand nombre de nutriments ou d'aliments peuvent également produire des associations statistiquement significatives par le simple fait du hasard dues à la multiplicité des tests réalisés. Enfin, l'estimation des apports en nutriments nécessite des tables de compositions alimentaires qui doivent être adaptées au contexte culturel et social de la population étudiée. Pour répondre à toutes ces limites, il a été proposé d'étudier l'alimentation de façon plus « macroscopique » en considérant la manière

dont les aliments et les nutriments sont consommés ensemble (alimentation globale définie à partir de « typologies » alimentaires) [17, 156].

## 2.2. Approche globale de l'alimentation

Deux grandes approches ont été proposées pour définir les comportements alimentaires (typologies alimentaires) dans les études observationnelles. Une approche dite « *a posteriori* », basée sur des techniques statistiques qui permettent de définir de manière empirique des typologies alimentaires à partir des données alimentaires recueillies préalablement. L'approche dite « *a priori* » repose elle sur des connaissances scientifiques déjà établies et permet de construire des scores ou des indices alimentaires d'adéquation à un régime alimentaire spécifique. D'autres méthodes, qui se situent entre ces deux approches (c'est-à-dire qui utilisent à la fois les données alimentaires disponibles dans l'étude et les connaissances scientifiques préalables), ont également été proposées comme la régression en rangs réduits (RRR) [157, 158] et les analyses factorielles confirmatoires (AFC) [159], mais elles ne seront pas présentées dans cette thèse.

### **Approches a posteriori**

L'approche *a posteriori* s'appuie sur des techniques statistiques qui permettent de regrouper des aliments entre eux afin de déterminer des typologies alimentaires à partir de données préalablement recueillies, indépendamment de leur pertinence potentielle pour une maladie [160]. Cette approche permet de prendre en compte la façon dont les aliments et les nutriments sont consommés ensemble. Les deux principales techniques statistiques utilisées sont l'analyse en composantes principales (ACP) et les analyses en clusters. L'ACP est la méthode « exploratoire » la plus souvent utilisée pour construire des typologies alimentaires. Elle permet une synthèse des informations en regroupant des aliments ou groupes d'aliments fortement corrélés, et aboutit à des axes (ou composantes principales) qui sont des combinaisons linéaires des variables initiales, hiérarchisées et indépendantes les unes des autres (autrement

dit on transforme des variables corrélées entre elles en variables qui ne le sont plus). Un score est ainsi calculé pour chaque axe, représentant une combinaison linéaire des variables observées. Les axes identifiés sont généralement soumis à une rotation par une transformation orthogonale afin d'obtenir une structure simple et plus facile à interpréter [161]. Une des limites de cette méthode repose sur le fait que les axes obtenus seront probablement différents d'une étude à une autre, en raison de différences de culture et des données alimentaires disponibles dans les études. La reproductibilité de ces typologies peut également être limitée par plusieurs choix effectués lors de l'application de l'ACP, notamment en ce qui concerne le choix des groupes d'aliments, le nombre de facteurs à identifier, la méthode de rotation ou encore le libellé des axes [156].

L'analyse en clusters n'est pas basée sur la corrélation entre les groupes d'aliments mais entre les individus. Elle permet ainsi de répartir les individus qui ont des comportements alimentaires similaires dans des sous-groupes homogènes (clusters) sur la base de caractéristiques communes. L'analyse en clusters est basée sur des mesures de distance entre les observations. L'objectif de l'analyse en cluster est de minimiser la variance intra-cluster, tout en maximisant la variance inter-cluster [161]. Les deux principales limites de l'approche par clusters sont les suivantes : des clusters différents peuvent être identifiés en utilisant des algorithmes différents pour calculer la distance, ce qui peut limiter la reproductibilité, et pour les individus d'un même groupe, aucune autre différence individuelle n'est prise en compte dans les typologies établies.

Bien que les typologies alimentaires obtenues à partir d'ACP [162–164] et celles obtenues à partir de clusters [165, 166] aient une bonne validité et une bonne reproductibilité, leurs principales limites sont qu'elles sont spécifiques à la population étudiée. Généralement, deux typologies alimentaires sont identifiées : une typologie dite « Prudente » caractérisée par une consommation élevée de fruits, de légumes, de

poisson et de céréales complètes, et une typologie alimentaire plutôt « Occidentale » caractérisée par une consommation élevée d'aliments transformés et raffinés, et d'aliments riches en sucres et en graisses [156].

### **Approche a priori**

L'approche a priori est basée sur la création de scores alimentaires qui ont été développés sur la base des connaissances établies en épidémiologie nutritionnelle. Les scores alimentaires ont un intérêt à la fois pour évaluer l'adhésion aux recommandations alimentaires d'un point de vue de santé publique, pour étudier les relations entre l'alimentation et la santé et pour étudier les hypothèses de mécanismes biologiques. La principale force de cette méthode est la possibilité de généraliser les résultats obtenus dans différentes populations [160]. Il est cependant essentiel de souvent réviser ces scores pour les adapter en fonction des nouvelles connaissances en épidémiologie nutritionnelle. On décrit trois catégories de scores alimentaires : des scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles nationales, des scores basés sur les connaissances entre alimentation et impact sur la santé, et des scores développés à partir d'aliments et/ou de nutriments ayant des propriétés biologiques d'intérêt dans certains mécanismes physiopathologiques d'intérêt.

- ***Scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles*** - Dans le cadre de la prévention des maladies chroniques liées à l'alimentation telles que les MCV ou le diabète, plusieurs pays ont mis en place, dans leur politique de santé publique, des recommandations nutritionnelles pour leur population. Dans ce contexte, en 1995, le score HEI (Healthy Eating Index) a été créé aux Etats-Unis afin de mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines [167]. Le score a ensuite été adapté selon les nouvelles connaissances en épidémiologie nutritionnelle avec le HEI-2005[168], le HEI-2010[169] et récemment le HEI-2015 [170]. Cependant, l'indice HEI n'a été associé qu'à une réduction modeste du risque de maladies chroniques majeures et a été critiqué pour ne pas faire de distinction entre les produits céréaliers complets

et les produits céréaliers raffinés, entre la viande rouge et le poisson, ou entre les différents types d'acides gras [171, 172].

En France, en 2001, les politiques de santé publique, toujours dans l'objectif de prévenir les maladies chroniques, ont conduit à la création du Programme National Nutrition Santé (PNNS) [173]. Les objectifs principaux étaient l'amélioration de l'état nutritionnel et de l'état de santé, et la prévention des maladies chroniques. Les recommandations ont ainsi été traduites sous la forme de repères de consommation pour la population. Afin de mesurer l'adéquation de la population aux recommandations du PNNS, le PNNS Guideline Score (PNNS-GS) a été élaboré [174]. Le score PNNS-GS inclut 13 composantes qui correspondent aux différentes recommandations du PNNS dont 12 qui portent sur l'alimentation et une sur l'activité physique. Récemment, une mise à jour qui prend en compte de nouvelles recommandations nutritionnelles a été développée [175].

D'autres scores ont également été mis en place dans différents pays pour mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles nationales de la population dont le Healthy eating index for Australian Adults (HEIFA-2013) en Australie [176] ou le Canadian HEI au Canada [177].

- **Scores selon les connaissances entre alimentation et santé** - Pour pallier les limites du HEI, qui ne prenait pas en compte le risque par rapport aux maladies chroniques, une première version du AHEI (Alternate of Healthy Eating Index) a été mis en place en 2002 [178]. Ce score a ensuite été actualisé en 2010 (AHEI-2010), afin de prendre en compte les études les plus récentes s'intéressant aux associations entre alimentation et risque de maladies chroniques. Le score prend par exemple en compte les résultats des études déconseillant une consommation élevée de sodas et autres boissons sucrées [179]. Il a été montré qu'une meilleure adhésion au score AHEI-2010 était associée à une diminution du risque de maladies chroniques dont les MCV [179, 180],



le cancer[181] et l'obésité [21]. Le score AHEI-2010 est détaillé pages 116-120.

Le score le plus connu et le plus fréquemment utilisé est le score du régime méditerranéen, développé par Trichopoulou et al. dans la population grecque en 1995 [182], afin d'évaluer l'hypothèse selon laquelle le régime méditerranéen traditionnel a des effets bénéfiques sur la santé et la survie [182, 183]. Le régime méditerranéen est caractérisé par une forte consommation de fruits, légumes, légumineuses, huile d'olive, amandes/noix, poisson, et une consommation faible de viande et de laitages. Le score original a été modifié à plusieurs reprises afin de prendre en compte les nouvelles connaissances en épidémiologie nutritionnelle. Il a d'abord été modifié en excluant l'item produits laitiers, en ne prenant en compte que les céréales complètes dans l'item céréales, en excluant les pommes de terre des légumes, seulement les viandes rouges et transformées dans l'item viandes/produits carnés, et en considérant une consommation élevée de fruits à coque [184]. D'autres versions ont également été adaptées notamment pour les femmes enceintes [185] et pour les enfants et adolescents [186]. L'une des limites de ces scores vient du fait qu'ils ont été développés dans les pays méditerranéens et peuvent donc ne pas être adaptés aux pays non méditerranéens, qui ne consomment pas les mêmes aliments. En effet, comme les seuils de consommation pour la création du score sont basées sur des valeurs médianes spécifiques à la population, la distribution du score et donc l'attribution d'une alimentation de type méditerranéen est donc dépendante des niveaux de consommation de ces types d'aliments dans la population étudiée.

Le Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) a initialement été développé pour le contrôle de la tension artérielle [187]. Il est caractérisé par une consommation élevée de fruits, de légumes, de légumineuses et de fruits à coque, une quantité modérée de produits laitiers, une faible quantité de protéines animales et de produits sucrés et la réduction du sodium. Certains items étant similaires avec ceux présents dans le score méditerranéen tels qu'une consommation plus élevée de

céréales complètes et une consommation plus faible de viande rouge, il a été utilisé pour des études d'association avec d'autres pathologies comme les MCV et le cancer colorectal [188, 189].

Ces dernières années, une alimentation pro-végétale, définie comme une alimentation plus riche en produits d'origine végétale et moins riche en produits d'origine animale est de plus en plus pratiquée dans de nombreux pays [190, 191]. Plus récemment, le « Plant-based Diet Index » (PDI) a été proposé pour évaluer le régime pro-végétal et ses sous-scores le « healthy Plant-based Diet Index » (hPDI) et le « unhealthy Plant-based Diet Index » (uPDI) pour évaluer la qualité nutritionnelle de ce régime pro-végétal [192]. Il a été montré qu'un régime pro-végétal qui privilégie les aliments sains d'origine végétale (tels que les céréales complètes, les légumineuses, les fruits et les légumes) par rapport aux aliments d'origine végétale moins sains (tels que les produits céréaliers raffinés) était associé à un risque plus faible de maladies chroniques telles que le diabète et les MCV ; à l'inverse un régime pro-végétal privilégiant des aliments d'origine végétale moins sains par rapport à des aliments d'origine végétale sains était associé à un risque plus élevé de maladies chroniques [192, 193]. Les scores PDI, hPDI et uPDI sont détaillés pages 120-124.

- **Scores développés selon des mécanismes biologiques** - D'autres scores d'adéquation à un régime spécifique ont également été développés à partir d'aliments et/ou de nutriments ayant des propriétés biologiques d'intérêt dans certains mécanismes physiopathologiques. Le Dietary Inflammatory Index (DII) mesure le potentiel inflammatoire de l'alimentation [194]. Le score DII inclut jusqu'à 45 paramètres alimentaires liés à des biomarqueurs d'inflammation. Les principaux paramètres alimentaires pro-inflammatoires sont les acides gras trans, les acides gras saturés et le cholestérol, et les principaux composants anti-inflammatoires sont les nutriments dérivés des fruits et légumes et les acides gras polyinsaturés n-3. Conformément à sa capacité à évaluer les effets pro-inflammatoires de l'alimentation,

le DII est associé aux taux sériques de CRP, IL-6 et homocystéine [195].

Le Total Antioxydant Capacity (TAC) a été conçu pour estimer le potentiel antioxydant de l'alimentation [196]. Une base de données comprenant les valeurs de la capacité antioxydante mesurée in vitro d'un grand nombre d'aliments a été développé. Les aliments contenant des antioxydants (vitamines, minéraux et polyphénols) se voient ainsi attribuer une capacité antioxydante globalement en fonction de leur capacité à réduire des ions ferriques (score FRAP) ou des radicaux libres (score TRAP). Un score global peut ainsi être calculé en multipliant les valeurs TRAP ou FRAP individuelles des aliments par leur quantité et en sommant toutes les valeurs.

### 3. Alimentation et asthme de l'adulte

L'association entre alimentation et asthme a été étudiée selon plusieurs fenêtres d'exposition (grossesse, enfance, âge adulte) et plusieurs fenêtres d'expression de la maladie (sifflements dans la petite enfance, asthme et/ou sifflements dans l'enfance, asthme et/ou fonction ventilatoire à l'âge adulte). Pendant de nombreuses années, les études se sont concentrées sur les apports alimentaires de nutriments spécifiques ou d'aliments/groupes d'aliments. Cette approche permet d'étudier les mécanismes biologiques selon lesquels les nutriments et aliments spécifiques peuvent affecter l'asthme. Plus récemment, des études se sont intéressées à l'approche par alimentation globale (approches a priori ou a posteriori), qui est plus pertinente en termes d'implications pour la santé publique, en particulier les scores a priori, qui sont basés sur les recommandations nutritionnelles internationales et qui permettent d'évaluer l'impact potentiel de ces recommandations sur la santé d'une population.

Dans la section suivante, nous présenterons un résumé des principales associations entre alimentation et asthme selon les principales fenêtres d'exposition et d'expression, puis nous nous concentrerons sur la fenêtre d'exposition et d'expression qui a fait

l'objet de moins de recherche : la vie adulte. Nous détaillerons les principaux mécanismes, puis les principales études épidémiologiques portant sur l'association entre l'alimentation (nutriments, aliments, typologies et scores alimentaires) et l'asthme de l'adulte.

### 3.1. Fenêtres d'exposition et d'expression

Les comportements alimentaires évoluent tout au long de la vie et peuvent donc influencer la santé de différentes manières, en fonction de la fenêtre d'exposition (alimentation de la mère pendant la grossesse, petite enfance, enfance, adolescence, jeune adulte, personne âgée). Ainsi, si l'alimentation de la mère pendant la grossesse peut avoir des effets à court ou long terme sur le développement et la santé de l'enfant, les comportements alimentaires pendant l'enfance, l'adolescence, chez les jeunes adultes et les personnes âgées peuvent également avoir des effets. Par conséquent, l'association entre alimentation et asthme peut différer selon les fenêtres d'exposition.

Une récente revue systématique, a montré que la consommation de fruits pendant la grossesse réduisait le risque de sifflements et/ou d'asthme chez les enfants [101]. Des résultats similaires ont été observés avec la consommation de légumes (principalement des légumes crus et à feuilles vertes) [101]. Plusieurs essais randomisés ont montré que la prise d'AGPI n-3 pendant la grossesse était associée à une réduction du risque de sifflement ou d'asthme chez les enfants à l'âge d'un an [197–202], une diminution du risque de sifflements et d'asthme persistants chez les enfants de 3 à 5 ans [203] ainsi qu'une diminution du risque d'asthme qui persistait à l'âge adulte (16 et 24 ans) [204, 205]. Ces derniers résultats suggèrent un effet bénéfique à long terme des AGPI n-3.

En ce qui concerne l'alimentation pendant l'enfance, plus de 40 études ont été publiées sur l'association entre la consommation de fruits et légumes et l'asthme ou les symptômes liés à l'asthme chez les enfants ou les adolescents [13, 206, 207]. Dans

l'ensemble, elles ont montré un effet bénéfique de la consommation de fruits et de légumes sur les sifflements ou l'asthme [13, 206, 207]. Au moins 5 essais randomisés ont été menés et ont montré des résultats mitigés [102, 103, 108–110]. Au moins neuf études ont examiné l'association entre la consommation de sodas et la prévalence de l'asthme chez les enfants [105, 106, 208–214] et ont rapporté, dans leur ensemble un effet délétère de la consommation de sodas sur la prévalence de l'asthme.

En ce qui concerne l'association entre l'alimentation à l'âge adulte et l'asthme, les principaux mécanismes et les résultats sont présentés dans les sections suivantes.

### 3.2. Hypothèses et mécanismes biologiques

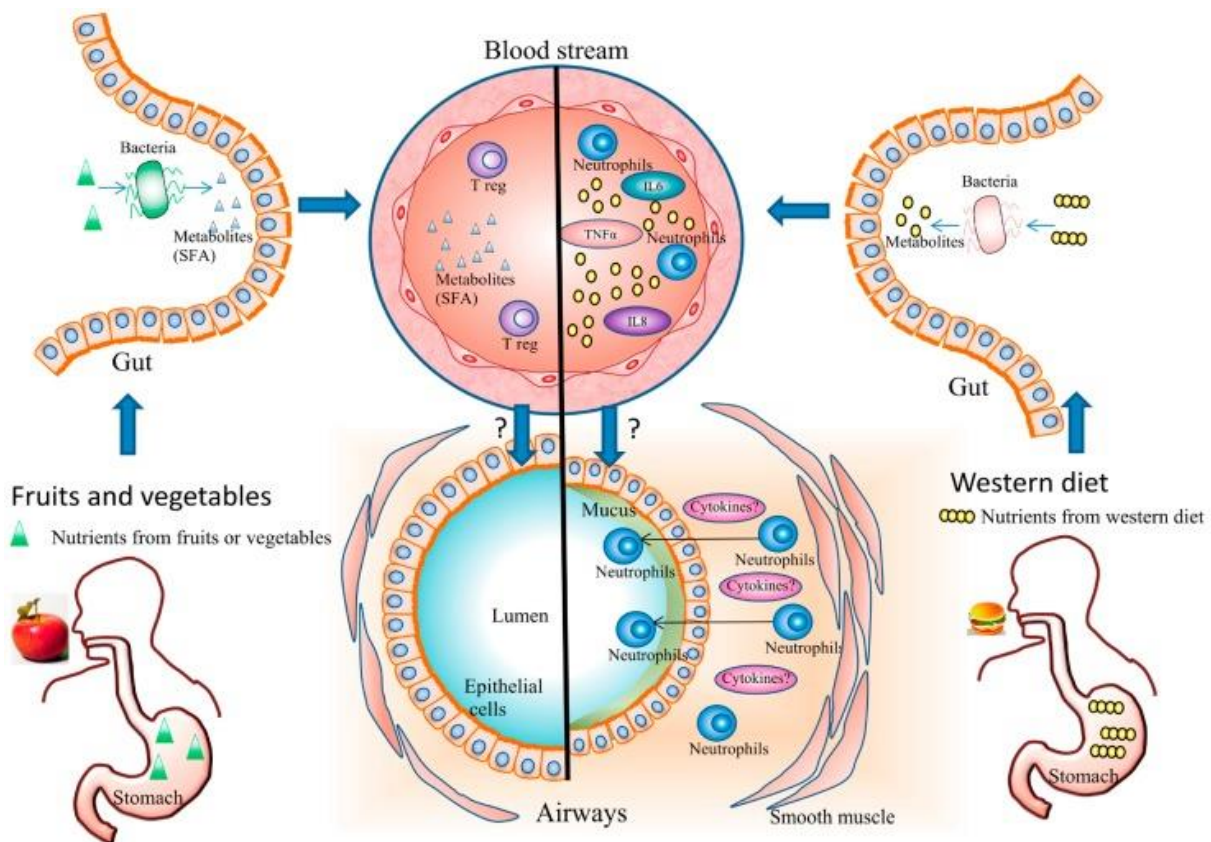
Deux des principaux mécanismes impliqués dans l'association entre l'alimentation et l'asthme chez l'adulte portent sur l'inflammation (systémique et des voies aériennes) et le stress oxydant. Plus récemment, le rôle du microbiote intestinal a également été proposé. Cette section présente ces différents mécanismes.

#### **Inflammation**

L'alimentation a un rôle sur l'inflammation systémique, mais serait également impliquée dans l'inflammation des voies aériennes [15] (Figure 3). Tout d'abord, il a été proposé que la modification de l'alimentation dans les pays industrialisés, avec une consommation élevée de produits transformés tels que la charcuterie, et de boissons sucrées, favoriserait un environnement pro-inflammatoire [15]. En effet, il a été montré que des consommations élevées de charcuterie et de boissons sucrées étaient associées à une augmentation des concentrations plasmatiques de certains marqueurs biologiques liés à l'inflammation, comme la CRP [215, 216]. L'augmentation de la consommation d'acides gras saturés favoriserait également l'inflammation par l'activation de récepteurs qui stimulent la cascade inflammatoire NF- $\beta$  [15]. En revanche, une alimentation méditerranéenne favoriserait un environnement anti-inflammatoire, en raison de la présence de nutriments anti-inflammatoires tels que les

acides gras mono-insaturés et les AGPI n-3 [15]. L'alimentation jouerait également un rôle sur l'inflammation des voies aériennes. Il a été montré qu'une réduction de l'apport alimentaire en acides gras saturés était associée à une réduction de l'inflammation neutrophilique et éosinophilique des voies aériennes chez les personnes avec un asthme [15]. Chez les adultes avec un asthme, la consommation de jus de tomate a été associée à une diminution des neutrophiles dans les voies aériennes [15].

Figure 3 : Rôle de l'alimentation sur l'inflammation systémique et inflammation des voies aériennes, figure tiré de l'article de Guillemainault et. Al : "Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message?" [15]



Systemic and airway effects of dietary patterns on asthma. The Western diet promotes a pro-inflammatory environment and causes an increase in airway inflammation. Fruit and vegetable consumption has systemic anti-inflammatory properties, with a decrease of pro-inflammatory cytokines in plasma. Fruit and vegetables are also associated with lower airway inflammation and a reduction of neutrophils in asthmatics. Gut microbiota plays a role in immune response to diet in asthma. Metabolites such as short-chain fatty acids (SCFA) (including  $\omega$ -3 fatty acids) that have immunomodulatory effects are produced in high amounts after fruit and vegetable intake. The western diet altered microbiota composition and potentiate inflammation.

### **Stress oxydant**

Le stress oxydant est l'un des principaux mécanismes impliqué dans la physiopathologie de l'asthme [217]. Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre de la balance entre oxydants et antioxydants en faveur des oxydants [218]. Le maintien optimal de la fonction pulmonaire nécessite un environnement riche en oxygène et donc un équilibre de la balance oxydants/antioxydants. Les oxydants sont issus de la

fonction cellulaire normale et de l'exposition à des pro-oxydants. En temps normal, les antioxydants présents dans différents systèmes intracellulaires et extracellulaires permettent de maintenir cet équilibre.

Le déséquilibre de cette balance peut entraîner une mort cellulaire et un dysfonctionnement pulmonaire [230, 231]. L'alimentation est une source d'antioxydants qui pourraient protéger le tissu pulmonaire. Parmi eux, la vitamine E que l'on trouve principalement dans les huiles et les noix piège les radicaux libres au niveau de la membrane cellulaire et protège les acides gras insaturés de l'oxydation [219]. La vitamine C, très présente dans les fruits, est un antioxydant qui aide à neutraliser les radicaux libres responsables du vieillissement cellulaire et elle a une action sur la régénération de la vitamine E oxydée [219]. Le sélénium, dont les graines, les fruits de mer et le poisson sont la source principale, participe au processus de défense contre les espèces réactives de l'oxygène [219]. Le zinc n'est pas à proprement parler un antioxydant mais il permet de restaurer les antioxydants.

### **Microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique [220, 221]. De nombreuses recherches se sont intéressées au rôle de l'alimentation dans le maintien du microbiote intestinal et elles montrent que le type d'alimentation peut moduler certains métabolites ayant un impact sur les réponses immunitaires et métaboliques [15]. Les acides gras à chaîne courte (AGCC), principaux produits de la fermentation bactérienne des fibres alimentaires, constituent une source d'énergie importante pour l'organisme et ont des propriétés anti-inflammatoires [222]. Concernant l'asthme, il a été montré qu'une diminution des AGCC était associée à une augmentation du risque d'asthme [223, 224] chez les enfants. Une étude récente chez les adultes a montré que certaines espèces (*F. prausnitzii* et *C. eutactus*) présentes habituellement dans le microbiote intestinal des patients sans asthme étaient absentes chez des patients avec asthme [225]. Ces



espèces qui interviennent dans le métabolisme des AGCC pourraient jouer un rôle dans le développement de l'asthme [225]. La production d'AGCC a également été corrélée à une alimentation saine (consommation élevée de fruits, légumes et légumes secs ; aliments riches en fibre) [226].

### 3.3. Approche par nutriment

- **Vitamines et minéraux** - De nombreuses études ont porté sur l'impact de certaines vitamines et minéraux ayant des propriétés anti-inflammatoires et/ou antioxydantes en lien avec l'asthme de l'adulte. Dans l'ensemble, les études observationnelles sur les relations entre le statut en **vitamine E** et l'asthme ont rapporté des résultats incohérents [227]. Au moins quatre essais randomisés contrôlés n'ont montré aucune association entre la consommation de vitamine E et différents paramètres respiratoires chez des adultes ayant de l'asthme [228]. Les études observationnelles, dont la plupart étaient transversales, ont également rapporté des associations incohérentes entre la consommation de **vitamine C** et l'asthme chez les adultes [229, 230]. Les résultats de dix essais contrôlés randomisés ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle la supplémentation en vitamine C serait bénéfique dans l'évolution de l'asthme, mais le niveau de preuves est faible en raison de la petite taille et de l'hétérogénéité des études [231]. Les résultats entre la consommation de **vitamine A** et l'asthme chez les adultes sont divergents. Alors qu'une association inverse entre la concentration de rétinol sérique et l'hyperréactivité bronchique a été rapportée [232], Bodner et al. n'ont montré aucune association entre la consommation de vitamine A et les sifflements à l'âge adulte [233], et une association positive a été trouvée entre l'apport en foie de morue (riche en vitamines A et D) et l'incidence de l'asthme chez les adultes [234]. Quelques études ont porté sur la relation entre le **statut en folate (vitamine B9)** et l'asthme chez les adultes et ont rapporté des résultats divergents, la plupart d'entre elles suggérant une association nulle ou faible [235]. Plus récemment, une vaste méta-analyse a confirmé que le niveau de folate n'était pas associé à l'incidence de l'asthme

[236]. Quelques études se sont aussi intéressées à l'association entre l'apport en **sélénium** et en **zinc**, et ont montré un effet protecteur de ces minéraux sur la prévalence de l'asthme [237], les sifflements [238, 239] ou l'incidence de l'asthme [240]. À notre connaissance, un seul essai randomisé contrôlé a porté sur les effets d'une supplémentation en sélénium chez des adultes avec de l'asthme, sans rapporter d'amélioration des symptômes [241]. Bien que les **polyphénols** et les **caroténoïdes** aient des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires reconnues [242, 243], il existe peu de travaux en lien avec l'asthme de l'adulte [244–250]. Une méta-analyse incluant quatre études transversales n'a pas rapporté d'association entre une consommation de  $\beta$ -carotène et le risque d'asthme ou de sifflements [244], alors que plus récemment, une étude transversale a montré qu'une consommation plus élevée de caroténoïdes était associée à une prévalence d'asthme plus faible [245]. Deux essais randomisés ont porté sur une supplémentation en caroténoïdes, notamment le lycopène, chez des adultes avec de l'asthme, et ont montré qu'elle était associée à moins de symptômes [246, 247]. Trois études ont porté sur l'association entre les flavonoïdes (famille des polyphénols) et l'asthme chez les adultes : deux études cas-témoins qui n'ont pas montré d'association [248, 249] alors qu'un essai randomisé a montré qu'une supplémentation en isoflavones était associée à moins d'exacerbations d'asthme [250].

- **Les acides gras poly-insaturés (AGPI)** - Il existe deux grandes familles d'acides gras polyinsaturés (AGPI), les n-6 et les n-3 [251, 252]. Au moins une étude cas-témoin [253] et quatre études transversales [254–257] se sont intéressées à l'association entre la consommation d'acides gras à l'âge adulte et l'asthme [253–256] et ont rapporté des résultats divergents. Alors que certaines études transversales ont rapporté une association inverse entre une consommation élevée d'AGPI n-3 ou un rapport n-3/n-6 élevé et la prévalence de l'asthme [254] [255], d'autres n'ont rapporté aucune association [253] [256]. A l'inverse, une de ces études rapportait qu'une consommation élevée de plusieurs AGPI n-6 était associée à une réduction significative de la fonction

ventilatoire [256]. Sur les cinq études longitudinales qui se sont intéressées au rôle de l'apport en acides gras sur l'asthme incident [258–262], une seule a observé une diminution de l'incidence de l'asthme chez les participants ayant l'apport le plus élevé en AGPI n-3. Au moins neuf essais randomisés contrôlés ont été publiés concernant l'impact de la supplémentation en n-3 sur l'asthme chez les adultes avec des résultats divergents [263–271].

- **Les fibres** - De nombreuses études ont rapporté l'importance de la consommation de fibres dans la prévention des maladies chroniques [272, 273]. Chez les adultes, quelques études ont examiné l'effet potentiel de la consommation de fibres sur l'asthme. Dans une étude cas-témoin incluant 137 personnes avec un asthme et 65 témoins, les résultats ont montré qu'une consommation plus faible de fibres était associée à une fonction ventilatoire plus basse et un taux d'éosinophiles plus élevé [274]. Les résultats basés sur les données de 35 380 participants de la cohorte NutriNet-Santé, suggèrent un effet protecteur d'un apport élevé en fibres, en particulier en fibres insolubles et en fibres provenant des céréales, sur les symptômes d'asthme [129]. Des données provenant de petits essais randomisés sur des adultes avec un asthme ont également suggéré un effet potentiel d'une consommation élevée de fibres sur l'inflammation [222] et une modification de la composition du microbiote intestinal [275].

#### 3.4. Approche par aliment

En raison d'hypothèses biologiques fortes sur les antioxydants et les anti-inflammatoires, les premiers travaux portant sur le rôle de l'alimentation dans l'asthme se sont intéressés à des aliments supposés protecteurs comme les fruits et légumes, et dans une moindre mesure, le poisson. Mais l'alimentation peut aussi être source d'aliments ayant un impact délétère sur la santé, comme les charcuteries ou les boissons sucrées ; cette hypothèse en lien avec l'alimentation a été testée seulement récemment en lien avec l'asthme.

- **Fruits et légumes** - Un grand nombre d'études ont rapporté un bénéfice pour la santé d'une consommation élevée de fruits et légumes [276]. Des études suggèrent également un rôle bénéfique d'une consommation élevée de fruits et légumes dans la prévention de l'asthme et son contrôle. Deux études longitudinales ont indiqué que la consommation globale de fruits et légumes était associée à une incidence plus faible de l'asthme [277, 278]. Les études cas-témoins ou transversales s'intéressant à l'asthme prévalent ont rapporté des résultats divergents [132, 237, 279–285], alors que celles portant sur les symptômes d'asthme [286] ou sur son contrôle [104] chez les patients avec un asthme ont rapporté un effet bénéfique des fruits et/ou légumes. Deux essais randomisés contrôlés ont rapporté un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes sur l'asthme ou les symptômes liés à l'asthme [247, 287].

- **Poisson** - Le poisson est une source importante de nutriments impliqués dans l'immunité, comme les AGPI n-3 mais aussi la vitamine D, le sélénium ou le zinc [288]. Mais le poisson peut également être source de contaminants comme le mercure et certains pesticides [289, 290]. Une consommation modérée est généralement recommandée [288]. En France l'Anses (Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale) recommande deux portions par semaine, une de poisson gras, une de poisson maigre, en conseillant plutôt les poissons de début de chaîne alimentaire. Au moins sept études transversales ont porté sur l'association entre la consommation de poisson et l'asthme [254, 255, 262, 283, 291–293], dont cinq n'ont rapporté aucune association entre la consommation de poisson et l'asthme ou les sifflements [262, 283, 291–293]. En revanche, dans une étude transversale menée auprès de patients avec de l'asthme, une consommation plus faible de poisson était associée à plus de symptômes d'asthme [294]. Sur les cinq études longitudinales publiées [258–261, 278], quatre n'ont montré aucune association avec l'asthme [258–261].

- **Charcuterie** - La charcuterie, élément important d'une alimentation occidentale, a été classée cancérigène pour l'homme par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2015 [295]. Une méta-analyse a montré qu'une consommation élevée de charcuterie était associée à une augmentation de 40% du risque de BPCO, les nitrites ajoutés aux charcuteries considérés probablement en cause [296]. Pour l'asthme, les trois études l'ayant étudié de manière dichotomique (diagnostic médical en oui/non) n'ont rapporté aucune association [26, 297, 298] alors qu'en utilisant le score de symptômes d'asthme une association positive entre une consommation élevée de charcuterie et l'aggravation des symptômes d'asthme a été rapportée, à la fois dans des études transversale [130] et longitudinale [26] indépendamment de l'obésité.

- **Boissons sucrées** - Les boissons sucrées, autre élément important de l'alimentation occidentale, sont l'un des principaux déterminants de l'obésité et du diabète [299]. Il a été fait l'hypothèse que la consommation importante de sucres simples ajoutés pourrait jouer un rôle dans le développement des maladies allergiques et de l'asthme [300, 301]. Au moins cinq études transversales et une étude longitudinale ont étudié l'association entre la consommation de boissons sucrées et l'asthme chez les adultes [107, 284, 302–305] et ont conclu qu'elle était associée à une augmentation significative de l'asthme chez les adultes. Une récente revue systématique et méta-analyse des 5 études transversales a conclu que la consommation de sodas était associée à une prévalence d'asthme plus élevée [107]. Bien que l'étude longitudinale ait rapporté une association positive avec l'incidence de l'asthme, aucune relation dose-réponse n'a été mise en évidence. Le fait que toutes les analyses aient été ajustées sur l'IMC [107, 284, 302–305] est problématique car il est possible que l'obésité soit un médiateur fort dans l'association « sodas-asthme ».

### 3.5. Approche par alimentation globale

#### **Méthode a posteriori**

A notre connaissance, au moins 13 études ont porté sur l'association entre des typologies alimentaires, pour la plupart dérivées par ACP, et les symptômes ou l'incidence de l'asthme chez les adultes, avec des résultats divergents [283, 306–308]. Dans les sept études transversales [283, 308–313] et l'étude cas-témoins [309], des associations avec l'asthme/les sifflements statistiquement significatives ou à la limite de la significativité statistique ont été rapportées pour au moins une des typologies alimentaires dérivées. Deux études ont rapporté un risque accru d'asthme ou de sifflements avec la typologie Occidentale [283, 312]. Plus récemment, à partir des données de neuf pays européens participants au Réseau mondial d'excellence sur l'asthme et les allergies (GA2LEN), Bakolis et al. ont montré une augmentation des symptômes d'asthme chez les personnes ayant une alimentation riche en protéines animales et en glucides, comme le reflète la typologie occidentale [314]. Cinq études longitudinales ont été conduites, et aucune n'a rapporté d'association entre les typologies alimentaires dérivées par ACP et l'incidence de l'asthme chez les adultes [315–317].

Au moins trois études ont porté sur les associations entre les typologies alimentaires et l'activité de l'asthme chez les adultes avec des résultats divergents selon les typologies et les symptômes étudiés. La première étude, à partir des données E3N, a rapporté des crises d'asthme plus fréquentes chez les femmes de la typologie « Occidentale », moins fréquentes chez les femmes de la typologie « Fruits oléagineux et vin », et aucune association avec la typologie « Prudente » [318]. La seconde étude, à partir des données d'une étude cas-témoin sur l'asthme au Royaume-Uni, n'a retrouvé aucune association entre différentes typologies (« Prudente », « Légumes et fruits », « Occidentale », « Végétarienne » et « Traditionnelle ») et la sévérité de l'asthme [309]. Enfin, la dernière étude transversale (n=105) conduite en Palestine, a

montré que la typologie « Occidentale » était associée à un moins bon contrôle de l'asthme chez des patients avec un asthme [319].

### **Méthode a priori**

Chez les adultes, peu d'études ont été conduites sur la relation entre l'alimentation, mesurée à partir de scores alimentaires, et l'asthme. A notre connaissance, les études ont porté sur sept scores uniquement : l'AHEI-2010, le score méditerranéen, le DII, le IQD-R, le PNNS-GS, le DASH et le HEIFA-2013. Le Tableau 2 récapitule les études ayant porté sur l'association entre les scores alimentaires et l'asthme, les symptômes, la fonction ventilatoire ou le contrôle de l'asthme, chez les adultes.

- **Score AHEI-2010** - Un score AHEI-2010 élevé a été associé à des concentrations plus faibles de biomarqueurs inflammatoires (CRP, IL-6 et TNF- $\alpha$ ), plus élevés d'antioxydants (caroténoïdes), plus faibles de cytokines sécrétées par le tissu adipeux, et à des taux sanguins de lipides plus faibles (cholestérol total, lipoprotéines de haute densité (HDL) et triglycérides) [320]. L'alimentation saine, estimée par l'AHEI-2010 pourrait également améliorer le métabolisme du glucose et de l'insuline [320]. En termes de prévention primaire, cinq études ont examiné l'association entre le score AHEI-2010 et l'asthme, chez des adultes d'âge moyen [131, 321–324], en utilisant une définition dichotomique [321–324] ou continue [131] de l'asthme, et ont rapporté des résultats divergents. Les quatre études qui ont utilisé une définition dichotomique de l'asthme, à savoir les sifflements (oui/non), au moins un des trois symptômes actuels de l'asthme (oui/non) ou l'asthme incident (oui/non) ont rapporté des résultats contradictoires (deux études ont rapporté une association entre alimentation saine et asthme et les deux autres, aucune) [321–324]. En utilisant le score de symptômes d'asthme, une étude a rapporté qu'une alimentation saine était associée à des symptômes d'asthme plus faibles [131]. En termes de prévention secondaire, deux études ont analysé l'association entre le score AHEI-2010 et l'évolution des symptômes

d'asthme [25] ou le contrôle de l'asthme [131] chez des adultes d'âge moyen (études EGEA et NutriNet-Santé). La première étude longitudinale EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma) a montré qu'une alimentation plus saine était associée à une amélioration des symptômes d'asthme chez les non-fumeurs [25]. La deuxième étude transversale (NutriNet-Santé) a montré qu'un score AHEI-2010 plus élevé était associé à un meilleur contrôle de l'asthme chez les hommes, et pas chez les femmes [131].

- **Score DASH** - Un score DASH plus élevé a été associé à des concentrations plus faibles de biomarqueurs inflammatoires dans la population générale (CRP) [325]. Deux études basées sur les données de l'essai randomisé contrôlé « DASH for Asthma Trial » ont montré, chez des adultes avec un asthme contrôlé, qu'un score DASH plus élevé était associé à une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie [326], et plus récemment, à une amélioration des marqueurs inflammatoires (CRP, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) [327].

- **Scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles** - Le score IQD-R est une version adaptée du HEI, permettant de mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles brésiliennes ; ce score a été associé chez des jeunes adultes (âge moyen 22 ans) à un risque plus élevé de sifflements [328]. Le PNNS-GS permet de mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises ; dans l'étude NutriNet-Santé, il a été montré chez 34 766 adultes d'âge moyen (54 ans) qu'un score plus élevé était associé à un score de symptômes d'asthme plus bas [131]. Le score HEIFA-2013 permet de mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles australiennes de 2013 ; dans l'étude the Australian Longitudinal Study on Women's Health, aucune association n'a été retrouvée entre ce score et l'incidence de l'asthme [323]. En termes de prévention secondaire, il a été montré qu'un HEI-2015 plus élevé n'était pas associé à plus de visites aux urgences pour asthme chez les adultes avec de l'asthme [329].



- **Score DII** - Les scores DII ou EDII (version modifiée du DII) prennent en compte les principaux composants pro-inflammatoires (acides gras *trans*, saturés, cholestérol) et anti-inflammatoires (nutriments dérivés des fruits et légumes et AGPI n-3) de l'alimentation. Ainsi, des scores DII ou E-DII plus élevés étaient associés à des taux sériques plus élevés de CRP, IL-6 et homocystéine [195]. À notre connaissance, une étude cas-témoin [330] et deux études transversales [322, 331] ont étudié l'association entre le DII ou l'E-DII et l'asthme chez les adultes, et elles ont toutes rapporté qu'un DII plus élevé était associé à l'asthme [330] ou l'asthme actuel [322, 331]. Une étude transversale a également rapporté qu'un DII plus élevé était associé à une fonction ventilatoire abaissée et à un moins bon contrôle de l'asthme chez les patients avec un asthme [332]. Enfin une étude longitudinale a montré qu'un DII plus élevé était associé à une augmentation de la mortalité toutes-causes chez les patients avec un asthme [333].

- **Régime méditerranéen** - L'adhésion au régime méditerranéen a été associée à la longévité [182, 334], à une mortalité moindre [183] et à un risque plus faible de maladies chroniques telles que l'obésité [335], le cancer [336], et le diabète de type 2 [337]. Il a été associé à une diminution des marqueurs de l'inflammation tels que la CRP et l'IL-6 [184]. À notre connaissance, deux études transversales ont examiné l'association entre l'adhésion à un régime méditerranéen et l'asthme à l'âge adulte en considérant soit la définition dichotomique [323], soit la définition continue [131]. En utilisant l'incidence des symptômes (oui/non), aucune association n'a été retrouvée [323] alors qu'avec le score de symptômes d'asthme, il a été montré qu'un score plus élevé de régime méditerranéen était associé à des symptômes d'asthme plus faibles [131]. En termes de prévention secondaire, deux études transversales ont examiné les effets d'un régime méditerranéen, toutes deux rapportant des associations entre un score plus élevé de régime méditerranéen et un meilleur contrôle de l'asthme [104, 131]. Un essai randomisé contrôlé de petit effectif (n=38), mené en Nouvelle-Zélande,

n'a signalé aucune amélioration du contrôle de l'asthme sur 12 semaines pour les groupes d'intervention encouragés à adopter un régime méditerranéen [338].

Tableau 2 : Etudes sur les associations entre les scores alimentaires et l'asthme chez les adultes, en termes de prévention primaire et secondaire (revue de littérature)

Référence	Titre	Objectifs	Matériel et méthodes	Résultats
<b>Prévention primaire</b>				
<i>Définition dichotomique de l'asthme</i>				
<b>Wood LG et al.</b> <b>Clin Exp Allergy</b> <b>2015 [330]</b>	Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma	Etudier l'association entre le DII, l'asthme, la fonction ventilatoire et l'inflammation systémique	<b>Design</b> : étude cas-témoins, Australie <b>Nombre de sujets</b> : 160 <b>Exposition</b> : DII <b>Outcome</b> : Asthme, fonction ventilatoire <b>Analyses statistiques</b> : Régressions logistiques multivariées Régression linéaires multiples	Les adultes avec un asthme avaient une alimentation pro-inflammatoire plus élevée que ceux sans asthme.  Une alimentation pro-inflammatoire plus élevée était associée à une fonction ventilatoire plus basse et à une inflammation systémique plus élevée (IL-6).
<b>Han Y-Y et al.</b> <b>J Allergy Clin Immunol Pract</b> <b>2018[331]</b>	The dietary inflammatory index and current wheeze among children and adults in United States	Etudier l'association entre le DII, l'asthme actuel, les sifflements actuels, et la fonction ventilatoire	<b>Design</b> : étude transversale, USA <b>Nombre de sujets</b> : 22 294 <b>Exposition</b> : DII <b>Outcome</b> : asthme actuel, sifflements actuels et fonction ventilatoire	Une alimentation pro-inflammatoire plus élevée était associée à plus de sifflements, mais pas à l'asthme.

			<p><b>Analyses statistiques :</b> Régressions logistiques multivariées Régression linéaires multiples</p>	
<p><b>Ozbey</b> <b>Iran J Allergy Asthma Immunol</b> <b>2019 [332]</b></p>	<p>The Relationship between Dietary Inflammatory Index, Pulmonary Functions and Asthma Control in Asthmatics</p>	<p>Etudier l'association entre le DII, la fonction ventilatoire et le contrôle de l'asthme</p>	<p><b>Design :</b> étude transversale, Turquie <b>Nombre de sujets :</b> 120 <b>Exposition :</b> DII <b>Outcome :</b> fonction pulmonaire, contrôle de l'asthme <b>Analyses statistiques :</b> Corrélation de Pearson</p>	<p>Une alimentation pro-inflammatoire plus élevée était associée à une diminution de la fonction ventilatoire et un moins bon contrôle de l'asthme.</p>
<p><b>Han et al.</b> <b>Annals of the American Thoracic Society</b> <b>2020 [322]</b></p>	<p>Dietary Patterns, Asthma, and Lung Function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos</p>	<p>Etudier l'association entre une alimentation saine, une alimentation pro-inflammatoire et l'asthme actuel, les symptômes et la fonction ventilatoire</p>	<p><b>Design :</b> étude transversale, 4 villes américaines : Chicago; Miami ; Bronx et San Diego (population d'origine seulement hispanique/latino) <b>Nombre de sujets :</b> 12 687 <b>Exposition :</b> AHEI-2010, DII <b>Outcome :</b> asthme actuel, symptôme d'asthme actuel et fonction ventilatoire <b>Analyses statistiques :</b> Régressions linéaires Régressions logistiques</p>	<p>Une alimentation saine, estimée par l'AHEI-2010 n'était pas associée à l'asthme actuel ni aux symptômes d'asthme actuel. Une meilleure qualité de l'alimentation était, par contre, associée à une meilleure fonction ventilatoire.</p> <p>Une alimentation pro-inflammatoire élevée était associée à plus d'asthme actuel et plus de symptômes, et à une fonction ventilatoire</p>

				abaissée
<b>Hlaing-Hlaing</b> <b>Int J Environ Res Public Health</b> <b>2021 [323]</b>	Diet Quality and Incident Non-Communicable Disease in the 1946–1951 Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women’s Health	Etudier l’association entre plusieurs scores alimentaires et l’incidence de plusieurs maladies chroniques dont l’asthme.	<b>Design</b> : étude transversale avec données répétées, Australie <b>Nombre de sujets</b> : 4026 femmes nées entre 1946 et 1951 <b>Exposition</b> : HEIFA-2013, MDS (régime méditerranéen), AHEI-2010 <b>Outcome</b> : incidence d’asthme <b>Analyses statistiques</b> : Régressions logistiques avec données répétées	Une alimentation saine, estimée par l’AHEI-2010 était associée à une incidence de l’asthme plus faible.  Pas d’association significative entre les autres score et l’incidence de l’asthme
<b>Hlaing-Hlaing</b> <b>Nutrients</b> <b>2022 [324]</b>	Alternative Healthy Eating Index-2010 and Incident Non-Communicable Diseases: Findings from a 15-Year Follow Up of Women from the 1973–78 Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women’s Health	Etudier l’association entre l’AHEI-2010 et l’incidence de plusieurs maladies chroniques dont l’asthme	<b>Design</b> : étude transversale avec données répétées, Australie <b>Nombre de sujets</b> : 8017 femmes nées entre 1973 et 1978 <b>Exposition</b> : AHEI-2010 <b>Outcome</b> : incidence d’asthme <b>Analyses statistiques</b> : Régressions logistiques avec données répétées	Une alimentation saine, estimée par l’AHEI-2010 était associée à une incidence de l’asthme plus faible.
<b>Varraso R et al.</b>	Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive	Etudier l’association entre une alimentation saine et le risque de BPCO	<b>Design</b> : étude longitudinale, USA	Une alimentation plus saine, estimée à partir de l’AHEI-2010 était associée à

<b>BMJ</b> <b>2015 [321]</b>	pulmonary disease among US women and men: prospective study	(bronchopneumopathie chronique obstructive).  <b>Analyses complémentaires : Association entre AHEI-2010 et risque d'asthme</b>	<b>Nombre de sujets</b> : 120 254  <b>Exposition</b> : AHEI-2010 <b>Outcome</b> : risque de BPCO et d'asthme (incidence en oui/non)  <b>Analyses statistiques</b> : Modèles de Cox	un moindre risque de BPCO.  En revanche, il n'y avait pas d'association significative entre l'AHEI-2010 et le risque d'asthme.
---------------------------------	---	--	--	--

### *Définition continue de l'asthme*

<b>Andrianasolo RM, et al.</b> <b>Eur Respir J</b> <b>2018 [131]</b>	Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults	Etudier l'association entre la qualité nutritionnelle et le score des symptômes d'asthme	<b>Design</b> : étude transversale, France  <b>Nombre de sujets</b> : 34 766  <b>Exposition</b> : AHEI-2010, MEDI-LITE, Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (mPNNS-GS) <b>Outcome</b> : Score de symptômes d'asthme  <b>Analyses statistiques</b> : Stratification selon le sexe Régression binomiale négative	Une alimentation plus saine, estimée par les 3 scores, était associée à un score de symptômes d'asthme plus bas chez les hommes et les femmes.
--	---	--	--	--

### **Prévention secondaire**

<b>Barros et al.</b> <b>Allergy</b>	Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma	Etudier l'association entre le régime méditerranéen et le contrôle de l'asthme	<b>Design</b> : étude transversale, Portugal  <b>Nombre de sujets</b> : 174  <b>Exposition</b> : aMED (régime	Association négative et significative entre score aMED et contrôle de l'asthme.
--	--	--	---	---

<b>2008 [104]</b>	control		mediterranéen <b>Outcome</b> : Contrôle de l'asthme  <b>Analyses statistiques</b> : Régressions logistiques	
<b>Andrianasolo RM, et al.</b>  <b>Eur Respir J</b>  <b>2018 [131]</b>	Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults	Etudier l'association entre la qualité nutritionnelle et le score des symptômes d'asthme et le contrôle de l'asthme	<b>Design</b> : étude transversale, France  <b>Nombre de sujets</b> : 34 766  <b>Exposition</b> : AHEI-2010, MEDI-LITE, Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (mPNNS-GS) <b>Outcome</b> : Contrôle de l'asthme  <b>Analyses statistiques</b> : Stratification selon le sexe Régressions logistiques multinomiales	Association significative inverse entre AHEI-2010, PNNS-GS et contrôle de l'asthme chez les hommes.  Association significative inverse entre MEDI-LITE et contrôle de l'asthme chez les femmes.
<b>Ozbey</b>  <b>Iran J Allergy Asthma Immunol</b>  <b>2019 [332]</b>	The Relationship between Dietary Inflammatory Index, Pulmonary Functions and Asthma Control in Asthmatics	Etudier l'association entre le DII, la fonction ventilatoire, et le contrôle de l'asthme	<b>Design</b> : étude transversale, Turquie  <b>Nombre de sujets</b> : 120  <b>Exposition</b> : DII <b>Outcome</b> : fonction pulmonaire, contrôle de l'asthme  <b>Analyses statistiques</b> : Corrélation de Pearson	Une alimentation pro-inflammatoire plus élevée était associée à une diminution de la fonction ventilatoire et un moins bon contrôle de l'asthme.

<p><b>Zhang</b> <b>J Asthma</b> <b>2021 [329]</b></p>	<p>Dietary patterns in patients with asthma and their relationship with asthma-related emergency room visits: NHANES 2005–2016</p>	<p>Étudier l'association entre les comportements alimentaires et les visites aux urgences pour asthme</p>	<p><b>Design</b> : étude transversale, Etats-Unis <b>Nombre de sujets</b> : 1 681 <b>Exposition</b> : HEI-2015 <b>Outcome</b> : Entrée aux urgences des asthmatiques <b>Analyses statistiques</b> : Régressions logistiques</p>	<p>HEI-2015 plus élevé non associé à plus de visites aux urgences pour asthme chez les adultes avec de l'asthme.</p>
<p><b>Li Z, et al.</b> <b>Br J Nutr</b> <b>2017 [25]</b></p>	<p>Longitudinal study of diet quality and change in asthma symptoms in adults, according to smoking status</p>	<p>Etudier l'association entre une alimentation saine et l'évolution du score de symptômes d'asthme en prenant en compte l'IMC comme médiateur et le tabac comme modulateur</p>	<p><b>Design</b> : étude longitudinale, France <b>Nombre de sujets</b> : 969 <b>Exposition</b> : AHEI-2010 <b>Outcome</b> : amélioration des symptômes d'asthme, aggravation des symptômes d'asthme <b>Analyses statistiques</b> : Stratification des analyses en fonction du statut tabagique Analyses de médiation, modèles structuraux marginaux</p>	<p>Une alimentation plus saine était associée à une amélioration des symptômes d'asthme chez les non-fumeurs uniquement, non médié par l'IMC.</p>
<p><b>Yuan</b> <b>Ann Palliat Med</b> <b>2022 [333]</b></p>	<p>Dietary Inflammatory Index and all-cause mortality among asthma patients: a population-based cohort study</p>	<p>Etudier l'association entre le DII et la mortalité toute cause chez les patients avec de l'asthme</p>	<p><b>Design</b> : étude longitudinale, USA <b>Nombre de sujets</b> : 20 573 <b>Exposition</b> : DII</p>	<p>DII est associé à une augmentation de la mortalité toute-cause chez des patients avec un asthme.</p>



			<p><b>Outcome</b> : mortalité toute-cause</p> <p><b>Analyses statistiques</b> :</p> <p>Modèles de Cox</p>	
<p><b>Sexton et al.</b></p> <p><b>J Asthma</b></p> <p><b>2013 [338]</b></p>	<p>Influence of Mediterranean Diet on Asthma Symptoms, Lung Function, and Systemic Inflammation: A Randomized Controlled Trial</p>	<p>Etudier l'efficacité d'une intervention nutritionnelle basée sur le régime méditerranéen sur le contrôle asthme</p>	<p><b>Design</b> : essai randomisé contrôlé, Nouvelle-Zélande</p> <p><b>Nombre de sujets</b> : 38</p> <p><b>Exposition</b> : MDS (régime méditerranéen)</p> <p><b>Outcome</b> : Contrôle de l'asthme (ACQ)</p> <p><b>Analyses statistiques</b> :</p> <p>Test de Student</p>	<p>Aucune association significative.</p>
<p><b>Ma et al.</b></p> <p><b>EurRespirJ.</b></p> <p><b>2016 [326]</b></p>	<p>Pilot randomised trial of a healthy eating behavioural intervention in uncontrolled asthma</p>	<p>Etudier l'efficacité d'une intervention nutritionnelle basée sur le DASH sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie, chez des adultes avec un asthme non contrôlé</p>	<p><b>Design</b> : essai randomisé contrôlé, Etats-Unis</p> <p><b>Nombre de sujets</b> : 90</p> <p><b>Exposition</b> : DASH</p> <p><b>Outcome</b> : Contrôle de l'asthme, qualité de vie</p> <p><b>Analyses statistiques</b> :</p>	<p>DASH est associé à une amélioration significative du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie.</p>

			<p>Modèles linéaires à effets mixtes à mesures répétées</p> <p>Modèles logistiques</p>	
<p><b>Nygaard</b></p> <p><b>Am J Clin Nutr</b></p> <p><b>2021 [327]</b></p>	<p>Improved diet quality is associated with decreased concentrations of inflammatory markers in adults with uncontrolled asthma</p>	<p>Etudier l'efficacité d'une intervention nutritionnelle basée sur le DASH sur des marqueurs inflammatoires impliqués dans la pathophysiologie de l'asthme, chez des adultes avec un asthme non contrôlé.</p>	<p><b>Design</b> : essai randomisé contrôlé, Etats-Unis</p> <p><b>Nombre de sujets</b> : 64</p> <p><b>Exposition</b> : DASH</p> <p><b>Outcome</b> : 51 marqueurs d'inflammation dont CRP, TNF-<math>\alpha</math></p> <p><b>Analyses statistiques</b> : Corrélation de Pearson</p>	<p>DASH est associé à une diminution significative des marqueurs inflammatoires.</p>

**Au total, peu d'études ont été conduites sur le rôle de l'alimentation sur l'asthme et son évolution chez les adultes, et presque aucune chez les femmes âgées qui représentent un phénotype d'asthme d'intérêt. Les études conduites jusqu'à présent ont principalement porté sur des aliments (notamment les fruits, les légumes, les poissons) ou des nutriments (dont la vitamine E, la vitamine C et les fibres), mais le rôle de l'alimentation globale et de sa qualité nutritionnelle dans l'asthme reste encore mal connu.**

**Le score AHEI-2010 qui reflète une alimentation saine riche en fruits, légumes et fibres, a été associé à une diminution du risque de nombreuses maladies chroniques dont la BPCO. Peu de travaux ont été conduits en lien avec l'asthme de l'adulte, et ils ont montré qu'une alimentation saine était associée à moins de symptômes d'asthme, mais la question chez les femmes âgées n'a jamais été traitée.**

**Ces dernières années, une alimentation pro-végétale définie comme une alimentation plus riche en produits d'origine végétale et moins riche en produits d'origine animale est de plus en plus fréquente dans de nombreux pays. Il a été montré que ce type d'alimentation était associé à une diminution du risque de nombreuses maladies chroniques dont la BPCO. Pour l'asthme, une consommation élevée de produits d'origine végétale comme les fruits, les légumes ou les fibres aurait un rôle protecteur, alors qu'une consommation élevée de produits d'origine animale comme les charcuteries, plutôt un rôle délétère. Dans ce contexte, il est raisonnable de faire l'hypothèse qu'une alimentation plus riche en produits d'origine végétale et moins riche en produits d'origine animale, comme reflétée par les scores Plant-based Diet Index (PDI), pourrait être associée à l'asthme, mais aucune étude n'a encore été conduite.**

### III. LE RÔLE DE L'OBESITÉ DANS LA RELATION ALIMENTATION-ASTHME

Cette section présentera d'abord les méthodes d'évaluation de l'obésité en épidémiologie puis la prise en compte, en épidémiologie, des interrelations complexes entre l'alimentation, l'obésité et l'asthme par deux approches.

#### 1. Estimation de la composition corporelle en épidémiologie

La composition corporelle se définit comme l'ensemble des éléments qui constituent le corps humain (masse grasse, masse musculaire, eau, masse osseuse) [339]. Il existe différentes mesures pour estimer et quantifier ces différents éléments.

##### 1.1. L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC est la mesure la plus utilisée en épidémiologie pour évaluer la composition corporelle notamment par sa simplicité de recueil et de calcul. L'IMC est obtenu en divisant le poids (kg) par le carré de la taille (m), mesures qui peuvent être évaluées de manière assez précise, même par auto-questionnaires [340]. Dans le cadre de la prévention contre les maladies chroniques, notamment dans la lutte contre l'obésité, l'OMS a défini les seuils pour le surpoids ( $\geq 25$  et  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) et l'obésité ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) à l'âge adulte [341]. Bien que représentant un indicateur global de la corpulence, l'IMC ne permet pas de distinguer la masse grasse de la masse maigre [342]. Il existe deux compartiments corporels : la masse grasse qui correspond au tissu adipeux présent dans l'organisme et la masse maigre qui correspond aux os, muscles, organes, peau et liquides du corps humain [339]. Plus la masse grasse est importante, plus un individu est susceptible d'avoir des effets métaboliques néfastes [343]. De plus, l'IMC ne rend pas compte de la répartition de la masse grasse, qui peut se concentrer sur la partie haute du corps (obésité androïde) ou sur la partie basse du corps (obésité gynoïde). Or, les études ont montré que l'obésité androïde était plus fréquemment liée à des altérations métaboliques que l'obésité gynoïde [344].

## 1.2. La mesure des plis cutanés

La mesure des plis cutanés a été proposée pour évaluer la masse grasse dans les études épidémiologiques [345]. L'avantage de cette méthode est qu'elle fournit une mesure directe de la masse grasse même si elle ne reflète que la masse grasse sous-cutanée (sous la peau), dont la distribution peut varier considérablement selon les différentes zones du corps ; cela peut entraîner des difficultés d'interprétation lorsque les plis sont mesurés à un seul endroit du corps [346]. Le principe est d'utiliser une pince à plis et « de pincer avec le pouce et l'index » certains parties spécifiques du corps. Cette mesure nécessite donc des « opérateurs » entraînés à la méthode. Cette mesure étant très opérateur-dépendante, elle est plus difficilement utilisable dans des études à large échelle.

## 1.3. Tour de taille, tour de hanches et ratio tour de taille/tour de hanches

Ces mesures sont une alternative plus facile pour évaluer la masse grasse dans les études épidémiologiques. Elles consistent à mesurer, à l'aide d'un mètre ruban, le tour de taille (se situant au-dessus des hanches, en dessous des côtes, à l'endroit le plus étroit) et le tour de hanches (partie la plus large). Le ratio est calculé par le rapport entre tour de taille et tour de hanches. Alors que le tour de taille reflète la graisse abdominale, le tour de hanche ne permet pas de faire la distinction entre la masse maigre, la masse grasse et la masse osseuse [346], rendant ainsi l'interprétation du ratio tour de taille/tour de hanches difficile. L'étude de chacune de ces variables seules est également pertinente, le tour de taille intervenant d'ailleurs dans la définition du syndrome métabolique (obésité abdominale définie par un tour de taille > 102 cm chez l'homme adulte et > 88 cm chez la femme adulte) [346].

## 1.4. Les silhouettes corporelles

Des études ont utilisé des dessins de silhouettes corporelles (Figure 4) auxquelles le participant s'auto-identifie. Ces silhouettes ont été proposées par Sørensen et al. pour évaluer l'obésité à différents âges de la vie [347]. Cette méthode consiste à estimer

sa silhouette corporelle à l'aide de pictogrammes, variant d'une silhouette très fine à une silhouette très large, dans l'enfance, l'adolescence et la vie adulte. L'utilisation de tels dessins peut être particulièrement utile pour retracer l'historique d'évolution de l'obésité tout au long de la vie, quand l'IMC, le tour de taille ou d'autres indicateurs d'adiposité ne sont pas disponibles. La corrélation entre les silhouettes et l'IMC est très forte puisqu'elle a été estimée à 0.88 [347].

Figure 4 : Imagier de silhouettes corporelles de femmes (en haut) et hommes (en bas) à l'âge adulte



### 1.5. L'impédance bioélectrique (BIA)

La BIA est la mesure de la résistance des tissus biologiques à partir de l'envoi d'un courant électrique. Chaque tissu du corps humain possède un niveau de conductivité électrique différent [348]. Grâce à cette propriété, des électrodes sont placées à différents endroits du corps, un courant de faible intensité est envoyé et les différentes tensions traversant le corps sont recueillies, la masse maigre ayant la résistance la plus faible. A partir de ces résultats, des équations complexes permettent d'estimer l'eau corporelle, la masse grasse et la masse maigre en fonction du poids total. La BIA est relativement peu coûteuse, portable et simple à utiliser. Elle peut donc être utilisée

dans des études de terrain relativement importantes. Cependant, le fonctionnement de l'équipement et l'utilisation des équations de prédiction doivent être standardisés [348].

### 1.6. Autres méthodes

L'hydrodensitométrie est la méthode de référence pour déterminer l'adiposité. Basée sur le principe d'Archimède pour déterminer la densité corporelle (Densité = Masse/Volume), le corps est immergé complètement dans l'eau afin de déterminer les volumes corporels. Une équation permet ensuite de convertir la densité corporelle en % masse grasse [346]. L'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) a également été proposée. Cette méthode permet de distinguer la masse grasse, la masse maigre et la masse minérale osseuse, par l'absorption différentielle des rayons X de haute et de basse énergie par ces tissus. Cependant, ces techniques sont difficilement utilisables en épidémiologie car elles sont coûteuses et peu pratiques à mettre en œuvre à grande échelle.

## 2. Interrelations entre alimentation, obésité et asthme

Il est maintenant reconnu que l'obésité est un facteur de risque majeur de l'asthme [19], et qu'une alimentation peu saine est un des déterminants majeurs de l'obésité [21]. Nous avons choisi deux approches dans la thèse pour prendre en compte l'obésité dans l'association entre l'alimentation et l'asthme: une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité (comme par exemple le phénotype «obese-asthma» [23]) et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation entre l'alimentation et l'asthme.

### 2.1. Prise en compte de l'obésité dans un phénotype d'asthme

De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont constaté que les personnes obèses avec un asthme avaient un risque d'hospitalisation 4 à 6 fois plus élevé [19], mais aussi une moindre qualité de vie et un moins bon contrôle de leur

asthme [349], comparativement à des personnes non obèses avec de l'asthme. L'asthme est souvent plus sévère dans cette population [23] et les traitements de fond sont souvent insuffisants [349]. Devant ce constat, un phénotype spécifique d'asthme chez les personnes obèses a été proposé dans la littérature : le phénotype « obese-asthma » [350].

Plusieurs marqueurs spécifiques de l'inflammation de l'asthme ont été associés à l'obésité. Chez des patients avec un asthme « difficile à prendre en charge », l'obésité était inversement associée aux taux d'éosinophiles de l'expectoration [351]. Un pourcentage plus élevé de neutrophiles dans les voies aériennes a été observé chez les patients obèses avec un asthme, en particulier chez les femmes [352, 353]. En plus de l'augmentation de l'inflammation des voies aériennes, les études ont montré que le phénotype « obese-asthma » entraînerait une augmentation de l'inflammation systémique [134, 354], qui peut être associée avec l'asthme [355]. Chez les personnes obèses, le tissu adipeux, qui est un tissu complexe, contient des adipocytes qui libèrent des adipokines pro-inflammatoires, générant une inflammation chronique de bas bruit [356]. De plus, ce tissu contient de nombreux lymphocytes T CD8+ et macrophages activés qui vont augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, etc.) [357], cytokines qui sont impliquées dans le processus inflammatoire de l'asthme [358].

Depuis 10 ans, deux sous-phénotypes d' « obese-asthma » ont ainsi été proposés dans la littérature [23]. Le premier phénotype concernerait des patients avec un asthme préexistant qui se complique après une prise de poids importante [113], avec un début de maladie plus précoce et des marqueurs d'inflammation allergique plus élevés [113, 359]. Chez ces patients, les symptômes d'asthme, mais pas l'hyperréactivité bronchique, s'améliorent avec la perte de poids [113]. Le second phénotype « obese-asthma » serait caractérisé par un asthme à début tardif et concernerait plus souvent les femmes que les hommes [22]. Il est plutôt non allergique. Il y a peu d'inflammation



au niveau des voies respiratoires, mais une inflammation significative au niveau du tissu adipeux [360]. Chez ces personnes, les symptômes d'asthme et l'hyperréactivité bronchique s'améliorent après une perte de poids. Les symptômes sont très présents avec un mauvais contrôle de l'asthme mais celui-ci s'améliore après une chirurgie bariatrique [24]. Ce phénotype est également plus souvent associé à des multimorbidités [349].

Outre l'obésité, la rhinite allergique, la BPCO, le reflux gastro-œsophagien et le syndrome des apnées du sommeil sont les multimorbidités les plus courantes liées à l'asthme. Ces multimorbidités sont fréquentes chez les personnes avec de l'asthme, en particulier chez les personnes âgées [7]. Des études récentes ont suggéré que d'autres pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires (MCV), le syndrome métabolique ou le diabète de type 2 feraient également partie des multimorbidités couramment associées à l'asthme [8]. De nombreuses études ont établi un lien entre l'asthme et plusieurs troubles métaboliques comme la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie [361–363]. D'autres études ont montré que la résistance à l'insuline était associée à un déclin de la fonction ventilatoire chez les personnes âgées [364]. Il a ainsi été émis l'hypothèse que chez certains patients, l'inflammation à l'origine de leur asthme pourrait être en partie due à des troubles métaboliques systémiques [364]. La présence d'une multimorbidité complique également le diagnostic [27]. Comme expliqué précédemment (pages 40-43), les multimorbidités liées à l'asthme, sont courantes, en particulier chez les personnes âgées et impactent la sévérité de la maladie [365]. Les profils de multimorbidités développés chez des femmes âgées avec un asthme dans l'étude Asthma-E3N ont notamment permis de mettre en évidence un profil métabolique qui inclut l'obésité [139]. Ce profil est particulièrement intéressant à étudier en lien avec l'alimentation puisqu'elle est un déterminant majeur des maladies métaboliques [179, 366].

Au total, le rôle de l'alimentation sur les morbidités métaboliques et cardiovasculaires liées à l'asthme, qui sont couramment associées à la fois à l'asthme [367] et à une mauvaise alimentation [368], reste inconnu chez les femmes âgées.

## 2.2. Obésité : Facteur de médiation dans l'association alimentation-asthme

L'obésité résulte de multiples déterminants, dont certains facteurs génétiques [369], certaines maladies (comme le syndrome des ovaires polykystiques, l'hypothyroïdie, etc.) [370] ou la prise de certains médicaments (comme les corticoïdes, les anti-dépresseurs, etc.) [370], mais elle est le plus souvent le résultat d'un mode de vie peu sain reflété par des apports énergétiques alimentaires excessifs par rapport à une activité physique insuffisante [371]. Étant donné qu'une alimentation saine et/ou de meilleure qualité nutritionnelle est associée à un risque plus faible d'obésité [21], l'obésité pourrait se trouver dans un chemin « causal » entre l'alimentation et l'asthme, et pourrait donc agir comme un médiateur plutôt que comme un facteur de confusion dans cette association (Figure 5). Si l'on part du postulat que l'obésité est un facteur de risque de l'asthme et qu'un de ses déterminants majeurs est l'alimentation, l'ajustement sur l'obésité dans l'étude du lien entre alimentation et asthme soulève un problème méthodologique. En effet, il a été montré que l'ajustement sur un facteur de médiation pouvait conduire à une estimation biaisée des associations [372].

Figure 5. Graphe représentant la relation entre alimentation-obésité-asthme



Au cours des 20 dernières années, les théories dites « causales » ont connu d'importants développements méthodologiques, et de nouvelles approches à inférence causale sont désormais largement recommandées pour limiter les biais dans

les études épidémiologiques. Parmi elles, l'approche contrefactuelle est une méthode qui permet d'approcher la causalité en comparant l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est présente à l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est absente, «toutes choses étant égales par ailleurs » [373]. Ces approches permettent de distinguer et d'estimer l'effet total de l'exposition sur la maladie, l'effet passant par le médiateur (c'est-à-dire l'effet indirect) et l'effet non expliqué par le médiateur (c'est-à-dire l'effet direct) (Figure 5).

Plusieurs études épidémiologiques ont utilisé l'analyse de médiation dans le contexte contrefactuel [25, 26, 374–377] pour dissocier les effets directs de différentes expositions (obésité, activité physique, alimentation, type d'accouchement, règles précoces) des effets indirects de certains médiateurs (inflammation systémique, obésité, microbiote intestinal, taille à l'âge adulte) sur des pathologies respiratoires d'intérêt. A notre connaissance, cinq études se sont intéressées à l'obésité et/ou à l'activité physique, soit comme exposition [374, 375, 378] soit comme médiateur [25, 26]. La première étude, réalisée à partir des données de la cohorte Wuhan-Zhuhai (étude chinoise qui inclut 4812 adultes vivant à Wuhan ou Zhuhai), a montré un effet délétère de l'obésité abdominale sur la fonction ventilatoire en partie médié par des marqueurs d'inflammation [374]. La seconde, conduite chez 331 adultes avec un asthme actuel dans la cohorte EGEA, a montré que l'obésité était associée à un asthme persistant, en partie médié par la leptine [378]. La troisième, conduite à partir des données de l'étude ECRHS II (étude European Community Respiratory Health Survey qui inclut 2347 adultes recrutés dans 8 centres européens) a montré que l'effet protecteur de l'activité physique sur la fonction ventilatoire n'était pas médiée par des marqueurs d'inflammation [375]. À notre connaissance, seules deux études ont considéré l'alimentation comme exposition et l'IMC comme médiateur, en lien avec l'évolution des symptômes d'asthme [25, 26], toutes les deux à partir des données de la cohorte EGEA. Dans un premier travail qui portait sur la consommation de

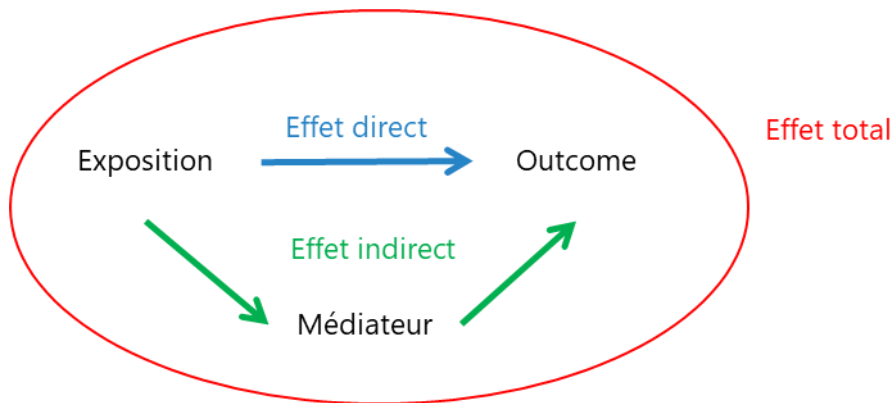
charcuterie, les auteurs ont montré que la consommation de charcuterie était associée à une aggravation des symptômes d'asthme, en partie médiée par l'IMC [26]. Et dans un second travail qui portait sur la qualité globale de l'alimentation estimée par l'AHEI-2010, les auteurs ont montré qu'une meilleure qualité de l'alimentation était associée à une amélioration des symptômes d'asthme, uniquement chez les non-fumeurs, indépendamment de l'IMC [25]. Ces deux études ont été conduites chez des adultes d'âge moyen. De plus, l'évolution des symptômes d'asthme a été évaluée en considérant dans un même groupe de référence (stable), tous les participants avec le même niveau de symptômes à l'inclusion et au suivi, donc à la fois des personnes sans symptôme mais aussi des personnes avec des symptômes stables.

Il est donc nécessaire de réaliser des études qui s'intéressent à la relation entre l'alimentation et l'asthme en considérant l'obésité comme potentiel médiateur, chez les femmes âgées, et en prenant en compte l'évolution des symptômes d'asthme d'une part, chez les personnes sans symptôme (pour évaluer l'incidence), et d'autre part, chez les personnes avec symptômes (pour évaluer l'activité de la maladie).

### 3. Les analyses de médiation dans les études épidémiologiques

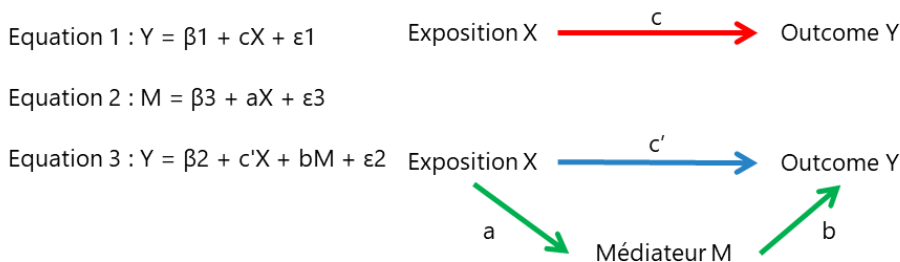
L'analyse de médiation est une méthode statistique basée sur l'hypothèse que l'exposition affecte une troisième variable qui contribue à son tour au développement de la maladie. L'effet global de l'exposition sur la maladie est appelé effet total, l'effet passant par le médiateur est l'effet indirect, et l'effet non expliqué par le médiateur est l'effet direct (Figure 6).

Figure 6 : Schéma représentant les effets d'une analyse de médiation



### 3.1. L'approche traditionnelle

La première approche d'analyse de médiation a été proposée en 1986, par Baron et Kenny [379]. Cette approche est constituée de trois étapes. Premièrement, l'association entre l'outcome (Y) et l'exposition (X) est modélisée sans tenir compte du médiateur (M) (modèle non ajusté équation 1). Deuxièmement, l'association entre le médiateur et l'exposition est modélisée (modèle ajusté, équation 2). Troisièmement, l'association entre le résultat (Y) et l'exposition (X) est modélisée en ajustant pour le médiateur (M) (modèle ajusté, équation 3).



Les résultats sont interprétés comme suit. Le coefficient de X dans l'équation 1, c, est interprété comme « l'effet total » de l'exposition sur l'outcome. Le coefficient de X dans l'équation 3, c', est interprété comme « l'effet direct » de l'exposition sur l'outcome, ou appelé l'effet indépendant du médiateur. Plusieurs méthodes ont été proposées pour calculer l'effet indirect ou l'effet dépendant du médiateur [380]. Les

plus utilisées comprennent l'approche de la différence des coefficients, calculée comme  $c-c'$ , et l'approche du produit des coefficients (également connue sous le nom d'approche de Sobel), calculée comme  $a \times b$  [380]. Pour tester la signification de l'effet indirect, la différence ou le produit des coefficients est divisé par son erreur standard, et le rapport est ensuite comparé à une loi de distribution normale.

Cette approche repose sur plusieurs hypothèses [379] : l'exposition doit être associée au médiateur et à l'outcome, le médiateur doit être associé à l'outcome, le coefficient de l'exposition doit être plus petit dans la troisième équation par rapport à la seconde, il doit n'y avoir aucune erreur de mesure pour le médiateur, et l'outcome ne doit pas être une cause du médiateur. Facile d'implémentation et largement utilisée, cette méthode présente plusieurs limites : elle est réputée peu puissante, elle n'est applicable qu'aux modèles linéaires sans interactions et elle ne permet pas d'étudier des outcomes ou des médiateurs catégoriels [379].

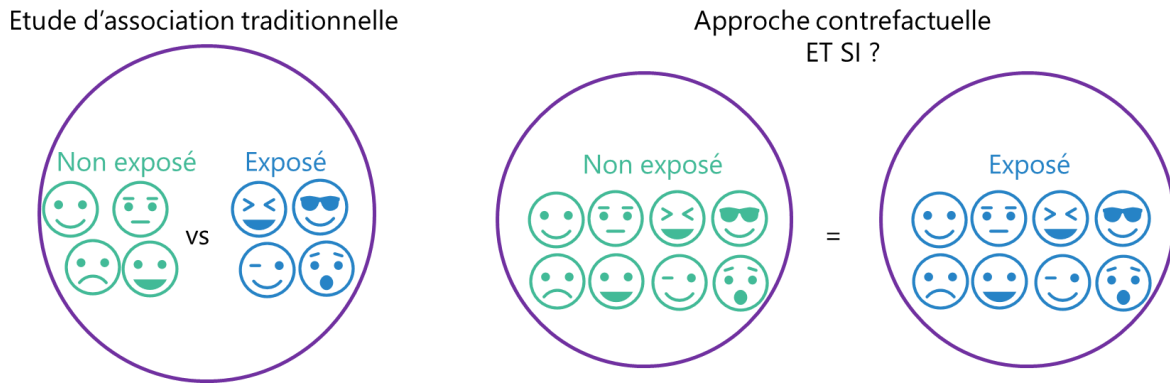
### 3.2. L'approche contrefactuelle

#### **Inférence causale dans l'approche contrefactuelle**

Le concept de causalité en épidémiologie repose à la fois sur les statistiques et sur les hypothèses a priori [373], autrement dit, il faut commencer par une hypothèse (basée sur des connaissances existantes). A partir de cette théorie, plusieurs méthodes d'analyse dites « causales » ont été développées en épidémiologie. Parmi elles, l'approche contrefactuelle est une méthode qui permet d'approcher la causalité, en comparant l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est présente, à l'évènement d'intérêt dans le cas où l'exposition est absente, « toutes choses égales par ailleurs » [373]. Dans une étude d'association traditionnelle, nous regardons dans une seule population deux sous-ensembles qui ont été non exposés ou exposés ; dans l'approche contrefactuelle, nous allons nous demander ce qu'il se passerait si les mêmes personnes avaient une exposition différente « dans un monde parallèle » (Figure 7). Il est nécessaire de comprendre que nous avons ici, deux populations différentes (au lieu

de deux sous-ensembles dans une même population).

Figure 7 : Différence entre une étude d'association traditionnelle et l'approche contrefactuelle



Pour bien comprendre cette approche, il faut définir certaines notions [381]. Tout d'abord, l'évènement contrefactuel ou évènement potentiel  $Y(a)$  est le résultat que nous obtiendrions - si contrairement à ce que nous observons - l'individu A avait eu une autre exposition. Par exemple, si on note  $Y$  une maladie et  $E$  l'exposition à un traitement. On définit alors, pour chaque individu,  $Y_{E=0}$  l'évènement observé si l'individu ne reçoit pas de traitement et  $Y_{E=1}$  l'évènement observé si l'individu reçoit le traitement. Que se passerait-il, si contrairement à la réalité ( $Y_{E=1}$ ), l'individu A n'avait pas eu de traitement ( $Y_{E=0}$ ) ? Nous obtenons donc un effet causal pour cet individu A si  $Y_{E=1} \neq Y_{E=0}$  [373]. Bien entendu, dans le monde réel, seule une de ces deux conditions (présence d'exposition ou absence) peut être observée. Cet effet causal reste théorique à l'échelle de l'individu, l'évènement contrefactuel n'étant pas observé. Par conséquent, l'effet causal ne peut être évalué au niveau individuel [381]. En revanche, l'effet causal, peut être estimé au niveau de la population dans le cadre contrefactuel [381]. A l'échelle de la population, il est possible de calculer un effet causal moyen, sous certaines conditions. Dans une population, l'effet causal moyen sera donc défini comme la probabilité d'obtenir  $Y_{E=1}$  qui est différente de la probabilité d'obtenir  $Y_{E=0}$ , soit  $P(Y_{E=0} = 1) \neq P(Y_{E=1} = 1)$ . En reprenant notre exemple, nous comparons, la

proportion d'individus qui serait malade si toute la population n'avait pas reçu le traitement  $P(Y_{E=0} = 1)$  à la proportion d'individus qui serait malade si toute la population avait reçu le traitement  $P(Y_{E=1} = 1)$ . Pour considérer l'effet causal comme effectif, la condition principale est que les groupes puissent être échangeables. Autrement dit, nous aurions observé le même résultat si le groupe exposé était le groupe non exposé et inversement. Dans une situation idéale (absence de perdus de vue, essai en double aveugle, population importante, etc.), cette propriété (échangeabilité) est garantie par le tirage au sort. Cependant, dans les études épidémiologiques observationnelles, nous sommes confrontés à la présence de facteurs de confusion qui ne permettent pas de garantir l'échangeabilité entre les groupes. Si l'ensemble de ces facteurs sont connus, alors on peut supposer une « échangeabilité conditionnelle » des groupes [373]. Ainsi, l'effet causal moyen conditionnel est défini  $P(Y_{E=0} = 1) \neq P(Y_{E=1} = 1)|C$ .

### **Analyses de médiation utilisant l'approche contrefactuelle**

L'analyse de médiation intégrant une approche contrefactuelle a été proposée en 2001 par Pearl et al. [382]. Dans cet article, les chercheurs définissent les différents effets et émettent les conditions nécessaires à l'application de cette méthode [382]. L'analyse de médiation dans le cadre contrefactuel fournit des définitions mathématiques précises des effets, qui peuvent être appliquées à des modèles non linéaires et à des modèles avec des interactions exposition-médiateur, et elle permet une discussion plus précise sur les hypothèses de l'analyse, contrairement à l'approche traditionnelle.

L'**effet total (TE)** est défini comme le changement attendu du résultat Y au total pour un changement de l'exposition du niveau  $a^*$  au niveau  $a$  :  $TE = E(Y_a) - E(Y_{a^*})$ . L'effet direct peut être représenté par deux effets : l'effet direct naturel (NDE) et l'effet direct contrôle (CDE). L'**effet direct naturel (NDE)** désigne la variation attendue de Y si l'exposition est fixée au niveau  $a$  par rapport au niveau  $a^*$  lorsque, pour chaque



individu, le médiateur est maintenu au niveau qu'il aurait pris en l'absence d'exposition :  $NDE = E(Y_a, Ma^*) - E(Y_{a^*}, Ma^*)$ . L'**effet indirect naturel (NIE)** se définit comme le changement attendu de Y si l'exposition était fixée au niveau a, mais que le médiateur passait du niveau qu'il prendrait si l'exposition était a\* au niveau qu'il prendrait si l'exposition était a :  $NIE = E(Y_a, Ma) - E(Y_a, Ma^*)$ . Le **pourcentage de médiation** de l'effet total correspond à la proportion de l'effet total expliquée par un médiateur et s'obtient par la formule suivante :  $(OR_{TE} - OR_{NDE}) / (OR_{TE} - 1)$ .

Quatre conditions sont nécessaires pour identifier les effets en utilisant l'approche contrefactuelle de l'analyse de médiation et garantir l'effet causal [4] :

1. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre l'exposition et l'outcome ;
2. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre le médiateur et l'outcome;
3. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre l'exposition et le médiateur ;
4. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre le médiateur et la pathologie d'intérêt qui sont affectées par l'exposition. L'inférence causale serait douteuse si ces hypothèses ne sont pas respectées.

L'analyse de médiation dans le cadre contrefactuel s'est récemment développée en épidémiologie avec de nombreux développements [383, 384]. Lange et al. ont notamment introduit une approche basée sur des modèles structuraux marginaux (MSM) [383], en cinq étapes (en considérant une variable A binaire) :

1. Modéliser l'association entre l'exposition (en tant que variable dépendante) et les facteurs de confusion (en tant que variables indépendantes) en utilisant l'ensemble de données originel.

2. Modéliser l'association du médiateur (en tant que variable dépendante) avec l'exposition et les facteurs de confusion (en tant que variables indépendantes) en utilisant l'ensemble de données original.
3. Créer un nouvel ensemble de données en répétant deux fois chaque observation, y compris une nouvelle variable  $A^*$ , qui est chaque fois fixée à l'une des deux valeurs possibles de l'exposition  $A$ .
4. Appliquer les étapes 1 et 2 au nouvel ensemble de données, et en utilisant les probabilités prédites à partir des modèles avec  $A$  et  $A^*$ , calculer les poids comme suit :  $W_i^c = \frac{P(M = M_i | A = A_i^*, C = C_i)}{P(M = M_i | A = A_i, C = C_i)}$ , où  $C$  désigne tous les facteurs de confusion.
5. Appliquer le modèle de régression logistique pondéré pour estimer l'association entre le résultat et l'exposition :  $\log[E(Y_{a, Ma*})] = c_0 + c_1 a + c_2 a^* + c_3 a a^* + c_4 C$ .

En l'absence d'interaction entre l'exposition et le médiateur, l'odds ratio de l'effet direct naturel est estimé par  $\exp[c_1(a-a^*)]$ , et l'effet indirect naturel par  $\exp[c_2(a-a^*)]$ . Les intervalles de confiance peuvent être obtenus soit par des équations d'estimation généralisées (normalement par défaut dans les logiciels), soit par une procédure Bootstrap. Cette méthode utilise les mêmes hypothèses que les autres analyses de médiation dans le cadre contrefactuel [5]. L'avantage le plus attractif de cette méthode est qu'elle peut être appliquée à presque tous les types de variables (continues, binaires, multinomiales) et peut être mise en œuvre dans n'importe quel logiciel statistique permettant la modélisation pondérée (SAS, R, etc.). De plus, cette méthode a récemment été étendue à des analyses incluant plusieurs médiateurs [385], ce qui peut être particulièrement intéressant pour les études visant à tester plusieurs mécanismes potentiels simultanément.

**Au total, le rôle de l'obésité dans la relation entre alimentation et asthme pose un problème méthodologique et conceptuel qu'il est important de clarifier. Pour cela, nous avons choisi deux approches : une première basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation dans l'association entre alimentation et évolution des symptômes d'asthme. Ces résultats permettront de clarifier l'impact de l'alimentation sur l'asthme chez les femmes âgées, indépendamment de l'obésité.**

## PARTIE 2 : OBJECTIFS DE LA THESE

---

L'objectif général de la thèse était de mieux comprendre les interrelations entre deux facteurs nutritionnels, à savoir l'alimentation (estimée par deux scores alimentaires) et l'obésité, et l'asthme chez les femmes âgées. Pour cela, les travaux de thèse se sont appuyés sur les données provenant la cohorte française E3N, femmes âgées en moyenne de 50 ans à l'inclusion.

Les objectifs ont été séparés selon le score alimentaire étudié (AHEI-2010 puis hPDI et uPDI) et deux approches ont été choisies pour prendre en compte l'obésité dans l'association entre scores alimentaires et asthme : une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité (profils de multimorbidités métaboliques), dans un contexte de prévention secondaire ; et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation dans l'association entre alimentation et évolution des symptômes d'asthme, dans un contexte de prévention primaire et secondaire.

Le **premier objectif** portait sur l'association entre une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, et l'asthme, en prenant l'obésité en compte selon les deux approches :

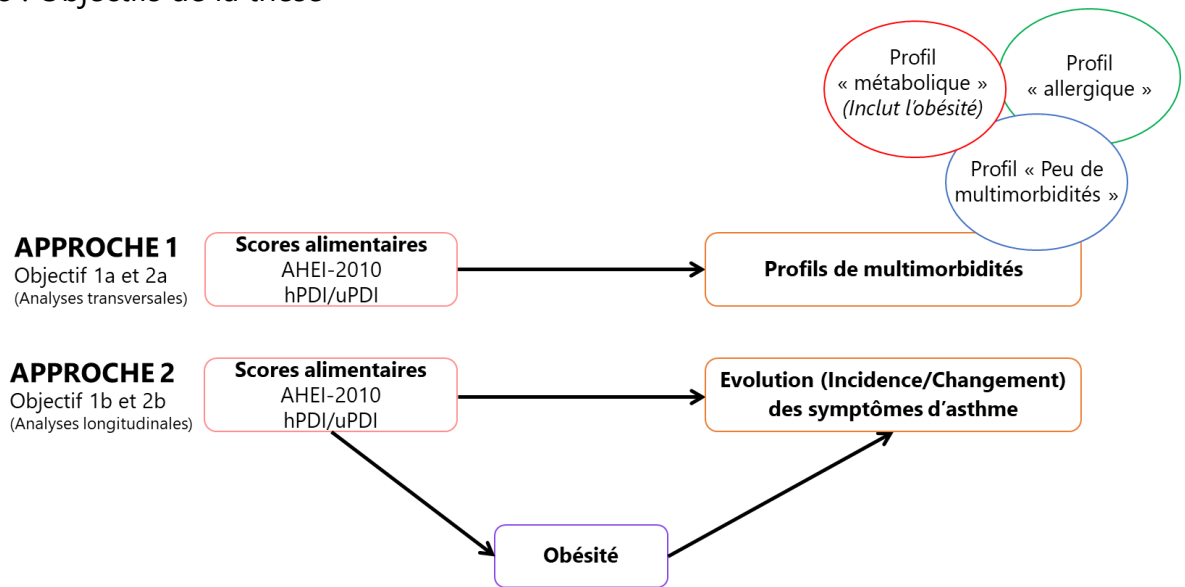
- 1a. Etudier l'association transversale entre le score AHEI-2010 et les profils de multimorbidités.
- 1b. Etudier l'association longitudinale entre le score AHEI-2010 et l'évolution des symptômes d'asthme (incidence et changement des symptômes) en prenant en compte le potentiel rôle médiateur de l'obésité.

Le **second objectif** portait sur l'association entre la qualité d'une alimentation pro-végétale, estimée par les scores hPDI et uPDI, et l'asthme, en prenant l'obésité en compte selon les deux approches :

- 2a. Etudier l'association transversale entre une alimentation pro-végétale saine (hPDI) et moins saine (uPDI) et les profils de multimorbidités.

2b. Etudier l'association longitudinale entre une alimentation pro-végétale saine (hPDI) et moins saine (uPDI), et l'évolution des symptômes d'asthme (incidence et changement des symptômes) en prenant en compte le potentiel rôle médiateur de l'obésité.

Figure 8 : Objectifs de la thèse



Les objectifs de cette thèse ont été construits selon les hypothèses suivantes :

1. Une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, est associée à moins de multimorbidités métaboliques chez les femmes avec un asthme.
2. Une alimentation saine (AHEI-2010) est associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme à une amélioration des symptômes d'asthme au cours du temps, à la fois par effet direct et un effet médié par l'IMC.
3. Une alimentation pro-végétale saine, estimée par le score hPDI, est associée à moins de multimorbidités métaboliques chez les femmes avec un asthme, alors qu'une alimentation pro-végétale moins saine, estimée par le score uPDI, est associée à plus de multimorbidités métaboliques.
4. Une alimentation pro-végétale saine (hPDI) est associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, à la fois par un effet direct et un effet médié

par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme, à une amélioration des symptômes d'asthme au cours du temps, à la fois par effet direct et un effet médié par l'IMC. A l'inverse, une alimentation pro-végétale moins saine (uPDI) est associée à une incidence de symptômes d'asthme plus élevé, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme, à une aggravation des symptômes au cours du temps, à la fois par effet direct et un effet médié par l'IMC.

## PARTIE 3 : MATERIELS ET METHODES

---

### I. L'ETUDE E3N

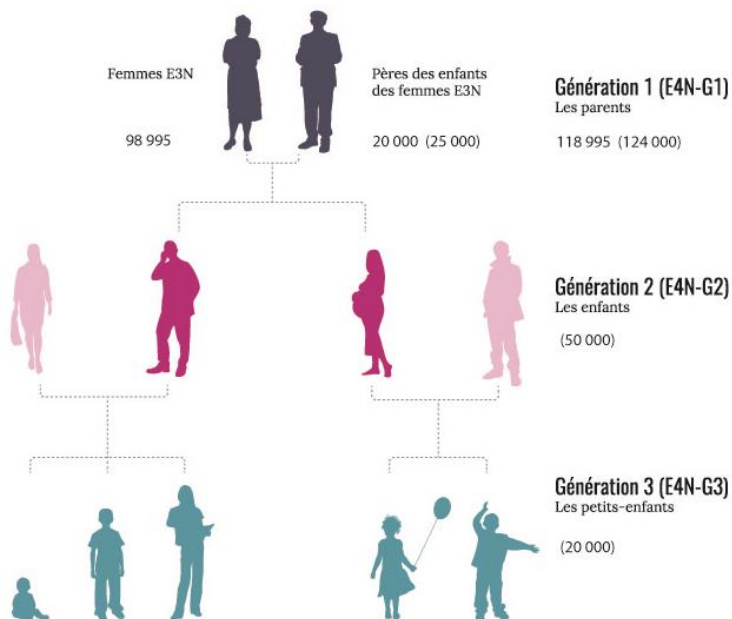
#### 1. Présentation de l'étude

L'étude française E3N est une enquête de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires françaises adhérentes de la MGEN [386, 387]. Lancée en 1990 par Françoise Clavel-Chapelon, lorsque les études cas-témoins étaient la référence pour étudier les liens entre les facteurs liés au mode de vie et les cancers, elle est la première cohorte de grande envergure en France et fait figure d'étude pionnière en ce qui concerne la santé des femmes. Elle est actuellement sous la responsabilité de l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de Recherche en Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), basé à l'institut Gustave Roussy et l'hôpital Paul Brousse (Villejuif, 94).

Initialement, l'objectif était d'étudier le lien entre différents facteurs de risque (hormonaux, nutritionnels, liés au mode de vie, et génétiques) et la survenue des principaux cancers de la femme. Aujourd'hui, les données de la cohorte permettent d'élargir les recherches et de s'intéresser à d'autres maladies chroniques (diabète, asthme, obésité, dépression, etc.). Depuis 1993, l'étude E3N est la composante française d'EPIC [388, 389] (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), vaste cohorte prospective multicentrique européenne qui regroupe plus de 521 000 participants, hommes et femmes, à travers 10 pays européens : France, Espagne, Grèce, Italie, Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Unis, Danemark, Norvège, et Suède. Cette étude permet d'analyser les effets des comportements de vie et des habitudes alimentaires de chaque pays sur la santé à long terme, en disposant ainsi d'une grande diversité de comportements, et donc d'une grande puissance statistique.

La cohorte E3N a été complétée par la création de la cohorte E4N (Etude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N), qui vise à inclure les membres de la famille des femmes de la cohorte E3N sur trois générations. Les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération (E4N-G1), leurs enfants biologiques la deuxième génération (E4N-G2), et leurs petits-enfants formeront la troisième génération (E4N-G3) (Figure 9). Ce suivi permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. L'objectif principal de l'étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement commun. L'inclusion des pères a commencé en 2014, celle des enfants en 2018 et celle des petits-enfants commencera en 2023.

Figure 9 : Description des études E3N et E4N





### 1.1. Inclusion des participantes E3N

Après une phase pilote réalisée dans trois départements (le Nord, le Pas-de-Calais et le Tarn-et-Garonne) en 1989 (envoi d'un questionnaire Q0), le recrutement a eu lieu en 1990 parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées de 40 à 65 ans), adhérentes à la MGEN et sur le principe du volontariat. Un questionnaire (Q1) a été envoyé par courrier à 500 000 résidant en France métropolitaine, auquel 98 995 femmes ont répondu, ce qui constituait une acceptation de leur participation à l'étude. Ce questionnaire Q1 contenait des questions détaillées sur les antécédents médicaux et chirurgicaux, la prise de médicaments, le passé gynécologique, le statut tabagique, les caractéristiques staturo-pondérales, l'activité physique, les antécédents familiaux de cancer et le niveau socio-économique. Les répondantes et non répondantes présentaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence [390]. Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

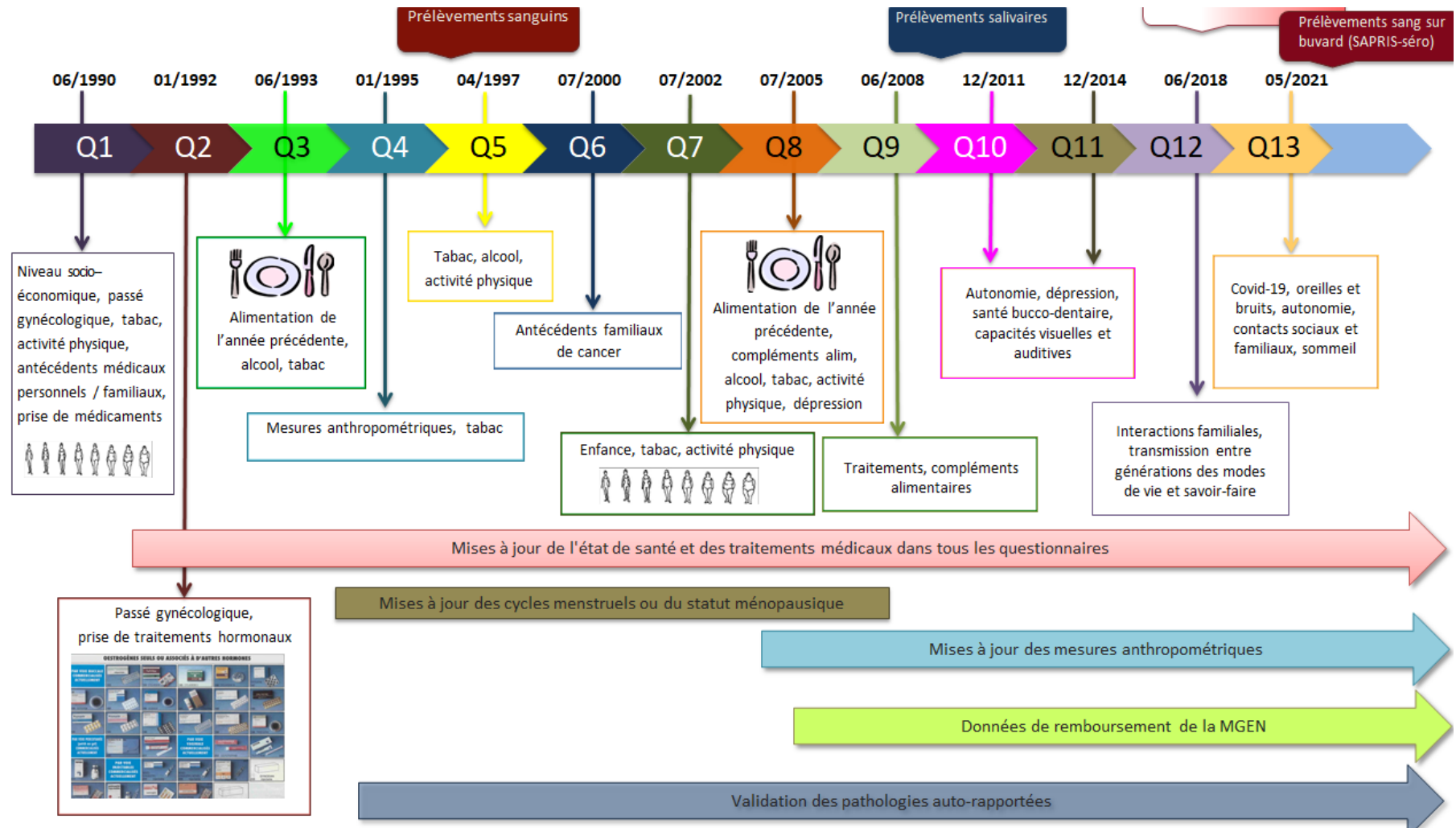
### 1.2. Suivi des participantes

Tous les deux à trois ans, les participantes de la cohorte sont invitées à répondre à des questionnaires de suivi (Figure 10). A ce jour, treize questionnaires ont été envoyés, le questionnaire le plus récent ayant été envoyé en mai 2021. En cas d'absence de réponse, au moins deux relances postales étaient effectuées pour chaque questionnaire. Les questionnaires de suivi proposent une mise à jour des informations susceptibles d'avoir évolué tout au long de l'étude. Dans tous les questionnaires, l'évolution de l'état de santé est enregistrée. Il est demandé si une pathologie est survenue depuis le précédent questionnaire, quels ont été les examens pratiqués ou les médicaments consommés. Ils incluent également une mise à jour sur la consommation de tabac et le poids. Chaque questionnaire apportait également de nouvelles informations spécifiques :

- Q2 portait notamment sur la prise de médicaments hormonaux. Les questions concernaient le nom du médicament prescrit, sa durée d'utilisation et l'âge de la volontaire au début du traitement, et incluait des photos des principaux traitements hormonaux.
- Q3 recueillait les données sur l'alimentation de l'année précédant son remplissage (le questionnaire est détaillé pages 112-116). Les volontaires devaient estimer le mieux possible la fréquence et la quantité des aliments et boissons consommés dans l'année. Pour ce faire, le questionnaire était accompagné d'un cahier de photos présentant des tailles de portions dans l'assiette ou des volumes de boisson.
- Q4 recueillait diverses mesures anthropométriques (poids, taille, tours de taille et de hanches, évolution de la silhouette à différents âges...) et des données sur l'activité physique.
- Q7 interrogeait les femmes sur le contact avec des animaux de la ferme durant leur enfance.
- Q8 comportait un volet sur l'alimentation qui complétait et affinait les données du premier questionnaire alimentaire (Q3).
- Q10 et Q11 recueillaient des informations sur l'autonomie et la qualité de vie des participantes, sur leur santé bucco-dentaire ainsi que sur leurs capacités visuelles et auditives.
- Q12 comportait des nouvelles questions sur l'utilisation des nouvelles technologies, sur les liens familiaux et la transmission de savoir-faire et d'habitudes de vie entre les générations ainsi que sur les traumatismes éventuellement subis au cours de la vie.
- Q13 ajoute au suivi classique des volets sur la Covid-19 (diagnostic, symptômes, vaccination), sur l'environnement sonore et atmosphérique (sensibilité au bruit, caractéristiques du lieu de résidence), sur l'autonomie et la qualité de vie, sur le sommeil et sur les contacts sociaux.

Afin d'étudier certains axes de recherche ou mener des études cas-témoins nichées sur des pathologies en particulier, des questionnaires spécifiques ont été envoyés à des sous-populations de la cohorte E3N. Notamment, en 2011, un questionnaire sur la santé respiratoire a été envoyé à une partie de la population dans le cadre de l'étude Asthma-E3N (voir pages 104-105 ; 109).

Figure 10 : Les différents questionnaires E3N et les données recueillies



### 1.3. Données biologiques

En plus des données des questionnaires, une banque de matériel biologique a été mise en place par l'Equipe « Exposome et Hérité » et approuvée par le comité de protection des personnes (CPP).

Entre novembre 1994 et février 1999, 24 528 femmes ont accepté de réaliser un prélèvement de sang. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en plasma, sérum, fractions leucoplaquettaire et érythrocytes puis divisés en paillettes stockées dans de l'azote liquide -196°C au CIRC à Lyon et à l'Établissement Français du Sang (EFS) à Annemasse. Entre novembre 2009 et mai 2011, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée auprès de femmes de la cohorte n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin. Cette collecte a permis de recueillir et d'extraire l'ADN de 44 755 femmes.

### 1.4. Données de remboursement des médicaments

Depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2004, tous les trois mois, la MGEN transmet des données sur le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale à l'équipe « Exposome et Hérité ». Elle met également à disposition l'ensemble des données de remboursement des médicaments des participantes (achat des médicaments sans garantie de consommation effective). En particulier, les remboursements de médicaments sont identifiables grâce à la classification ATC du médicament (Anatomique Thérapeutique Chimique) [391]. Et pour chaque remboursement de médicaments, la date de remboursement ainsi que la spécialité du médecin prescripteur sont disponibles.

## 2. L'étude cas-témoin Asthma-E3N

Après une étude pilote conduite en 2009 auprès de 1 240 femmes de la cohorte et un taux de réponse de 92,3%, l'étude cas-témoin sur l'asthme nichée dans la cohorte E3N (Asthma-E3N) a été mise en place en 2011 (PI : R Varraso). La sélection de la population a été réalisée sur la base des répondantes aux questionnaires Q8 ou Q9 encore en vie en 2011 (76 796 femmes au total). Les cas asthmatiques (7 100 femmes) regroupaient l'ensemble des participantes avec au moins une réponse positive à la question « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » entre 1992 (Q2) et 2008 (Q9). Deux témoins non asthmatiques pour chacun des cas (soit 14 200 femmes n'ayant jamais répondu oui à la question sur l'asthme) ont été tirés au sort parmi les 69 696 femmes restantes. En septembre 2011, les 21 300 femmes de l'étude Asthma-E3N ont reçu un questionnaire détaillé et standardisé sur la santé respiratoire. En septembre 2013, après deux relances postales, le taux de réponse atteignait 91,1% avec 19 404 questionnaires retournés (6 274 cas et 13 130 témoins) (Figure 11). Le Tableau 3 présente les caractéristiques de la population à l'inclusion.

Figure 11: Sélection de la population Asthma-E3N

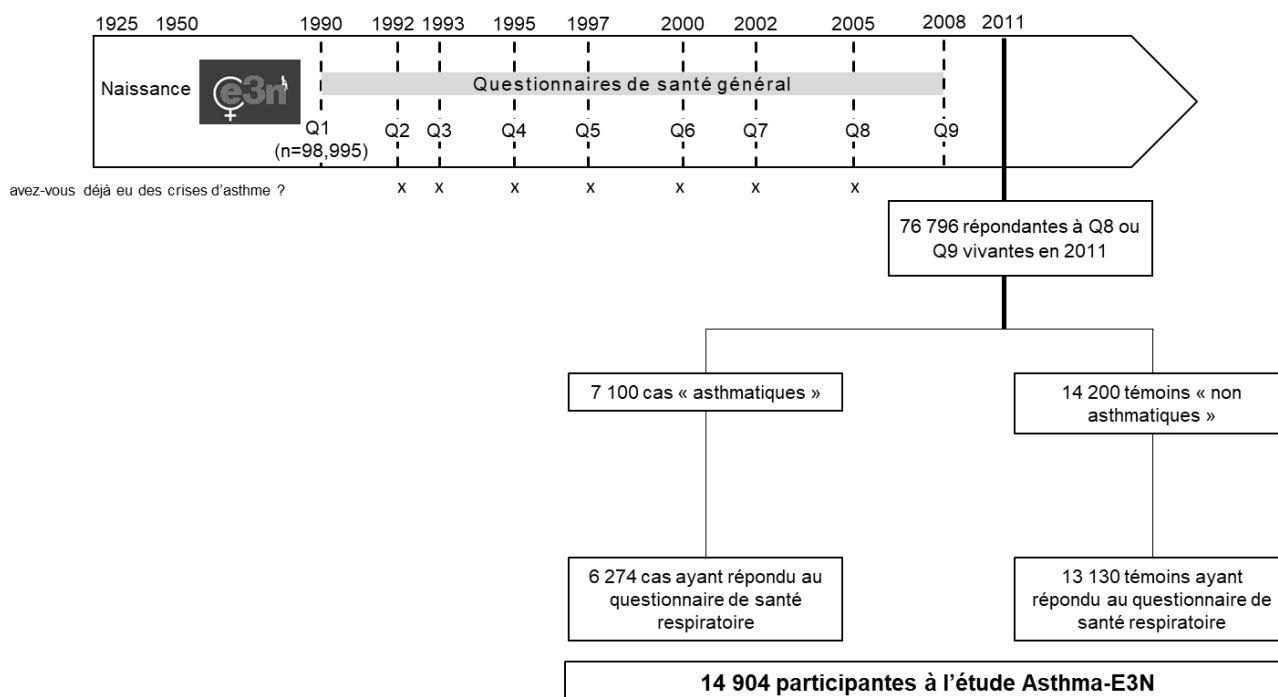


Tableau 3 : Description de la population Asthma-E3N à l'inclusion en 2011 (n=19 404)

<b>Population Asthma E3N (n = 19 404)</b>	
<b>Age (année), m (et)</b>	70,1 (6,3)
<b>Activité physique (METs/semaine), m (et)</b>	60,6 (50,7)
<b>Statut tabagique, %</b>	
Non-fumeuses	9 121 (47,0)
Ex-fumeuses	7 277 (37,5)
Fumeuses	1 210 (6,3)
Données manquantes	1 796 (9,3)
<b>Niveau d'études, %</b>	
< BAC	2 271 (11,7)
BAC à BAC +2	9 525 (49,1)
BAC +3 à BAC +4	3 495 (18,0)
≥ BAC +5	3 435 (17,7)
Données manquantes	678 (3,5)
<b>Statut marital, %</b>	
Non	3 225 (16,7)
Oui	15 370 (79,2)
Données manquantes	809 (4,2)
<b>Parents fermiers, %</b>	
Non	16 468 (84,9)
Oui	2 053 (10,6)
Données manquantes	883 (4,6)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), %</b>	
< 20	2 187 (11,3)
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	8 855 (45,6)
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	4 614 (23,8)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1 552 (8,0)
Données manquantes	2196 (11,3)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	24,2 (4,2)

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type).

## II. LES DONNEES RESPIRATOIRES

### 1. L'asthme dans E3N

Différentes questions sur la santé respiratoire ont été posées dans les questionnaires principaux de la cohorte E3N (Tableau 4). En 1992 (Q2), deux questions ont été posées aux participantes : « avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », si oui « âge à la première crise d'asthme ». Les autres questionnaires de suivi de Q3 (1993) à Q6 (2000) demandaient quant à eux la date du diagnostic (en mois et année). De Q7 (2002) à Q9 (2008), des questions subsidiaires ont été ajoutées, notamment l'âge à la première crise, la confirmation par un médecin et les crises d'asthme dans les 12 derniers mois. A partir de Q12 (2018), des questions spécifiques sur les symptômes d'asthme ont été intégrées aux questionnaires de suivi.

Plusieurs études ont été publiées à partir de ces données. Concernant l'alimentation, une première étude a suggéré qu'une consommation élevée de légumes à feuilles, de carottes et de tomates en 1993 était associée à une prévalence de l'asthme plus faible en 1993 [285]. Une autre étude s'intéressant à l'alimentation globale en 1993 et à la fréquence des crises d'asthme environ dix ans plus tard (2002), a montré qu'une alimentation riche en plats préparés, frites et charcuteries était associée à des crises d'asthme plus fréquentes, alors qu'une alimentation riche en fruits oléagineux et vin rouge était associée à des crises d'asthme moins fréquentes [318] ; cette étude ne rapportait aucune association entre les trois typologies alimentaires avec l'incidence de l'asthme ou l'asthme dans les 12 derniers mois [318]. Concernant la composition corporelle, une étude de Romieu et al. [392] a montré qu'un IMC élevé en kg/m<sup>2</sup> et une augmentation de la silhouette corporelle entre l'adolescence et l'âge adulte étaient associés à un asthme incident plus élevé. L'activité physique évaluée en 1993 n'était pas associée à l'incidence de l'asthme entre 1993 et 2002 [393]. La prise d'un traitement hormonal de la ménopause à base d'oestrogènes uniquement était associé à une incidence de l'asthme plus élevée chez les femmes ménopausées [394]. Une étude plus



récente a montré qu'une ménopause chirurgicale était associée à un risque d'asthme plus élevé, alors que chez les femmes avec une ménopause naturelle, cette association n'a été retrouvée que chez les femmes en surpoids ou obèses [395]. Le fait d'avoir eu des parents fermiers était associé une diminution du risque d'asthme dans l'enfance, mais aussi dans la vie adulte ; et cette association (vie adulte) n'était pas modifiée par l'alimentation [396].

Tableau 4 : Questions sur l'asthme dans les différents questionnaires E3N

	Q1 1990	Q2 1992	Q3 1993	Q4 1995	Q5 1997	Q6 2000	Q7 2002	Q8 2005	Q9 2008	Q10 2011	Q11 2014	Q12 2018	Q13 2021
Crise(s) d'asthme, oui/non		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Age de la première crise d'asthme		X					X	X					
Age de la dernière crise d'asthme								X					
Date de diagnostic			X	X	X	X							
Crise d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine, oui/non							X						
Diagnostic de l'asthme par un médecin, oui/non							X	X					
Traitements pour les crises d'asthme, oui/non							X						
Traitements pour l'asthme, oui/non								X				X	X
Crises d'asthme dans les 12 derniers mois, oui/non							X	X			X	X	X
Nombre de crises d'asthme durant les 12 derniers mois							X	X					
Episode de crises d'asthme d'au moins 2 jours pires que d'habitude, oui/non												X	X
Symptômes d'asthme dans les 12 derniers jours												X	X
Sifflements dans la poitrine, oui/non												X	X
Essoufflement et sifflement en même temps, oui/non												X	X
Réveil avec une sensation de gêne respiratoire, oui/non												X	X
Crise d'essoufflement au repos pendant la journée, oui/non												X	X
Crise d'essoufflement après un effort intense, oui/non												X	X
Réveil par une crise d'essoufflement, oui/non												X	X

## 2. L'asthme dans Asthma-E3N

Un questionnaire spécifique pour les cas et les témoins a été élaboré à partir de questions standardisées basées sur les recommandations internationales (ECRHS [117] et EGEA [397], permettant de recueillir des informations détaillées et standardisées sur la santé respiratoire ([https://www.e3n.fr/sites/default/files/inline-files/QR\\_E3N\\_ST\\_9aout11\\_Asthma\\_final%2016P-10000ex.pdf](https://www.e3n.fr/sites/default/files/inline-files/QR_E3N_ST_9aout11_Asthma_final%2016P-10000ex.pdf)). Deux questionnaires ont été élaborés, un premier destiné aux femmes sans asthme de 10 pages et un deuxième plus long de 16 pages pour les femmes avec de l'asthme. Les thématiques concernent la santé respiratoire générale et les allergies, les symptômes respiratoires visibles (au niveau notamment du nez et de la peau), les symptômes durant le sommeil, la consommation de tabac (active ou passive), l'exposition à des produits d'entretien, l'exposition à la pollution atmosphérique et enfin l'histoire professionnelle. Le questionnaire adressé aux cas comprenait des questions spécifiques relatives à l'asthme-vie, d'une part (âge à la première crise d'asthme, antécédents familiaux d'asthme, hospitalisations) et à l'asthme actuel d'autre part. Les questions pour évaluer l'asthme « actuel » portent sur différentes périodes allant des 12 derniers mois aux deux dernières semaines précédant la réponse au questionnaire, afin d'évaluer la variabilité temporelle de l'expression de l'asthme comme la saisonnalité, l'activité diurne et nocturne de la maladie, etc.

## 3. Les données sur l'asthme utilisées dans la thèse

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés d'une part, aux profils de multimorbidité liés à l'asthme, et d'autre part, à l'évolution des symptômes d'asthme à partir du scores de symptômes d'asthme.

### 3.1. Les profils de multimorbidités

Dans un travail précédent, à partir des données exhaustives de la MGEN, les classes de médicaments non administrés en milieu hospitalier ont été identifiées, au cours des

deux années précédant le questionnaire Asthma-E3N (2009-2011), en utilisant le code anatomique thérapeutique chimique (ATC) [139]. Une analyse en classe latente a été réalisée pour identifier différents groupes d'asthme caractérisés selon des profils de remboursements spécifiques, à partir de :

1. 21 classes de médicaments regroupées en 10 catégories reconnus comme comorbidités de l'asthme : R03 " Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires " pour les maladies respiratoires ; R06 "Antihistaminiques à usage systémique" pour l'allergie ; A02 " Médicaments liés à des problèmes d'acidité " pour le reflux gastro-œsophagiens ; R01 " Médicaments pour le nez " pour les polypes nasaux et la rhino sinusite ; N05 "Psycholeptiques", N06A "Antidépresseurs", et N06C "psycholeptiques et psychoanaleptiques en association" pour les troubles psychologiques ; J01 "Antibactériens à usage systémique", J02 Antimycotiques à usage systémique", J04 "Médicaments contre les mycobactéries", et J05 "Antiviraux à usage systémique" pour les infections ; G03 "Hormones sexuelles et modulateurs du système génital" pour les troubles hormonaux ; A10 " Médicaments utilisés en cas de diabète " pour le diabète ; C01 "Thérapie cardiaque", C02 "Antihypertenseurs", C03 "Diurétiques", C04 "Vasodilatateurs périphériques", C07 " Agents  $\beta$ -bloquants ", C08 " Inhibiteurs des canaux du calcium ", et C09 "Agents agissant sur le système rénine-angiotensine" pour les MCV ; C10 " Agents réduisant les lipides sériques " pour la dyslipidémie qui est incluse dans le syndrome métabolique),
2. Toutes les classes de médicaments associées aux traitements pour l'asthme obtenues à partir d'une analyse de réseau chez les femmes avec un asthme vie,
3. Trois variables cliniques et environnementales ne pouvant pas être évaluées à partir des classes de médicaments, à savoir un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  pour l'obésité, le syndrome d'apnée du sommeil et le statut tabagique.

Comme détaillé en introduction, trois profils ont été identifiés chez les femmes avec un asthme, et ont été utilisés pour cette thèse :

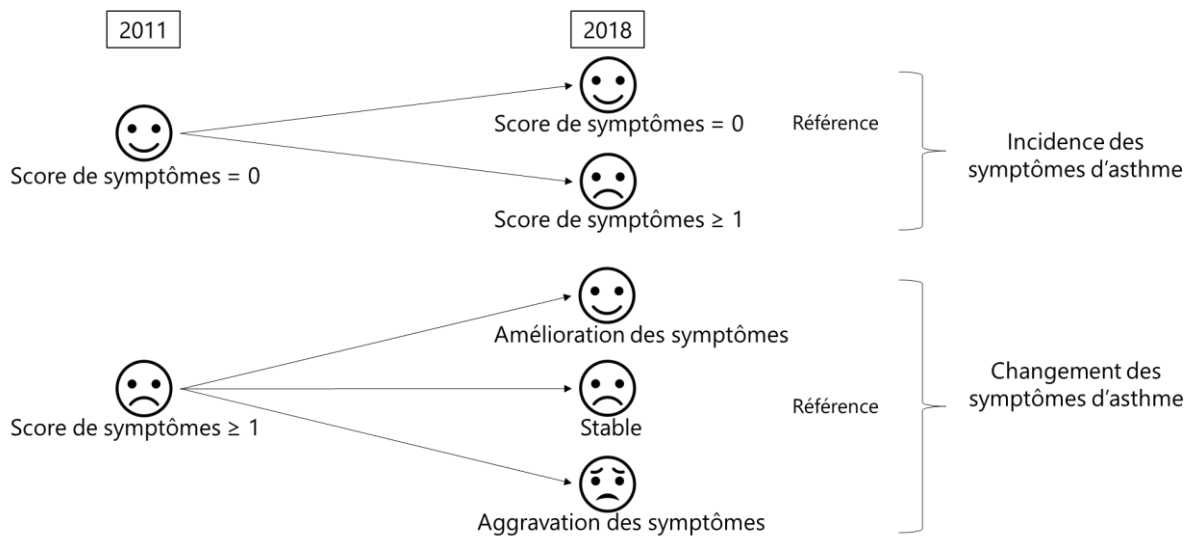
- Profil 1 : « *Peu de multimorbidités associés* ».
- Profil 2 : « *Multimorbidités majoritairement de type allergiques* ».
- Profil 3 : « *Multimorbidités majoritairement métaboliques* ».

### 3.2. Le score de symptômes et son évolution au cours du temps

Le score de symptômes d'asthme permet d'apprécier l'activité symptomatique de l'asthme sur une échelle continue. Ce score présente plusieurs avantages dont celui d'étudier à la fois l'incidence des symptômes d'asthme et l'évolution de ces symptômes au cours du temps, dans des études longitudinales [29, 122]. Il est basé sur la somme des réponses positives à ces cinq questions [122].

L'évolution des symptômes d'asthme a été calculée à partir du score de symptômes d'asthme évalué en 2011 et en 2018, tout d'abord chez les femmes sans symptômes en 2011 puis chez les femmes symptomatiques en 2011 (Figure 12). Parmi les femmes n'ayant pas déclaré de symptôme en 2011, celles qui n'en déclaraient toujours pas en 2018 ont été considérées « sans symptôme » et ont servi de référence (n = 5 149), alors que les femmes qui ont déclaré au moins un symptôme en 2018 étaient considérées comme « incidente » (n = 551). Parmi les femmes symptomatiques en 2011, les femmes étaient considérées dans le groupe « stables » si la différence entre les scores de 2018 et de 2011 était nulle (référence, n=730), le groupe « aggravation » si la différence était positive (n=241) et le groupe « amélioration » si elle était négative (n=1 950).

Figure 12 : Incidence et changement des symptômes d'asthme



### III. LES DONNEES ALIMENTAIRES

#### 1. Questionnaires alimentaires

Les données alimentaires ont été recueillies en 1993 (Q3) et en 2005 (Q8) à partir de questionnaires d'histoire alimentaire semi-quantitatifs et validés à partir de rappel de 24h [398]. Le premier questionnaire alimentaire a été envoyé à 93 055 femmes et le taux de réponse était de 80%. Au total, 74 522 questionnaires ont pu être analysés. Le second questionnaire alimentaire, quant à lui, a été envoyé à 93 121 femmes et le taux de réponse était de 77%. Au total, ce sont 71 412 questionnaires (Q8) qui ont pu être analysés.

Ces questionnaires visaient à recueillir des données sur l'alimentation repas par repas (y compris les collations). Ils étaient divisés en deux parties. La première partie, quantitative, portait sur la fréquence de consommation et la taille de portions de 66 aliments ou groupes d'aliments (Figure 13). Elle est structurée autour de 8 repas journaliers : le petit déjeuner, la collation de la matinée, l'apéritif précédant le déjeuner, le déjeuner, la collation de l'après-midi, l'apéritif précédant le dîner, le dîner et la collation suivant le dîner. Les participantes devaient estimer la fréquence de

consommation à partir de trois catégories : (1) « jamais ou moins d'une fois par mois », (2) « 1 à 3 fois par mois », (3) « 1 à 7 fois par semaine(s) ». Elles devaient ensuite choisir la portion des aliments consommées. Afin d'optimiser l'évaluation de ces portions, un livret de photographies en couleurs présentant des tailles de portions dans l'assiette ou des volumes de boisson a été utilisé [399]. Trois tailles de portions différentes, une petite « A », une moyenne « B » et une grande « C », étaient mises en image. Au total sept modalités de réponse étaient possibles : les tailles de portions « A », « B » et « C » et plus petit que « A », entre « A » et « B », entre « B » et « C » et plus grand que « C » (Figure 14). Les aliments qui ne pouvaient pas être représentés par des images ont été estimés en unités standards (nombre d'œufs, nombre de cuillères à café de confiture par exemple) (Figure 15).

Figure 13 : Instruction pour la première partie du questionnaire alimentaire

**QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE – PREMIERE PARTIE  
COMMENT REMPLIR**

Cette première partie va nous renseigner sur votre alimentation habituelle de l'année écoulée, repas par repas. Si vous venez de changer d'alimentation, indiquez votre alimentation avant ce changement.

1. Vous allez indiquer votre fréquence de consommation, question « Combien de fois ? », en cochant une seule case.

Vous n'en avez jamais consommé, ou pas consommé l'année dernière

Combien de fois ?											
Cochez la case correspondante											
Jamais	1, 2, 3 fois / mois			OU	1, 2, 3,...7 fois par semaine						
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	
X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Vous en avez consommé deux fois par mois en moyenne l'année dernière au repas en question

Vous en avez consommé cinq fois par semaine en moyenne l'année dernière au repas en question

2. Vous allez indiquer la quantité consommée, à l'aide du cahier photos joint à notre envoi.

Figure 14 : Exemple de différentes portions d'aliments

### Les crudités et les légumes en vinaigre

Votre portion peut être :

Plus petite que A
Egale à A
Egale à B
Egale à C
Plus grande que C

<C
  A
  B
  C
  >C

### Les boissons : l'eau – le vin – les jus de fruits, les sodas

Choisissez le type de verre qui se rapproche le plus de celui que vous utilisez habituellement.  
Exemple : au déjeuner, vous buvez deux verres et demi d'eau en utilisant le verre B.  
Votre réponse sera :

Type de verre : (Photo page 33)  B Nombre :  2 ,  5

### Les boissons : la bière

Figure 15 : Exemple d'aliments estimés en unités

Nombre de yaourts :	<input type="text"/>	Nombre de cuil. à café de sucre par yaourt :	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Nombre de yaourts :	<input type="text"/>	Nombre de cuil. à café de sucre par yaourt :	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Voir photo compote page 29 :		Nombre de cuil. à café de sucre par portion :	<input type="text"/> , <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> <A <input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> >C			
Nombre de pots individuels ou équivalent :		<input type="text"/> , <input type="text"/>	
Nombre de pots individuels ou équivalent :		<input type="text"/> , <input type="text"/>	
Nombre de cuillères à café :		<input type="text"/> , <input type="text"/>	
Nombre de viennoiseries :		<input type="text"/> , <input type="text"/>	
Nombre de biscuits :		<input type="text"/> , <input type="text"/>	

La deuxième partie des questionnaires contenait des questions qualitatives concernant des aliments spécifiques appartenant à l'un des groupes d'aliments cités dans la première partie. Cette partie permet de détailler les consommations de six groupes d'aliments cités dans la première partie : les légumes cuits, les crudités, les



fruits, les viandes, les poissons et les produits laitiers. Ainsi, si la participante a déclaré consommer des légumes cuits dans la première partie du questionnaire, il lui était demandé dans la seconde partie de détailler sa consommation en chou, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, endives, champignons, céleri en branche, bettes, fenouil cuit, haricots verts, carottes cuites, salsifis, tomates cuites, aubergines, poivrons cuits, courgettes, petits pois et autres légumes en caractérisant sa fréquence de consommation selon quatre modalités : « 0 », « + », « ++ » et « +++ » représentant, respectivement, « jamais ou moins d'une fois par mois », « le moins fréquemment », « le plus fréquemment » et « autre fréquence » (Figure 16). Des données détaillées sur les modes de cuisson, les matières grasses et le sucre utilisés ont également été recueillies dans cette partie du questionnaire (Figure 16).

Figure 16 : Instruction pour la deuxième partie du questionnaire alimentaire

**Cette seconde partie détaille des groupes d'aliments. Merci de décrire votre alimentation au cours de l'année précédente.**

**1. Le détail par groupes d'aliments :** les tableaux permettent de préciser votre fréquence de consommation pour chaque aliment qui les compose :

	0	+	++	+++		
aliments que vous ne consommez jamais ou moins d'une fois par mois	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	aliments que vous consommez le moins	
Salade verte	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		aliments que vous consommez régulièrement
Endives en salade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>		
Poireaux en salade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X		aliments que vous consommez le plus
Artichauts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X		

**2. Les matières grasses**

Pour les sauces ou la cuisson, indiquez la portion utilisée pour le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez.

Quelle quantité de vinaigrette ou de sauce utilisez-vous pour assaisonner les crudités, la salade verte, ... ?

Nombre de cuillères à soupe  pour un plat de  personne(s) (Indiquez ici le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez habituellement)

Des coefficients de pondération ont été calculés à partir des spécificités déclarées dans la deuxième partie du questionnaire puis appliqués aux consommations des groupes d'aliments cités dans la première partie du questionnaire. Ces pondérations permettaient ainsi de connaître les consommations journalières moyennes pour 208 aliments ou boissons différents.

A partir des données alimentaires d'E3N, une table de composition alimentaire a été élaborée afin d'obtenir les apports nutritionnels journaliers. Les consommations alimentaires ont été converties en nutriments à l'aide d'une table de composition alimentaire du CIQUAL (Centre d'information sur la qualité des aliments) disponible à l'échelle nationale et regroupant des informations sur plus de 2600 aliments différents et 61 constituants [151]. Certains items du questionnaire E3N correspondaient à plusieurs aliments de la table du Ciqual, par exemple l'item « viande de bœuf » regroupait notamment les aliments « steak » et « faux-filet ». Afin de calculer les fréquences de consommation de chacun des aliments, les données issues des rappels de 24h de l'étude de calibration, réalisée dans le cadre du projet EPIC et qui contenaient ce niveau de détail ont été utilisées [400]. À partir de ces fréquences, des coefficients de pondération ont été appliqués aux compositions disponibles dans le Ciqual, afin d'obtenir une composition moyenne pour l'aliment cité dans le questionnaire E3N.

Les informations nutritionnelles désormais disponibles dans E3N concernent notamment : l'apport énergétique total, les glucides, les protéides, les lipides, le cholestérol, les acides gras saturés (AGS), mono-insaturés (AGMI) et poly-insaturés (AGPI) (ainsi que le détail d'un certain nombre de ces acides gras), l'amidon, le sucre, l'éthanol, les fibres, les vitamines B1, B5, B6, B12, C, D, E, PP, le bêta-carotène, le rétinol, le calcium, le fer, le potassium, le phosphore, le sodium, le magnésium, le cuivre, le sélénium, le zinc, l'iode et les folates.

## 2. Les données sur les scores alimentaires utilisés dans la thèse

Cette section présente les scores alimentaires utilisés dans la thèse (AHEI-2010, hPDI et uPDI). L'élaboration des scores est détaillée puis les modifications que nous avons dû apporter en fonction des données disponibles dans la cohorte E3N.

## 2.1. Alternate Healthy Eating Index 2010 (AHEI-2010)

Le score AHEI-2010 originel [179] incluait 11 items (Tableau 5):

- 6 items pour lesquels une consommation élevée est recommandée : céréales complètes (avec des seuils différents selon le sexe), fruits, légumes, légumes secs, acides gras polyinsaturés (AGPI) et acides gras oméga-3 à longue chaîne (EPA et DHA),
- 1 item pour lequel une consommation modérée est recommandée : l'alcool (avec des seuils différents selon le sexe),
- 4 items pour lesquels une consommation limitée (voire nulle) est recommandée : viandes rouges et charcuteries, sodium, acides gras *trans* et boissons gazeuses sucrées.

Une valeur comprise entre 0 (alimentation moins saine) et 10 (alimentation plus saine) est attribuée à chaque item, avec des valeurs intermédiaires notées proportionnellement à la consommation du groupe alimentaire. Le score total varie donc de 0 à 110, les scores les plus élevés reflétant une alimentation plus saine. Dans le cadre de cette thèse, j'ai adapté l'AHEI-2010 en fonction des données disponibles dans les questionnaires alimentaires Q3 et Q8 (Tableau 5) :

- Item « Céréales complètes » : la base de données alimentaire de 1993 ne contenant pas suffisamment de détails sur les céréales complètes (les aliments de type « complet » étaient encore très peu consommés au début des années 1990, ne permettant pas d'atteindre le seuil de 75 g/jour chez les femmes), l'item a été remplacé par la consommation de « fibres issues des céréales » présent dans le calcul du précédent score AHEI avec un seuil de 15 g/j [178],
- Item « Acides gras trans » : cet item n'a pas pu être calculé car les données ne sont pas disponibles dans les tables de composition alimentaire françaises.
- Nous avons uniquement utilisé les valeurs établies pour les femmes.

Tableau 5 : Score AHEI-2010, version originelle et adaptation

	Version originelle		Adaptation dans E3N	
	Score minimum 0	Score maximum 10	Score minimum 0	Score minimum 10
<b>Items</b>				
Légumes, portion/jour <sup>#</sup>	0	≥ 5	0	≥ 5
Fruits, portion/jour	0	≥ 4	0	≥ 4
Céréales complètes, g/jour	Fibres issues des céréales			
Femmes	0	75	0	15
Hommes	0	90		
Légumineuses et noix, portion/jour	0	≥ 1	0	≥ 1
EPA et DHA, mg/j	0	250	0	250
Acides gras polyinsaturés, % d'énergie	≤ 2	≥ 10	≤ 2	≥ 10
Boissons sucrées, portion/jour <sup>#</sup>	≥ 1	0	≥ 1	0
Viandes rouges et charcuterie, portion/jour	≥ 1,5	0	≥ 1,5	0
Acides gras trans, % d'énergie	≥ 4	≤ 0,5		
Sodium, mg/j	10 <sup>ème</sup> décile	1 <sup>er</sup> décile	10 <sup>ème</sup> décile	1 <sup>er</sup> décile
Alcool, verre/j <sup>#</sup>				
Femmes	≥ 2,5	0,5-1,5	≥ 2,5	0,5-1,5
Hommes	≥ 3,5	0,5-2		
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>110</b>	<b>0</b>	<b>100</b>

<sup>#</sup> vert : consommation élevée recommandée ; orange : consommation modérée recommandée ; rouge : consommation limitée (voir nulle) recommandée.

Les aliments, présents dans la base de données alimentaires (Q3 et Q8) ont été répartis dans chaque item du score (Tableau 6). Puis, comme les aliments des tables alimentaires E3N sont exprimés en grammes par jour (g/j) ou en millilitres par jour (ml/j), nous avons transformé certaines unités pour qu'elles correspondent à celles du score AHEI-2010 (portion/j pour les légumes au lieu de g/j par exemple) (Tableau 7). Enfin, afin d'avoir une consommation moyenne de l'alimentation en 1993 et 2005, un score AHEI-2010 moyen (moyenne des scores à Q3 et Q8) a été élaboré. Si un des scores était manquant, nous avons utilisé le score AHEI-2010 qui était disponible (Q3 ou Q8).

Tableau 6 : Répartition des aliments de la base de données alimentaires dans chacun des items du score AHEI-2010

<b>Item du score AHEI-2010</b>	<b>Aliments utilisés dans E3N</b>
Légumes	Légumes : choux de Bruxelles, endive cuite, épinard, champignon, chou-fleur cuit, carotte cuite, céleri en branche, blette, fenouil, tomate, haricot vert, salsifis, aubergine, poivron, courgette, petit pois, endive en salade, poireaux en salade, artichaut, chou-fleur en salade, chou blanc ou rouge cru, carotte râpée, radis, betterave, céleri-rave, tomate en salade, avocat, concombre, maïs, salade vertes, potage, autres
Fruits	Fruits frais non pressés : orange, pamplemousse, mandarine, pomme, poire, banane, kiwi, ananas, fraises, framboise, cerises, pêche, brugnion, melon, abricot, raisin, prune, autres
Céréales (fibres)	Fibres issues des céréales du petit déjeuner, fibres issues des céréales, fibres issues du pain de campagne, pain poilâne, pain complet, des biscottes et fibres issues du riz complet
Boissons sucrées	Fruits pressés ou pur jus de fruits du commerce Boisson fruitée, coca, soda...
Légumineuses et noix	Légumes secs (haricots secs, lentilles), Lentilles en salade Fruits oléagineux (cacahuètes, amandes, noisettes, pistaches, noix)
Viandes rouges et charcuterie	Jambon, saucisson, saucisses, andouillette, andouille, charcuterie, pâté, rillettes, lardons, foie, autres abats, cheval, veau, mouton, porc, bœuf
Trans fat	
EPA + DHA	AGPI 20:5 n-3 (acide eicosapentaénoïque) AGPI 22:6 n-3 (acide docosahexaénoïque)
Acide gras polyinsaturés	Groupe « AGPI »
Sodium	Groupe « Sodium »
Boissons alcoolisées	Bière, cidre, vin, champagne, muscat, porto, vermouth, cocktail, punch, kir, whisky, gin, vodka, digestif (cognac, calvados, rhum), alcool anise (Ricard, pastis)

Tableau 7 : Transformation des unités de la base alimentaire E3N

Groupes d'aliments	Aliments	Unités table alimentaire	Unités score	Proportionnalité
Légumes	Légumes	g/j	portion/j	1 portion = 50 g
	Crudités, légumes en vinaigrette	g/j	portion/j	1 portion = 100 g
Fruits	Fruits frais non presses	g/j	portion/j	1 portion = 150 g
Fibres des céréales	Céréales du PD	g/j	g/j	100g = 14,5 g de fibres
	Pain de campagne	g/j	g/j	100g = 5,1 g de fibres
	Pain Poilâne	g/j	g/j	100g = 5,1 g de fibres
	Pain complet	g/j	g/j	100g = 7,5 g de fibres
	Biscottes	g/j	g/j	100g = 7,6 g de fibres
	Riz complet	g/j	g/j	100g = 2,2 g de fibres
Boissons sucrées	Boissons sucrées	ml/j	portion/j	1 portion = 330 ml
	Jus de fruit	ml/j	portion/j	1 portion = 150 ml
Légumineuses et noix	Légumineuses	g/j	portion/j	1 portion = 100 g
	Noix	g/j	portion/j	1 portion = 15 g
Viandes rouges et charcuterie	Viandes rouges	g/j	portion/j	1 portion = 130 g
	Charcuterie	g/j	portion/j	1 portion = 50 g
EPA + DHA		g/j	mg/j	1 g = 100mg
Acide gras polyinsaturés		g/j	% d'énergie	1 g = 9 kcal kcal total = 100%
Sodium		mg/j	mg/j	
Alcool	Bière et cidre	ml/j	verre/j	1 verre = 25 cl
	Vin, champagne	ml/j	verre/j	1 verre = 10 cl
	Muscat, porto, vermouth	ml/j	verre/j	1 verre = 6cl
	Whisky, gin, vodka, alcool anise, cocktail, punch, kir, digestif	ml/j	verre/j	1 verre = 3 cl

## 2.2. Plant-based Diet Index (PDI)

Dans le cadre de cette thèse, j'ai adapté les différents Plant-based Diet Index (PDIs), à partir des questionnaires alimentaires Q3 et Q8 avec l'aide de l'équipe de data-managers afin de les mettre à disposition de l'équipe E3N. Ce score a notamment été utilisé dans l'article de Shah. et al. : « Adherence to Healthy and Unhealthy Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer Overall and by Hormone Receptor and Histologic

Subtypes Among Postmenopausal Women. Current Developments in Nutrition. 2022 » dont je suis co-auteur.

Ces scores sont basés sur les fréquences de consommation de 18 groupes d'aliments [192] (Tableau 8). Le score PDI attribue des scores positifs aux aliments d'origine végétale, et des scores négatifs aux aliments d'origine animale, sans prendre en compte la qualité nutritionnelle des sources de protéines consommées. Le score hPDI attribue des scores positifs aux aliments d'origine végétale saine, et des scores négatifs aux aliments d'origine végétale moins saine et à ceux d'origine animale, reflétant ainsi une alimentation pro-végétale saine. Le score uPDI attribue des scores positifs aux aliments d'origine végétale moins saine et des scores négatifs aux aliments d'origine végétale saine et à ceux d'origine animale, reflétant ainsi une alimentation pro-végétale moins saine. Les aliments d'origine animale sont : les matières grasses animales, les produits laitiers, les œufs, les poissons et produits de la mer, les viandes, et les autres aliments d'origine animale. Les aliments d'origine végétale saine sont : les céréales complètes, les fruits, les légumes, les fruits oléagineux, les légumes secs, les huiles végétales, le thé et le café. Les aliments d'origine végétale moins saine sont : les jus de fruit, les boissons sucrées, les produits céréaliers raffinés, les pommes de terre, et les gâteaux/confiseries.

Chacun des 18 items est divisé en quintiles de consommation, le premier quintile correspondant à une faible consommation et le cinquième quintile à une consommation élevée, et une valeur comprise entre 1 et 5 est attribuée à chacun des 18 items, avec des valeurs intermédiaires attribuées proportionnellement à la consommation de l'item. Par exemple, pour le calcul du PDI pour l'item des céréales complètes, si une participante est dans le 1<sup>er</sup> quintile de consommation, elle se verra attribuer 1 point pour cet item alors que si elle est dans le 5<sup>ème</sup> quintile, elle aura 5 points (la personne aura pour valeurs intermédiaires 2 points si elle est dans le quintile 2, 3 points pour le quintile 3 et 4 points pour le quintile 4) ; à l'inverse, pour les viandes,

si elle est dans le 1<sup>er</sup> quintile, elle aura 5 points et si elle est dans le 5<sup>ème</sup> quintile, elle aura 1 point (la personne aura pour valeurs intermédiaires 2 points si elle est dans le quintile 4, 3 points pour le quintile 3 et 4 points pour le quintile 2) . Pour les scores contribuant positivement, plus la consommation d'un item est élevée, plus le score attribué est élevé, et pour les scores contribuant négativement, plus la consommation d'un item est élevée, moins le score est élevé. Les scores peuvent donc varier de 18 à 90, et sont exprimés comme des variables continues.

Tableau 8 : Groupes d'aliments constituant les différents items des 3 scores PDI, hPDI, uPDI et leurs critères de notation

	Score PDI	Score hPDI	Score uPDI
<b>Aliments d'origine végétales</b>			
<i><b>Sains</b></i>			
Céréales complètes	+	+	-
Fruits	+	+	-
Légumes	+	+	-
Fruits oléagineux	+	+	-
Légumes secs	+	+	-
Huiles végétales	+	+	-
Thé et café	+	+	-
<i><b>Moins sains</b></i>			
Jus de fruits	+	-	+
Céréales raffinées	+	-	+
Pomme de terre	+	-	+
Boissons sucrées (soda)	+	-	+
Gâteaux et confiseries	+	-	+
<b>Aliments d'origine animale</b>			
Graisses animales	-	-	-
Produits laitiers	-	-	-
Œuf	-	-	-
Poisson ou fruit de mer	-	-	-
Viande	-	-	-
Autres	-	-	-

+ scores positifs ; - scores négatifs



Pour la création des scores à partir des questionnaires alimentaires E3N (Q3 et Q8), certaines modifications ont été réalisées (Tableau 9):

- Item « Céréales complètes » : comme pour le calcul du AHEI-2010, cet item a été remplacé par l'item « fibres issues des céréales ». Les aliments étant considérés comme riche en fibres ont été utilisés (au moins 3g de fibres pour 100g d'aliments).
- Item « Gâteaux et confiseries » : certains aliments comme les pâtisseries ont été déplacées dans l'item « autres aliments d'origine animale » car ils contiennent des ingrédients d'origine animale (exemple : beurre).
- Item « Produits laitiers » : la crème fraîche était classée dans l'item « produits laitiers » dans la version originale, nous l'avons déplacée dans l'item « matières grasses animales ».
- Item « Boissons sucrées » : comme seulement 5% de la population E3N consommaient des boissons sucrées, nous avons donc attribué un rang aux non consommatrices puis divisés en quartile le groupe de consommatrices.

Comme pour le score AHEI-2010, nous avons établi un score moyen (moyenne des scores à Q3 et Q8). Si le score n'était pas calculable, nous avons utilisé le score qui était disponible (Q3 ou Q8).

Tableau 9 : Répartition des aliments de la base de données alimentaires dans chacun des items des scores hPDI et uPDI

<b>Item des scores hPDI, uPDI</b>	<b>Aliments utilisés dans E3N</b>
<b>Aliments d'origine végétale</b>	
<b>Sains</b>	
Céréales complètes	Fibres issues des céréales du petit déjeuner, fibres issues des céréales, fibres issues du pain de campagne, pain poilâne, pain complet et des biscottes et fibres issues du riz complet
Fruits	Fruits frais non pressés : orange, pamplemousse, mandarine, pomme, poire, banane, kiwi, ananas, fraises, framboise, cerises, pêche, brugnon, melon, abricot, raisin, prune, autres
Légumes	Choux de Bruxelles, endive cuite, épinard, champignon, chou-fleur cuit, carotte cuite, céleri en branche, blette, fenouil, tomate, haricot vert, salsifis, aubergine, poivron, courgette, petit pois, Endive en salade, poireaux en salade, artichaut, chou-fleur en salade, chou blanc ou rouge cru, carotte râpée, radis, betterave, céleri-rave, tomate en salade, avocat, concombre, maïs, autres ; salade verte, potage
Fruits oléagineux	Fruits oléagineux (cacahuètes, amandes, noisettes, pistaches, noix)
Légumes secs	Légumes secs (haricots secs, lentilles) ; lentilles en salade
Huiles végétales	Huiles, huiles pour cuisson, vinaigrettes
Thé et café	Thé, café, café décaféiné
<b>Moins sains</b>	
Jus de fruits	Fruits pressés ou pur jus de fruits du commerce
Céréales raffinées	Céréales du petit déjeuner raffinées, pain blanc, bagels, riz blanc, pâtes
Pomme de terre	Frites, purée, potatoes, chips
Boissons sucrées (soda)	Coca-cola avec ou sans caféines mais sucres avec caféine et sucre, autres sodas avec du sucre, boissons aux fruits non gazeuses avec du sucre.
Gâteaux et confiseries	Chocolats, barres chocolatées, bonbons sans chocolat, confitures, gelées, conserves, sirop, miel
<b>Aliments d'origine animale</b>	
Graisses animales	Beurre ajouté aux aliments, beurre pour cuisson
Produits laitiers	Lait, yaourt, fromage blanc ou ricotta, fromage frais, autres fromages.
Œuf	Œufs
Poissons et produits de la mer	Poisson : sardines, colin, merlu, julienne, maquereau, limande, aiglefin, sole, lieu, merlan, cabillaud, saumon, truite, saumonette, autres ; poisson en conserve.
Viandes	Viandes, volailles, lapin, saucisses, boudin, andouillette, foie, autres abats, jambon, charcuterie, pâté, rillettes,
Autres	Pizza, mayonnaise, gâteaux, biscuits

## IV. LES AUTRES VARIABLES

### 1. L'indice de masse corporelle

La taille (arrondie au centimètre le plus proche) a été recueillie en 1990 (Q1), 1995 (Q4) puis à tous les questionnaires à partir de 2000 (Q6). Des mesures de la taille ont également été réalisées au moment du prélèvement sanguin (1997) pour les femmes y ayant participé. En cas de tailles différentes selon les questionnaires, une taille standardisée a ensuite été calculée à partir de ces données, correspondant à la taille avant un éventuel tassement lié à l'âge, selon les règles de décision suivantes : choix de la taille la plus fréquente ; choix de la taille mesurée si la taille mesurée par du personnel médical lors du prélèvement (considérée comme plus fiable) était disponible et que l'écart avec la taille la plus fréquente était inférieur à 5 cm ; choix de la première taille si la première taille indiquée était supérieure à la taille la plus fréquente ou à la taille mesurée ; choix de la médiane des tailles déclarées si toutes les tailles étaient différentes. Le poids a été recueilli à chaque questionnaire depuis 1990 (Q1), arrondi au kilogramme le plus proche. La combinaison du poids et de la taille standardisée permet donc de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) en  $\text{kg/m}^2$  à chaque questionnaire, selon la formule suivante :  $\text{IMC} = \text{poids}/\text{taille}^2$ . Pour les analyses de médiation, nous avons considéré l'IMC déclaré en 2008. Lorsqu'il y avait des données manquantes (11%), elles ont été imputées en utilisant la méthode Last Observation Carry Forward (LOCF) . Nous avons également conduit des analyses de sensibilité à partir de l'IMC déclaré en 2005 (6% de données manquantes imputées avec la méthode LOCF).

## 2. Les facteurs de confusion

Depuis l'inclusion, de nombreuses données ont été recueillies comme des indicateurs sociodémographiques et des indicateurs de mode de vie. Les facteurs considérés comme associés à l'alimentation et à l'asthme, à partir de la littérature, ont été pris en compte comme facteurs de confusion potentiels dans nos analyses.

### 2.1. L'âge

L'alimentation se modifie avec l'âge (on consomme par exemple plus de fruits et de légumes en vieillissant et moins d'aliments de type « fast food »), et l'âge est un déterminant majeur de l'asthme avec des phénotypes différents selon l'âge de début de la maladie [32]. Dans E3N, l'année de naissance a été recueillie à l'inclusion (1990) et l'âge en années a été utilisé comme une variable continue.

### 2.2. Le tabac

Le tabac est une source importante de facteurs oxydants et sa consommation est associée à une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation des voies respiratoires, qui sont deux des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'asthme [88]. Les travaux actuels suggèrent que la consommation de tabac est un facteur de risque pour l'incidence de l'asthme de l'adulte [89]. D'autre part il est bien connu que le tabagisme est généralement associé à un mode de vie « moins sain » incluant notamment une moins bonne qualité nutritionnelle de l'alimentation [401]. Des questions sur le tabac ont été posées à chaque question depuis le questionnaire d'inclusion. Pour les analyses transversales, nous avons considéré le statut tabagique rapporté en 2005, et traité les données manquantes avec une classe « données manquantes » (6%). Pour les analyses longitudinales, nous avons considéré le statut tabagique en 2005, et les données manquantes ont été imputées en utilisant la méthode LOCF.

### 2.3. La consommation énergétique totale

L'énergie consommée est un déterminant majeur de l'état de santé (et des maladies). Dans E3N, le nombre de calories par jour a été calculé à partir d'une base de données sur la composition des aliments issue du Centre français d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL) et estimée en kcal/jour. Les aliments et nutriments consommés étant corrélés à l'apport énergétique total, il est classique dans les études qui portent sur le rôle de l'alimentation sur la santé d'ajuster sur la consommation énergétique totale [402]. Cependant, il a récemment été discuté dans la littérature que l'énergie consommée pouvait se trouver dans le chemin causal entre alimentation et maladies chroniques, plutôt qu'être un facteur de confusion [403]. Ainsi, nous n'avons pas ajusté sur cette variable dans les modèles principaux, mais conduit des analyses de sensibilité ajustées sur la consommation énergétique totale à partir de la moyenne entre 1993 et 2008, considérée comme une variable continue.

### 2.4. L'activité physique

Le rôle de l'activité physique dans l'asthme reste encore débattu, mais les études récentes sont en faveur d'un effet bénéfique à long terme de la pratique régulière d'une activité physique sur le risque d'asthme [92]. L'activité physique fait partie des « habitudes de vie » saines qui sont étroitement liées au type d'alimentation. Dans E3N, différentes questions sur l'activité physique ont été posées en 1990 (Q1), 1993 (Q3), 1997 (Q5), 2002 (Q7) and 2005 (Q8). Les participantes ont renseigné 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, exprimée en « équivalent métabolique » (Metabolic Equivalent of Task, MET) par semaine [404]. Pour les analyses transversales, nous avons considéré l'activité physique rapportée en 2005, et traité les données manquantes avec une classe « données manquantes » (6%). Pour les analyses longitudinales, nous avons considéré l'activité physique rapportée en 2005, et les

données manquantes ont été imputées en utilisant la méthode LOCF.

### 2.5. Le niveau d'études

Comme pour de nombreuses maladies chroniques, il existe d'importantes disparités sociales dans l'asthme ; le niveau d'études, qui est un des indicateurs de statut socioéconomique, est un déterminant majeur de santé, dont l'asthme [53] et aussi des habitudes alimentaires [405]. Dans E3N, le niveau d'études a été recueilli à l'inclusion (1990). Il a été classé en 6 catégories selon le dernier diplôme obtenu : (1) pas de diplôme, (2) certificat d'études, (3) BEPC-CAP, (4) BAC-BAC+2, (5) BAC+3-BAC+4, (6) Au moins BAC+5. ). Les données manquantes ont été traitées avec une classe « données manquantes » (3%).

### 2.6. Le statut marital

Le statut marital est un déterminant de l'état de santé en général [406] et le fait de vivre en couple est associé à une meilleure qualité nutritionnelle (préparation de repas notamment). Dans E3N, le statut marital a été recueilli à chaque questionnaire. Pour les analyses transversales, nous avons considéré le statut marital à l'inclusion, et traité les données manquantes avec une classe « données manquantes » (4%). Pour les analyses longitudinales, nous avons considéré le statut marital déclaré en 2005, et les données manquantes (6%) ont été imputées en utilisant la méthode LOCF.

### 2.7. Avoir eu des parents fermiers

Dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste et de ses évolutions récentes [407], il est bien connu que le mode de vie rural dans l'enfance et notamment le fait d'avoir eu des parents fermiers était associé à une diminution du risque d'asthme et d'allergies dans l'enfance mais aussi dans la vie adulte [396]; des études ont également rapporté qu'un mode de vie à la campagne dans l'enfance était associé à des habitudes alimentaires différentes et que ces effets persistaient à l'âge adulte [396]. Dans E3N, le fait d'avoir eu des parents fermiers a été recueilli à Q7 (2002). Les données manquantes ont été

traitées avec une classe « données manquantes » (3%).

## V. POPULATIONS ETUDIÉES ET ANALYSES STATISTIQUES

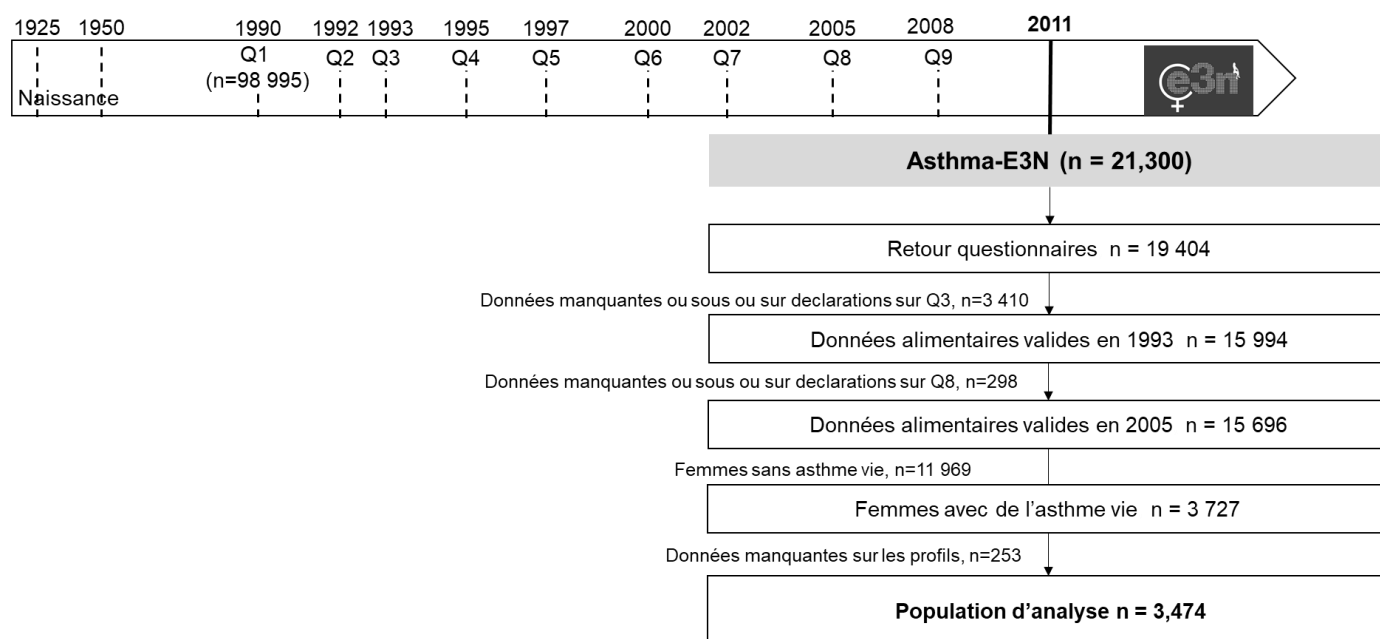
La stratégie d'analyse et les populations étudiées étaient différentes selon les sous-objectifs. Pour les objectifs 1a et 2a, il s'agissait d'analyses transversales chez les femmes avec un asthme. Pour les objectifs 1b et 2b, les analyses étaient longitudinales et la population étudiée était composée des femmes avec des données répétées sur le score de symptômes d'asthme.

### 1. Objectif 1a et 2a : Scores alimentaires et profils de multimorbidité

#### 1.1. Population étudiée

Pour l'objectif 1a et 2a, nous avons d'abord exclu les femmes qui n'avaient pas rempli le questionnaire alimentaire en 1993 ou en 2005 ou qui avaient des données aberrantes en 1993 ou en 2005 (n=3 708). Nous avons ensuite sélectionné les femmes qui avaient déclaré avoir un asthme vie soit 3 474 femmes avec de l'asthme (Figure 17). Parmi les femmes ayant rapporté un asthme vie, 44,7% appartenaient au profil « peu de multimorbidités », 33% au profil « métabolique » et 22,3% au profil « allergique ».

Figure 17 : Diagrammes de flux des participantes pour les objectifs 1a et 2a (n = 3474)



Pour comparer les participantes incluses et exclues et décrire les caractéristiques des participantes selon l'alimentation, nous avons utilisé des tests de Student pour les variables continues, et des analyses de variance (ANOVA) et des tests du Chi-2 pour les variables catégorielles. Dans ces analyses, les scores alimentaires ont été catégorisés en tertiles. Pour les variables continues, nous avons défini les moyennes et les écarts-types. Pour les variables catégorielles, nous avons défini les effectifs et les pourcentages par catégorie. Les comparaisons ont d'abord été faites sans ajustement puis ajustées sur l'âge (car il existait des différences d'âge selon le statut incluses/exclues et selon les tertiles des scores alimentaires). Pour cela, nous avons effectué des régressions logistiques (binaires et ordinales) ajustées sur l'âge.

La comparaison entre les participantes exclues et les incluses pour les objectifs 1a et 2a est présentée dans le Tableau 10. Les participantes exclues en raison de données alimentaires manquantes (n=3 708) étaient plus âgées que les participantes incluses (n=3 474). Après ajustement sur l'âge, les participantes exclues avaient plus souvent des données manquantes pour le tabagisme et le fait d'avoir des parents



fermiers, et avaient un niveau d'études moins élevé), comparativement aux femmes incluses. En excluant en plus, parmi les participantes avec un asthme vie (n=3 727) celles avec des données manquantes sur les profils de multimorbidités (n=253), après ajustement pour l'âge, il n'y avait pas de différences de caractéristiques entre les participantes exclues et les femmes incluses.

Les caractéristiques des participantes selon les profils de multimorbidité sont présentées dans le Tableau 11. Après ajustement sur l'âge, les femmes appartenant au profil « allergique » consommaient plus de calories, et avaient plus souvent un niveau d'études intermédiaires (BAC à BAC+2), comparativement aux femmes appartenant au profil « peu de multimorbidités ». Les femmes appartenant au profil « métabolique » étaient plus âgées que celles appartenant au profil peu de multimorbidités. Après ajustement sur l'âge, les femmes appartenant au profil « métabolique » pratiquaient moins d'activité physique, et avaient un niveau d'études plus faible, comparativement aux femmes appartenant au profil « peu de multimorbidités ». Par construction des profils, comparativement aux femmes appartenant au profil « peu de multimorbidités », les femmes dans le profil « allergique » étaient moins souvent obèses (1,6% vs. 3,5%), alors que celles dans le profil « métabolique » étaient beaucoup plus souvent obèses (33,5% vs. 3,5%).

## 1.2. Analyses statistiques

Chez les participantes avec un asthme vie, l'association entre les scores alimentaires (moyenne des scores alimentaires à partir des questionnaires alimentaires de 1993 et 2005 en tertiles) et les profils de multimorbidité a été obtenues à partir de régressions logistiques multinomiales. Dans un premier modèle, nous avons ajusté uniquement sur l'âge. Notre modèle principal était ajusté sur l'âge (année) en 1990, l'activité physique (MET/semaine) en 2005, le statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles) en 2005, le niveau d'études (pas de diplôme, certificat d'études, BEPC-CAP, BAC-BAC+2, BAC+3-BAC+4, Au moins BAC+5) en 1990, le statut marital (mariée, pas mariée) en 1990 et le fait d'avoir eu des parents fermiers (oui, non). Les données manquantes pour les variables d'ajustement ont été traitées avec une classe « données manquantes ». Le test de tendance dans les catégories des scores alimentaires a été calculé à l'aide des valeurs médianes des tertiles.

Comme les modèles principaux n'étaient pas ajustés sur la consommation énergétique totale (voir pages 127), nous avons réalisé des analyses de sensibilité qui étaient, en plus ajusté sur la consommation énergétique totale (kcal/j) (moyenne entre 1993 et 2008). Afin de prendre en compte un potentiel biais résiduel lié au tabagisme, nous avons recherché les interactions entre les scores alimentaires et le statut tabagique en 2005 et les analyses ont été stratifiées sur le statut le tabagisme vie (non-fumeuses vs. fumeuses).

Tableau 10 : Comparaison des participantes exclues et incluses par rapport aux données alimentaires et à l'asthme pour les objectifs 1a et 2a

	Incluses (n=3 474)	Exclues selon données alimentaires <sup>a</sup> (n=3 708)	P ajusté sur l'âge	Exclues selon données de l'asthme <sup>b</sup> (n=253)	P ajusté sur l'âge
<b>Age (année), m (et)</b>	63,2 (6,0)	64,1 (6,3)	/	62,9 (5,8)	
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 298 (536)	/	/	2 345 (571)	0,20
<b>Activité physique (MET/semaine), m (et)</b>	60,2 (50,4)	58,5 (50,7)	0,27	59,3 (45,9)	0,79
<b>Statut tabagique, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		0,21
Non-fumeuses	1 604 (46,2)	1 516 (40,9)		127 (50,2)	
Ex-fumeuses	1 477(42,5)	1 215 (32,8)		93 (36,8)	
Fumeuses	187 (5,4)	246 (6,6)		16 (6,3)	
Données manquantes	206 (5,9)	731 (19,7)		17 (6,7)	
<b>Niveau d'études, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		0,07
< BAC	308 (8,9)	686 (18,5)		32 (12,7)	
BAC à BAC +2	1 659 (47,8)	1 702 (45,9)		120 (47,4)	
BAC +3 à BAC +4	711 (20,5)	595 (16,1)		38 (15,0)	
≥ BAC +5	692 (20,0)	557 (15,1)		51 (20,2)	
Données manquantes	104 (3,0)	168 (4,5)		12 (4,7)	
<b>Statut marital, n (%)</b>			0,13		0,16
Non	587 (16,9)	684 (18,5)		51 (20,2)	
Oui	2 757 (79,4)	2 798 (75,5)		190 (75,1)	
Données manquantes	130 (3,7)	226 (6,1)		12 (4,7)	
<b>Parents fermiers, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		0,86
Non	3 083 (88,7)	2 907 (78,4)		224 (88,5)	
Oui	296 (8,5)	391 (10,5)		21 (8,3)	
Données manquantes	95 (2,7)	410 (11,1)		8 (3,2)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>			0,47		0,11
< 20	359 (10,3)	403 (10,9)		30 (11,9)	

[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	1 851 (53,3)	1 881 (50,7)		116 (45,9)	
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	928 (26,7)	1 027 (27,7)		76 (30,0)	
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	336 (9,7)	397 (10,7)		31 (12,3)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	24,5 (4,2)	24,6 (4,4)	0,76	24,7 (4,4)	0,20

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type). # Modèles ajustés sur l'âge.

Tableau 11 : Caractéristiques de la population selon les profils de multimorbidité (n=3 474)

	« Peu de multimorbidités »	« Allergique »	« Métabolique »	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
<b>Age (année), m (et)</b>	62,5 (5,9)	62,8 (5,8)	65,1 (6,3)	0,11	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 279 (529)	2 324 (520)	2 295 (572)	<b>0,02</b>	0,10
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	62,4 (51,1)	60,4 (51,3)	55,3 (47,1)	0,35	<b>0,04</b>
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				0,41	0,42
Non-fumeuses	689 (44,5)	565 (49,3)	350 (45,1)		
Ex-fumeuses	673 (43,4)	469 (40,9)	335 (43,1)		
Fumeuses	96 (6,2)	59 (5,1)	32 (4,1)		
Données manquantes	92 (5,9)	54 (4,7)	60 (7,7)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>				<b>0,02</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< BAC	137 (8,8)	80 (7,0)	91 (11,7)		
BAC à BAC +2	672 (43,3)	568 (49,5)	419 (54,0)		
BAC +3 à BAC +4	353 (22,8)	232 (20,2)	126 (16,2)		
≥ BAC +5	351 (22,7)	228 (19,9)	113 (14,5)		
Données manquantes	37 (2,4)	39 (3,4)	28 (3,6)		
<b>Statut marital, n (%)</b>				0,95	0,43
Non	256 (16,5)	191 (16,7)	140 (18,0)		
Oui	1 240 (80,0)	913 (79,6)	604 (77,7)		
Données manquantes	54 (3,5)	43 (3,7)	33 (4,3)		
<b>Parents fermiers, n (%)</b>				0,24	0,48
Non	1 386 (89,4)	1 007 (87,8)	690 (88,8)		
Oui	129 (8,3)	111 (9,7)	56 (7,2)		
Données manquantes	35 (2,3)	29 (2,5)	31 (4,0)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				<b>0,01</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< 20	181 (11,7)	139 (12,1)	39 (5,0)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	921 (59,4)	682 (59,5)	248 (31,9)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	391 (25,2)	307 (26,8)	230 (29,6)		

≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	57 (3,7)	19 (1,6)	260 (33,5)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	23,6 (3,5)	23,5 (3,1)	27,7 (5,3)	0,60	<b>&lt;0,0001</b>

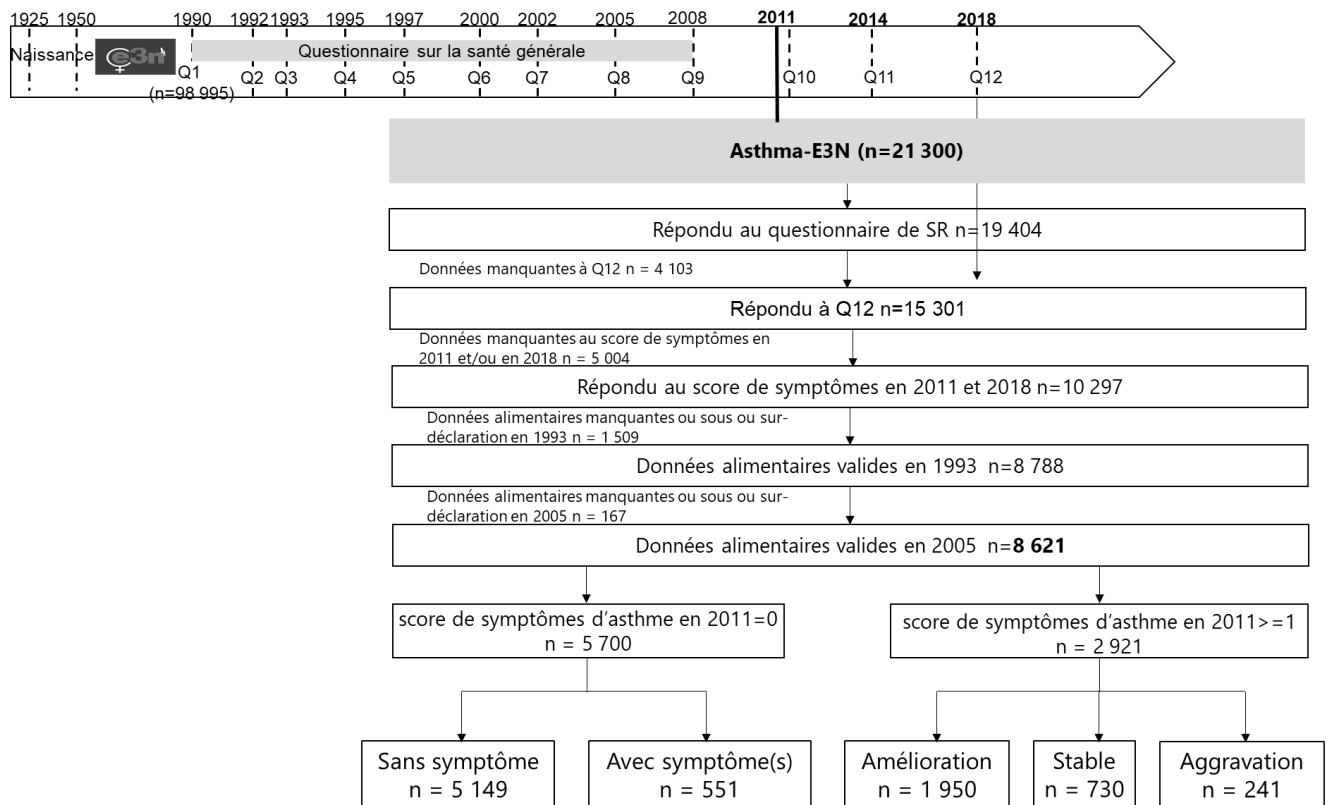
n (%) ou moyenne (écart-type). <sup>1</sup> p ajusté sur l'âge comparant les profils « allergique » vs. « peu de multimorbidités ». <sup>2</sup> p ajusté sur l'âge comparant les profils « métabolique » vs. « peu de multimorbidités ».

## 2. Objectifs 1b et 2b : Scores alimentaires et évolution des symptômes d'asthme

### 2.1. Population étudiée

Pour les objectifs 1b et 2b, sur les 19 404 femmes qui avaient répondu au questionnaire de santé respiratoire en 2011, 15 301 femmes avaient aussi répondu à Q12 en 2018 (Figure 18). Nous avons ensuite exclu les femmes qui n'avaient pas répondu aux questions sur les symptômes d'asthme en 2011 et/ou en 2018 (n=5 004) puis celles qui avaient des données alimentaires aberrantes (EIER > ou < 1%) ou manquantes en 1993 et en 2005 (n= 1 676). Notre population d'analyse totale était composée de 8 621 femmes : 5 700 pour les analyses portant sur l'incidence des symptômes d'asthme, et 2 921 pour celles sur l'évolution du score. Environ 10% des femmes sans symptôme en 2011 ont déclaré au moins un symptôme d'asthme en 2018 et parmi les femmes avec au moins un symptôme en 2011, 25% rapportaient le même nombre de symptôme en 2018, 8% plus de symptômes (aggravation) et 67% moins de symptômes (amélioration).

Figure 18 : Diagramme de flux des participantes pour les analyses des objectifs 1b et 2b (n = 8 621)



Pour comparer les participantes incluses et exclues et décrire les caractéristiques des participantes selon l'alimentation, nous avons utilisé des tests de Student pour les variables continues, et des analyses de variance (ANOVA) et des tests du Chi-2 pour les variables catégorielles. Dans ces analyses, les scores alimentaires ont été catégorisés en quintiles ou en deux groupes par rapport à la valeur médiane. Pour les variables continues, nous avons défini les moyennes et les écarts-types. Pour les variables catégorielles, nous avons défini les effectifs et les pourcentages par catégorie. Les comparaisons ont d'abord été faites sans ajustement puis ajustées sur l'âge (car il existait des différences d'âge selon le statut incluses/exclues et selon les tertiles des scores alimentaires). Pour cela, nous avons effectué des régressions logistiques (binaires et ordinales) ajustées sur l'âge.



La comparaison entre les participantes exclues et les participantes incluses pour les objectifs 1b et 2b est présentée dans le Tableau 12. Les femmes exclues en raison de données manquantes sur l'asthme (c'est-à-dire absence de réponse au questionnaire principal E3N en 2018, ou données manquantes pour le score de symptômes d'asthme en 2011 ou en 2018, n=9 107) étaient plus âgées que les participantes incluses (n=8 621). Après ajustement sur l'âge, les participantes exclues en raison de données manquantes sur l'asthme avaient un apport énergétique légèrement plus élevé, étaient moins actives physiquement, étaient plus souvent des fumeuses actuelles, avaient un niveau d'études plus faible, étaient moins souvent mariées, avaient moins souvent des parents fermiers et étaient plus souvent en surpoids ou obèses par rapport aux femmes incluses. En excluant en plus les participantes en raison de données alimentaires manquantes en 1993 ou en 2015 (n=1 676), et après ajustement sur l'âge, les participantes exclues, avaient un niveau d'études plus faible, étaient moins souvent mariées, et étaient plus souvent en surpoids ou obèses, par rapport aux femmes incluses.

Les caractéristiques des participantes selon l'évolution des symptômes d'asthme sont présentées dans le Tableau 13. Les femmes avec des symptômes « incidents » étaient en moyenne plus âgées que les femmes sans symptôme. Après ajustement sur l'âge, elles étaient plus souvent en surpoids ou obèses, comparativement aux femmes sans symptôme. Après ajustement sur l'âge, comparativement aux femmes dans le groupe « stable », les femmes dans le groupe « aggravation » étaient moins souvent obèses, et celles dans le groupe « amélioration » avaient un IMC légèrement inférieur.

Tableau 12 : Comparaison des participantes exclues et incluses par rapport à l'asthme et aux données alimentaires pour les objectifs 1b et 2b

	Incluses (n=8 621)	Exclues données asthme <sup>b</sup> (n=9 107)	P ajusté sur l'âge	Exclues données alimentaires <sup>a</sup> (n=1 676)	P ajusté sur l'âge
<b>Age (année), m (et)</b>	62,3 (5,5)	65,3 (6,7)		62,3 (5,5)	/
<b>Consommation énergétiques totale (kcal/j), m (et)</b>	2 279 (514)	2 292 (646)	<b>&lt;0,0001</b>	/	/
<b>Activité physique, MET/sem</b>	62,6 (50,2)	58,4 (50,7)	<b>&lt;0,0001</b>	62,4 (52,5)	0,53
<b>Statut tabagique, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		0,06
Non-fumeuses	3 068 (53,8)	4 778 (52,5)		867 (51,7)	
Ex-fumeuses	2 247 (39,4)	3 641 (40,0)		658 (39,3)	
Fumeuses actuelles	385 (6,8)	685 (7,5)		151 (9,0)	
<b>Niveau d'études, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
< BAC	511 (8,9)	1 314 (14,4)		240 (14,3)	
BAC à BAC +2	2 839 (49,8)	4 435 (48,7)		773 (46,1)	
BAC +3 à BAC +4	1 132 (19,9)	1 463 (16,1)		317 (18,9)	
≥ BAC +5	1 055 (18,5)	1 536 (16,9)		268 (16,0)	
Données manquantes	163 (2,9)	359 (3,9)		78 (4,7)	
<b>Statut marital, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Non	1 361 (23,9)	2 885 (31,7)		511 (30,5)	
Oui	4 338 (76,1)	6 219 (68,3)		1 163 (69,4)	
Données manquantes	1 (0,02)	3 (0,03)		2 (0,1)	
<b>Parents fermiers, n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Non	4 908 (86,1)	7 673 (84,3)		1 354 (80,8)	
Oui	668 (11,7)	894 (9,8)		181 (10,8)	
Données manquantes	124 (2,2)	540 (5,9)		141 (8,4)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	23,6 (4,0)	24,2 (4,5)	<b>&lt;0,0001</b>	23,9 (4,5)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
< 20	990 (17,4)	1 326 (14,6)		277 (16,5)	
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	3 304 (58,0)	4 533 (49,8)		853 (50,9)	

[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	1 117 (20,7)	2 373 (26,1)	400 (23,9)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	229 (4,0)	875 (9,6)	146 (8,7)

---

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type). # Modèles ajustés sur l'âge.

Tableau 13 : Caractéristiques de la population selon l'évolution des symptômes d'asthme (n= 8 621)

	<b>Pas de symptôme (n=5 149)</b>	<b>Incidentés (n=551)</b>	<b>P ajusté sur l'âge<sup>1</sup></b>	<b>Stable (n=730)</b>	<b>Aggravation (n= 241)</b>	<b>Amélioration (n= 1 950)</b>	<b>P ajusté sur l'âge<sup>2</sup></b>	<b>P ajusté sur l'âge</b>
<b>Age (année), m (et)</b>	62,0 (5,5)	63,2 (5,9)	<b>&lt;0,0001</b>	62,6 (5,3)	63,4 (6,0)	62,3 (5,5)	0,09	0,48
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 262 (511)	2 286 (499)	0,11	2 293 (522)	2 265 (520)	2 317 (521)	0,94	0,22
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	62,7 (50,3)	62,5 (47,3)	0,90	60,7 (47,0)	61,8 (51,2)	63,1 (51,7)	0,97	0,39
<b>Statut tabagique, n (%)</b>			0,80				0,65	0,17
Non-fumeuses	2768 (53,8)	300 (54,4)		341 (46,7)	118 (49,0)	960 (49,7)		
Ex-fumeuses	2034 (39,5)	213 (38,7)		327 (44,8)	99 (41,1)	773 (44,3)		
Fumeuses	347 (6,7)	38 (6,9)		62 (8,5)	24 (9,9)	100 (6,0)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>			0,28				0,41	0,47
< BAC	461 (8,9)	50 (9,0)		46 (6,3)	20 (8,3)	140 (7,2)		
BAC à BAC +2	2 541 (49,4)	298 (54,1)		360 (49,3)	120 (49,8)	998 (51,2)		
BAC +3 à BAC +4	1 040 (20,2)	92 (16,7)		142 (19,5)	50 (20,8)	391 (20,0)		
≥ BAC +5	957 (18,6)	98 (17,8)		160 (21,9)	48 (19,9)	368 (18,9)		
Données manquantes	150 (2,9)	13 (2,4)		22 (3,0)	3 (1,2)	53 (2,7)		
<b>Statut marital, n (%)</b>			0,95				0,06	0,54
Non	1 226 (23,8)	135 (24,5)		207 (28,4)	85 (35,3)	526 (27,0)		
Oui	3 922 (76,2)	416 (75,5)		523 (71,6)	156 (64,7)	1 424 (73,0)		
Données manquantes	1 (0,02)							
<b>Parents fermiers, n (%)</b>			0,53				0,16	0,14
Non	4 432 (86,1)	476 (86,4)		644 (88,2)	219 (90,9)	1 670 (85,6)		
Oui	601 (11,7)	67 (12,2)		71 (9,7)	13 (5,4)	226 (11,6)		
Données manquantes	116 (2,2)	8 (1,4)		15 (2,1)	9 (3,7)	54 (2,8)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>			<b>&lt;0,0001</b>				<b>0,04</b>	0,08
< 20	913 (17,7)	77 (14,0)		75 (10,3)	23 (9,5)	226 (11,6)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	3 004 (58,3)	300 (54,5)		348 (47,7)	123 (51,1)	966 (49,5)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	1 043 (20,3)	134 (24,3)		218 (29,8)	81 (33,6)	587 (30,1)		
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	189 (3,7)	40 (7,2)		89 (12,2)	14 (5,8)	171 (8,8)		

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	23,1 (3,7)	23,9 (4,3)	<b>&lt;0,0001</b>	24,9 (4,5)	24,4 (3,8)	24,4 (4,1)	0,16	<b>0,02</b>
---------------------------------------	------------	------------	-------------------	------------	------------	------------	------	-------------

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type).

<sup>1</sup> p de tendance ajusté sur l'âge pour Femmes sans symptôme vs. incidentes

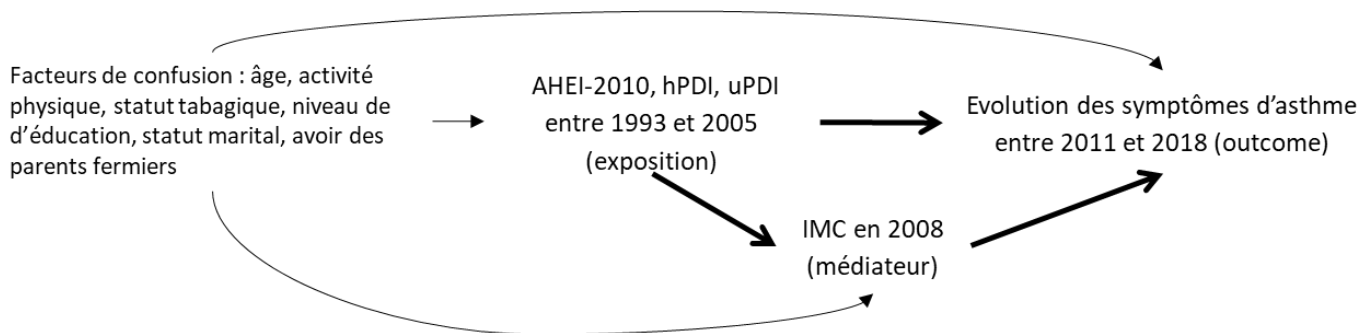
<sup>2</sup> p de tendance ajusté sur l'âge pour groupe stable vs. aggravation

<sup>3</sup> p de tendance ajusté sur l'âge pour groupe stable vs. amélioration

## 2.2. Analyses statistiques

Pour étudier l'association entre les scores alimentaires (en quintiles) et l'évolution des symptômes d'asthme, nous avons appliqué des modèles structuraux marginaux tels que proposés par Lange et al. [383] (détails pages 87-93) pour dissocier l'effet direct d'une alimentation saine sur l'évolution des symptômes d'asthme, de l'effet indirect médié par l'IMC, comme illustré dans la Figure 19 ; et nous avons estimé l'IC à 95% en utilisant 500 échantillons bootstrappés [383]. Nous avons utilisé la moyenne des scores alimentaires à partir des questionnaires de 1993 et 2005. Le score des symptômes d'asthme et son évolution entre 2011 et 2018 ont été utilisés (détails sur la construction de l'évolution pages 111-112). Pour les analyses portant sur l'incidence des symptômes d'asthme, nous avons considéré comme population d'étude les femmes n'ayant aucun symptôme d'asthme en 2011, et pour celles portant sur le changement des symptômes, les femmes qui avaient au moins un symptôme en 2011. L'IMC a été calculé à partir de la taille recueillie en 1990, à l'inclusion, et du poids déclaré en 2008, exprimé en  $\text{kg/m}^2$  et analysé comme une variable continue. Les modèles étaient ajustés sur l'âge (année) en 1990, l'activité physique (MET/semaine) en 2005, le statut tabagique (non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles) en 2005, le niveau d'études (pas de diplôme, certificat d'études, BEPC-CAP, BAC-BAC+2, BAC+3-BAC+4, Au moins BAC+5), le statut marital (mariée, pas mariée) en 2005 et le fait d'avoir eu des parents fermiers (oui, non). Les données manquantes pour les variables d'ajustement ont été imputées en utilisant la méthode des LOCF.

Figure 19 : Modèle conceptuel pour les associations entre les scores alimentaires et l'évolution des scores d'asthme en prenant en compte l'IMC comme potentiel médiateur



Nous avons également effectué plusieurs analyses de sensibilité :

- Analyses supplémentaires ajustées sur la consommation énergétique totale ;
- Analyses de médiation en prenant l'IMC déclaré en 2005 ;
- Analyses en excluant les femmes atteintes de cancers ou de MCV à l'inclusion (en 1993) ;
- Pour les analyses chez les femmes avec des symptômes à l'inclusion, analyses supplémentaires ajustées sur le score de symptômes d'asthme en 2011.

## PARTIE 4 : RESULTATS

---

Les résultats sont présentés selon les deux objectifs de la thèse. Une première partie présente les résultats des associations entre une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, et un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité (défini par les profils de multimorbidités chez les femmes avec un asthme [139]), puis entre le score AHEI-2010 et le score de symptômes d'asthme en prenant l'IMC comme potentiel médiateur. La deuxième partie présente ces mêmes associations mais en lien avec la qualité nutritionnelle d'une alimentation pro-végétale, estimée par les scores hPDI et uPDI.

### I. SCORE ALIMENTAIRE AHEI-2010 ET ASTHME

#### 1. Introduction

La qualité globale de l'alimentation estimée par le score AHEI-2010, a été associée à la diminution de nombreuses maladies chroniques [179], dont la BPCO et les MCV [321]. C'est un score particulièrement pertinent, qui permet de mieux appréhender les effets synergiques des aliments et des nutriments sur les maladies en général, et sur l'asthme en particulier pour lequel les types d'alimentation spécifiquement en cause restent mal connus, notamment chez les femmes âgées. Comme détaillé dans l'introduction (pages 82-87), lorsque l'on s'intéresse à la relation entre alimentation et asthme, deux approches peuvent être choisies pour prendre en compte l'obésité dans cette association : une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité, et une seconde qui considère l'obésité comme un facteur de médiation entre l'alimentation et l'asthme. Une étude précédente a montré, chez des hommes et des femmes âgés en moyenne de 40 ans, qu'une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, était associée à de moindres symptômes d'asthme chez les fumeurs uniquement, et que cette association n'était pas médiée par l'IMC



[25]. A notre connaissance, rôle d'une alimentation saine sur ces différents phénotypes d'asthme chez les femmes âgées reste inconnu.

Ainsi dans le premier objectif spécifique, nous avons étudié, chez les femmes avec un asthme, l'association transversale entre une alimentation saine évaluée par l'AHEI-2010 et les profils de multimorbidités, profil incluant l'obésité. Notre hypothèse était qu'une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, est associée à moins de multimorbidités métaboliques chez les femmes avec un asthme.

*Les résultats de ce premier objectif ont été présentés sous la forme d'un e-poster au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) en Septembre 2020, d'une communication orale lors de l'Assemblée Générale du CESP en Novembre 2020 (en ligne : <https://www.youtube.com/watch?v=kQQ8IO08fXk&t=723s>), d'une brève scientifique sur le site de l'Université Paris-Saclay et d'un article publié dans le journal European Journal of Nutrition en 2022.*

Dans le second objectif spécifique, nous avons étudié l'association longitudinale entre une alimentation saine (AHEI-2010) et l'évolution des symptômes d'asthme (incidence et changement de symptômes) en prenant en compte le potentiel rôle médiateur de l'obésité. Nos hypothèses étaient qu'une alimentation saine (AHEI-2010) est associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme à une amélioration des symptômes d'asthme au cours du temps, à la fois par effet direct et un effet médié par l'IMC.

*Les résultats de ce deuxième objectif ont été présentés sous la forme d'un poster au congrès de l'ERS en Septembre 2022 à Barcelone, et font l'objet d'un article actuellement soumis.*

## 2. Résultats

### 2.1. Objectif 1a : Association entre l'AHEI-2010 et les profils de multimorbidité

#### **Caractéristiques des participantes**

Les caractéristiques des participantes sont présentées dans le Tableau 14 selon les tertiles du score AHEI-2010. Les femmes étaient en moyenne âgées de 63 ans. Les femmes appartenant au tertile 3 du score AHEI-2010 (tertile représentant l'alimentation la plus saine) étaient plus âgées que celles appartenant au tertile 1 (représentant l'alimentation la moins saine). Après ajustement sur l'âge, les femmes du tertile 3 consommaient moins de calories, pratiquaient plus d'activité physique, étaient moins souvent « fumeuses actuelles », avaient plus souvent eu des parents fermiers et étaient moins souvent en surpoids ou obèses, comparativement aux femmes appartenant au tertile 1.

Tableau 14 : Caractéristiques de la population selon les tertiles d'AHEI-2010 (n= 3 474)

	<b>AHEI-2010</b>				
	<b>Tertile 1</b>	<b>Tertile 2</b>	<b>Tertile 3</b>	<b>P de tend.</b>	<b>P de tend.#</b>
AHEI-2010, min-max	13,0-40,4	45,4-49,5	54,4-77,0		
AHEI-2010, m (et)	38,4 (4,3)	47,4 (2,0)	56,2 (4,4)		
<b>Item du score AHEI-2010, m (et)</b>					
Légumes, portion/j	5,7 (2,7)	6,7 (2,5)	7,3 (2,7)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fruits, portion/j	1,5 (0,9)	1,9 (1,0)	2,3 (1,1)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fibres des céréales, g/j	2,3 (2,5)	3,2 (3,2)	4,6 (3,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Boissons sucrées, portion/j	0,7 (0,7)	0,5 (0,6)	0,3 (0,5)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Noix et légumineuses, portion/j	0,6 (0,6)	0,8 (0,7)	1,0 (0,8)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Viandes rouges et charcuteries, portion/j	1,4 (0,6)	1,2 (0,6)	0,9 (0,5)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
EPA et DHA*, mg/j	40,7 (25,7)	44,4 (29,6)	51,0 (36,5)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Acides gras polyinsaturés, % d'énergie	5,2 (1,4)	6,0 (1,4)	6,7 (1,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Sodium, mg/j	2 901 (815)	2 778 (782)	2 540 (706)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Alcool, verre/j	2,0 (2,1)	1,4 (1,4)	1,1 (1,0)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Age (année), m (et)</b>	62,6 (5,9)	63,2 (6,1)	63,6 (6,0)	<b>0,0006</b>	
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 378 (554)	2 317 (547)	2 199 (490)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	57,7 (50,6)	60,8 (51,0)	62,1 (49,5)	0,11	<b>0,04</b>
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
Non-fumeuses	534 (45,4)	533 (46,1)	537 (47,0)		
Ex-fumeuses	471 (40,0)	498 (43,1)	508 (44,5)		
Fumeuses	79 (6,7)	61 (5,3)	47 (4,1)		
Données manquantes	93 (7,9)	63 (5,5)	50 (4,4)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>				0,32	0,35
< BAC	107 (9,1)	110 (9,5)	91 (8,0)		

BAC à BAC +2	541 (46,0)	560 (48,5)	558 (48,9)		
BAC +3 à BAC +4	261 (22,2)	226 (19,6)	224 (19,6)		
≥ BAC +5	223 (18,9)	230 (19,9)	239 (20,9)		
Données manquantes	45 (3,8)	29 (2,5)	30 (2,6)		
<b>Statut marital, n (%)</b>				<b>0,79</b>	<b>0,98</b>
Non	204 (17,3)	189 (16,4)	194 (17,0)		
Oui	926 (78,7)	926 (80,2)	905 (79,2)		
Données manquantes	47 (4,0)	40 (3,4)	43 (3,8)		
<b>Parents fermiers, n (%)</b>				<b>0,03</b>	<b>0,02</b>
Non	1 062 (90,2)	1 020 (88,3)	1 001 (87,7)		
Oui	80 (6,8)	106 (9,2)	110 (9,6)		
Données manquantes	35 (3,0)	29 (2,5)	31 (2,7)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				<b>0,003</b>	<b>0,0005</b>
< 20	121 (10,3)	108 (9,4)	130 (11,4)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	593 (50,4)	620 (53,7)	638 (55,9)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	323 (27,4)	313 (27,1)	292 (25,6)		
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	140 (11,9)	114 (9,9)	82 (7,2)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	<b>24,7 (4,5)</b>	<b>24,6 (4,3)</b>	<b>24,1 (3,9)</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,0002</b>

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type).

P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes tertiles.

# Modèles ajustés sur l'âge.

\*EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque, famille des acides gras oméga 3.

### **Associations entre le score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité**

Après ajustement sur l'âge (Tableau 15), les femmes ayant un score AHEI-2010 plus élevé avaient un risque plus faible d'appartenir au profil « métabolique » par rapport au profil « peu de multimorbidités » : les OR (95 % IC) étaient de 0,94 (0,76-1,17) pour le tertile 2 et de 0,75 (0,60-0,93) pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 (p de tendance=0,01). Les résultats étaient similaires après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Lorsque les analyses étaient en plus ajustées sur la consommation énergétique totale, l'association inverse entre le score AHEI-2010 et le profil « métabolique » persistait. En revanche, le score AHEI-2010 n'était pas associé au profil « allergique ».

Concernant le profil métabolique, le terme d'interaction entre le score AHEI-2010 et le statut tabagique n'était pas statistiquement significatif (p=0,23). Après stratification selon le statut tabagique (Figure 20), le sens des associations était le même, avec un OR significatif chez les non-fumeuses uniquement : les OR (IC 95%) étaient de 0,69 (0,49-0,96) pour le tertile 3 chez les non-fumeuses (p de tendance=0,03), et 0,92 (0,66-1,27) chez les fumeuses (p de tendance=0,61).

Concernant le profil allergique, le terme d'interaction entre le score AHEI-2010 et le statut tabagique n'était pas statistiquement significatif (p=0,29). Les associations étaient similaires chez les non-fumeuses et chez les fumeuses.

Tableau 15 : Association entre les tertiles du score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité (n=3 474)

	<i>Profil « peu de multimorbidités »</i>		<i>Profil « allergique »</i>			<i>Profil « métabolique »</i>		
	<i>n</i>	<i>AHEI-2010, m (et)</i>	<i>n</i>	<i>AHEI-2010, m (et)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>n</i>	<i>AHEI-2010, m (et)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<b>Modèle 1 ajusté sur l'âge</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	510	38,7 (4,1)	391	38,1 (4,5)	1,00 (réf)	276	38,1 (4,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	508	47,3 (2,0)	380	47,5 (2,1)	0,97 (0,80-1,17)	267	47,3 (2,0)	0,94 (0,76-1,17)
Tertile 3	532	56,4 (4,4)	376	56,2 (4,3)	0,91 (0,75-1,10)	234	55,5 (4,2)	<b>0,75 (0,60-0,93)</b>
P de tend					0,32			<b>0,01</b>
<b>Modèle 2 multivarié*</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	510	38,7 (4,1)	391	38,1 (4,5)	1,00 (réf)	276	38,1 (4,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	508	47,3 (2,0)	380	47,5 (2,1)	0,96 (0,79-1,18)	267	47,3 (2,0)	0,90 (0,71-1,14)
Tertile 3	532	56,4 (4,4)	376	56,2 (4,3)	0,92 (0,75-1,13)	234	55,5 (4,2)	<b>0,77 (0,60-0,97)</b>
P de tend					0,41			<b>0,03</b>
<b>Modèle 3#</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	510	38,7 (4,1)	391	38,1 (4,5)	1,00 (réf)	276	38,1 (4,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	508	47,3 (2,0)	380	47,5 (2,1)	0,99 (0,81-1,20)	267	47,3 (2,0)	0,96 (0,77-1,21)
Tertile 3	532	56,4 (4,4)	376	56,2 (4,3)	0,96 (0,79-1,17)	234	55,5 (4,2)	<b>0,80 (0,63-1,00)</b>
P de tend					0,64			<b>0,05</b>

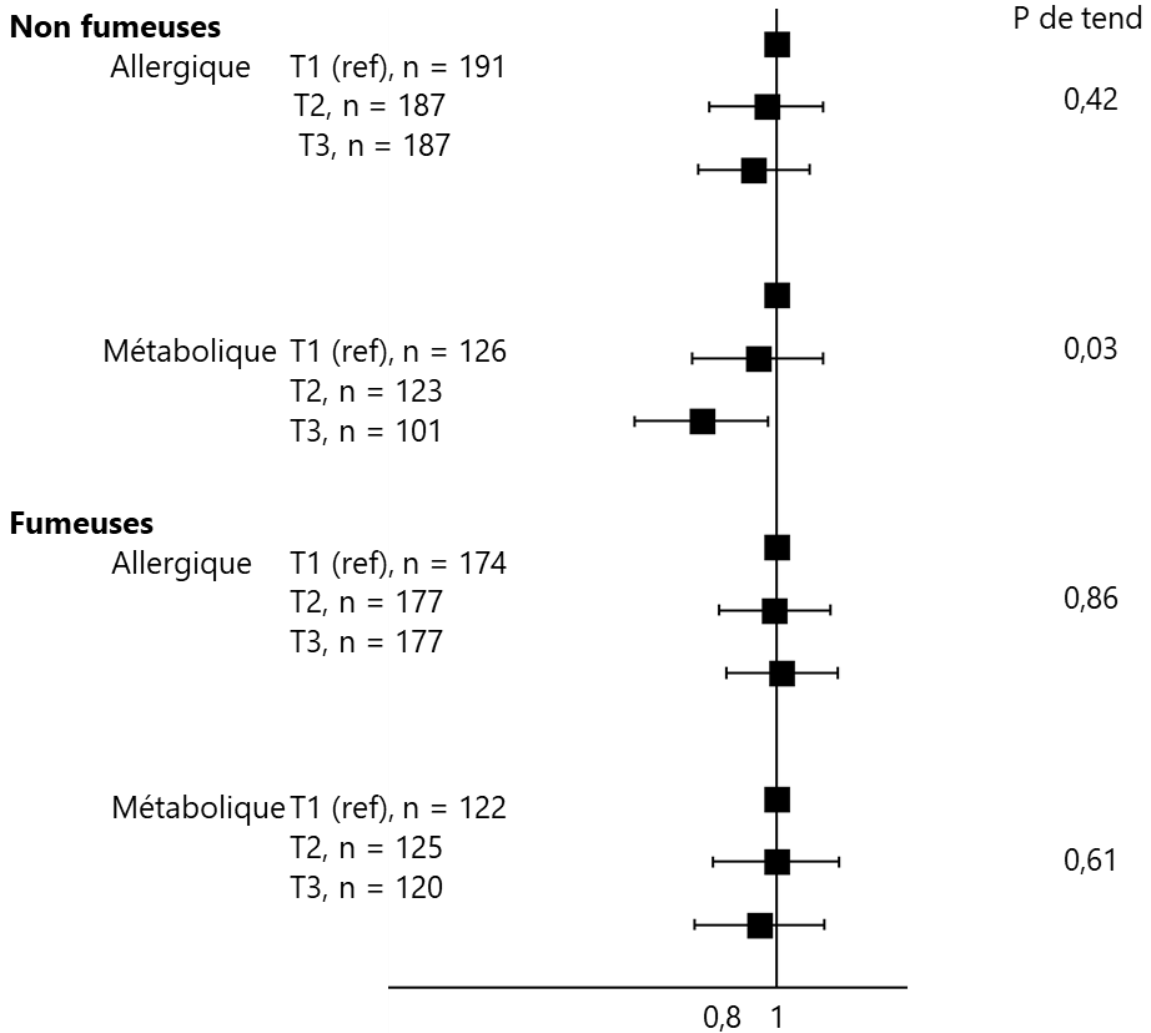
P de tendance calculé en utilisant les valeurs médianes des tertiles.

\* Modèle 2 : ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et avoir eu des parents fermiers.

# Modèle 3 : modèle 2 + ajustement sur la consommation énergétique totale.

Figure 20 : Associations entre les tertiles du score AHEI-2010 et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique

**Interaction entre AHEI-2010 et le statut tabagique**  
**(p=0,29 pour le profil allergique, et 0,23 pour le profil métabolique)**



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital et avoir eu des parents fermiers. Le premier tertile (T1) sert de référence.

## 2.2. Objectif 1b : Association entre le score AHEI-2010 et l'évolution du score de symptômes d'asthme et médiation par l'IMC

### **Caractéristiques des participantes**

Les caractéristiques des participantes (n=8 621) sont présentées dans le Tableau 16 selon les quintiles du score AHEI-2010. Les femmes appartenant au quintile le plus élevé du score AHEI-2010 (quintile 5, alimentation la plus saine) étaient plus âgées que celles appartenant au quintile le plus bas (quintile 1, alimentation la moins saine). Après ajustement sur l'âge, les femmes appartenant au quintile 5 consommaient moins de calories, pratiquaient plus d'activité physique, étaient moins souvent fumeuses actuelles, avaient plus souvent eu des parents fermiers et étaient moins souvent en surpoids ou obèses, par rapport aux femmes appartenant au quintile 1.



Tableau 16 : Caractéristiques de la population selon les quintiles du score AHEI-2010 (n= 8 621)

	<b>Quintile 1</b>	<b>Quintile 2</b>	<b>Quintile 3</b>	<b>Quintile 4</b>	<b>Quintile 5</b>	<b>P de tend</b>	<b>P de tend#</b>
<b>Age (année), m (et)</b>	61,9 (5,4)	62,1 (5,6)	62,4 (5,5)	62,6 (5,7)	62,3 (5,4)	<b>0,0003</b>	
<b>Consommation totale de calories (kcal/j), m (et)</b>	2 393 (541)	2 350 (535)	2 286 (519)	2 204 (481)	2 171 (458)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	60,6 (52,2)	60,7 (47,6)	64,1 (52,5)	62,0 (49,1)	65,1 (49,6)	<b>0,02</b>	<b>0,008</b>
<b>Statut tabagique, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Non-fumeuses	838 (51,5)	925 (54,2)	857 (49,6)	916 (53,1)	960 (52,4)		
Ex-fumeuses	631 (38,8)	643 (37,7)	758 (43,9)	731 (42,4)	773 (42,2)		
Fumeuses	159 (9,7)	139 (8,1)	112 (6,5)	79 (4,5)	100 (5,4)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>						0,32	0,08
< BAC	150 (9,2)	143 (8,4)	146 (8,5)	150 (8,7)	128 (7,0)		
BAC à BAC +2	791 (48,6)	836 (49,0)	863 (50,0)	876 (50,8)	951 (51,9)		
BAC +3 à BAC +4	326 (20,0)	337 (19,7)	345 (20,0)	340 (19,7)	367 (20,0)		
≥ BAC +5	311 (19,1)	352 (20,6)	314 (18,2)	320 (18,5)	334 (18,2)		
Données manquantes	50 (3,1)	39 (2,3)	59 (3,3)	40 (2,3)	53 (2,9)		
<b>Statut marital, n (%)</b>						0,11	0,52
Non	439 (26,9)	422 (24,7)	426 (24,7)	406 (23,5)	486 (26,5)		
Oui	1 188 (73,0)	1 285 (75,3)	1 301 (75,3)	1 320 (76,5)	1 347 (73,5)		
Données manquantes	1 (0,1)						
<b>Parents fermiers, n (%)</b>						<b>0,03</b>	<b>0,01</b>
Non	1 435 (88,1)	1 485 (87,0)	1 477 (85,5)	1 478 (85,6)	1 566 (85,4)		
Oui	146 (9,0)	188 (11,0)	207 (12,0)	206 (12,0)	231 (12,6)		
Données manquantes	47 (2,9)	34 (2,0)	43 (2,5)	42 (2,4)	36 (2,0)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>						<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< 20	228 (14,0)	250 (14,7)	255 (14,8)	275 (15,9)	306 (16,7)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	862 (53,0)	913 (53,5)	955 (55,3)	957 (55,5)	1 054 (57,5)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	414 (25,4)	639 (25,7)	417 (24,2)	393 (22,8)	400 (21,8)		
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	124 (7,6)	105 (6,2)	100 (5,8)	101 (5,9)	73 (4,0)		

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	23,9 (4,0)	23,8 (4,0)	23,7 (4,1)	23,5 (3,9)	23,1 (3,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
---------------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------------	-------------------

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type). P de tendance calculé en utilisant les valeurs médianes des quintiles.

# Modèles ajustés sur l'âge.

## **Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme**

Parmi les 5 700 femmes sans symptôme d'asthme en 2011, 9,7% des femmes ont déclaré des symptômes en 2018. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (Tableau 17), nous avons observé un effet indirect médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation saine sur l'incidence des symptômes d'asthme : OR (IC 95%) pour une augmentation de 10 unités du score AHEI-2010 = 0,98 (0,94-1,00), avec une relation dose-réponse (OR (IC 95%) = 0,99 (0,98-0,99) pour le quintile 2, 0,97 (0,96-0,98) pour le quintile 3, 0,96 (0,94-0,98) pour le quintile 4 et 0,95 (0,92-0,97) pour le quintile 5, comparativement au quintile 1). La proportion de l'association entre une alimentation saine et l'incidence des symptômes d'asthme médiée par l'IMC représentait 35% de l'effet total. Bien que les ORs soient inférieurs à 1, les effets directs et totaux d'une alimentation saine sur l'incidence des symptômes d'asthme n'étaient pas statistiquement significatifs. Lorsque les modèles étaient ajustés en plus sur la consommation énergétique totale (Tableau 18), étaient conduites avec les valeurs de l'IMC de 2005 (Tableau 19), ou excluaient les femmes atteintes de cancers ou de MCV à l'inclusion (Tableau 20), des résultats similaires étaient mis évidence, mais avec un pourcentage de médiation un peu plus faible (entre 17 et 25%).

Tableau 17 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=5 700)

AHEI-2010	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,93 (0,82-1,05)	0,95 (0,84-1,06)	<b>0,98 (0,94-1,00)</b>	35%
Quintile 1	152/900	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
Quintile 2	167/1 011	0,99 (0,77-1,25)	1,00 (0,78-1,26)	<b>0,99 (0,98-0,99)</b>	
Quintile 3	156/1 036	0,89 (0,68-1,13)	0,92 (0,70-1,16)	<b>0,97 (0,96-0,98)</b>	
Quintile 4	149/1 051	0,83 (0,63-1,05)	0,87 (0,66-1,10)	<b>0,96 (0,94-0,98)</b>	
Quintile 5	168/1 151	0,87 (0,66-1,10)	0,92 (0,71-1,15)	<b>0,95 (0,92-0,97)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'un quintile d'AHEI-2010 ou de dix unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap.

L'effet total représente l'effet de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet « passant » par le médiateur (IMC) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur.

Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir eu des parents fermiers.

Tableau 18 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700)

AHEI-2010	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,94 (0,83-1,06)	0,95 (0,84-1,08)	0,98 (0,95-1,01)	17%
Quintile 1	152/900	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
Quintile 2	167/1 011	0,87 (0,64-1,18)	0,88 (0,64-1,19)	<b>0,99 (0,98-1,00)</b>	
Quintile 3	156/1 036	<b>0,75 (0,54-0,99)</b>	0,76 (0,55-1,01)	<b>0,98 (0,96-0,99)</b>	
Quintile 4	149/1 051	0,81 (0,58-1,10)	0,84 (0,60-1,14)	<b>0,97 (0,95-0,99)</b>	
Quintile 5	168/1 151	0,85 (0,64-1,13)	0,88 (0,66-1,16)	<b>0,96 (0,94-0,98)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'un quintile d'AHEI-2010 ou de dix unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet « passant » par le médiateur (IMC) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir eu des parents fermiers et la consommation énergétique totale.

Tableau 19 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700)

AHEI-2010	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,92 (0,83-1,04)	0,94 (0,84-1,05)	0,98 (0,95-1,01)	25%
Quintile 1	152/900	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
Quintile 2	167/1 011	0,87 (0,64-1,14)	0,88 (0,65-1,16)	<b>0,99 (0,98-1,00)</b>	
Quintile 3	156/1 036	0,74 (0,55-1,01)	0,75 (0,56-1,01)	<b>0,98 (0,97-0,99)</b>	
Quintile 4	149/1 051	0,79 (0,59-1,03)	0,81 (0,61-1,06)	<b>0,97 (0,95-0,99)</b>	
Quintile 5	168/1 151	0,84 (0,63-1,09)	0,87 (0,66-1,13)	<b>0,96 (0,94-0,98)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'un quintile d'AHEI-2010 ou de dix unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet « passant » par le médiateur (IMC) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir eu des parents fermiers.

Tableau 20 : Association entre le score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec un cancer ou une MCV en 1993 (n=4868)

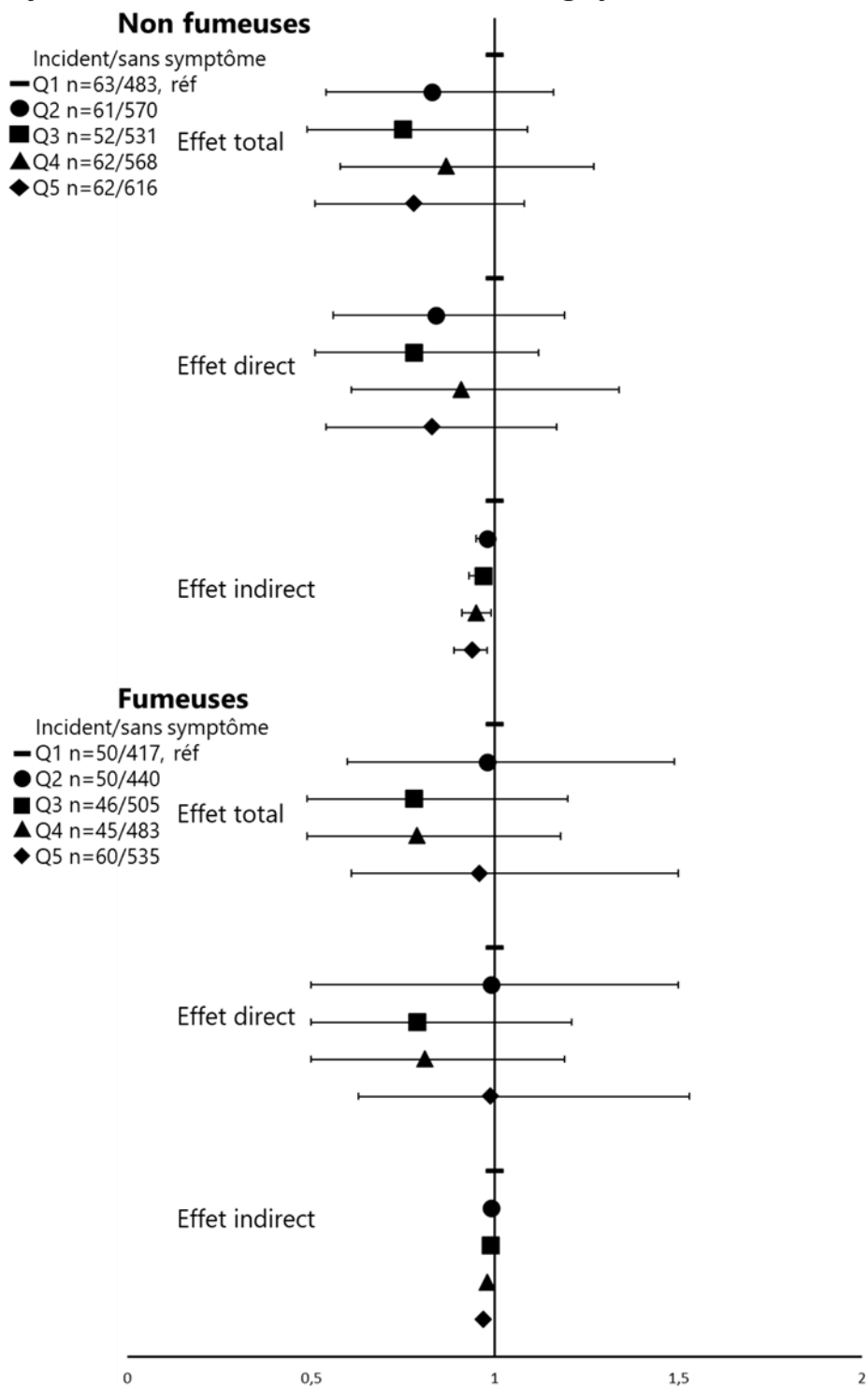
AHEI-2010	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	428/ 4 440	0,94 (0,83-1,05)	0,95 (0,84-1,07)	0,98 (0,94-1,02)	17%
Quintile 1	86/792	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
Quintile 2	85/870	0,88 (0,64-1,19)	0,89 (0,64-1,21)	<b>0,99 (0,98-1,00)</b>	
Quintile 3	82/879	0,84 (0,60-1,18)	0,85 (0,61-1,20)	<b>0,98 (0,97-0,99)</b>	
Quintile 4	81/918	0,79 (0,57-1,07)	0,81 (0,59-1,10)	<b>0,98 (0,96-0,99)</b>	
Quintile 5	94/981	0,87 (0,63-1,20)	0,90 (0,65-1,25)	<b>0,97 (0,95-0,99)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 quintile d'AHEI-2010 ou de 10 unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet « passant » par le médiateur (IMC) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir eu des parents fermiers.

Concernant les analyses stratifiées selon le statut tabagique (Figure 21), des associations similaires étaient rapportées à la fois chez les femmes non-fumeuses et chez les fumeuses (p pour l'interaction=0,84). Les OR des effets indirects étaient de 0,94 (0,89-0,98) chez les non-fumeuses et 0,97 (0,94-0,99) chez les fumeuses.

Figure 21 : Association entre les quintiles du score AHEI-2010 et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiée selon le statut tabagique

**p interaction AHEI-2010 et statut tabagique = 0,84**



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital et avoir eu des parents fermiers. Le premier quintile (Q1) sert de référence.

## **Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme**

Parmi les 2 921 femmes ayant déclaré au moins un symptôme d'asthme en 2011, 8% d'entre elles ont rapporté une aggravation de ces symptômes et 67% une amélioration. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (Tableau 21), nous avons observé un effet indirect positif médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme, représentant 10% de l'effet total. Bien que l'OR soit supérieur à 1, les effets directs et totaux d'une alimentation saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme n'étaient pas statistiquement significatifs. L'ajustement supplémentaire sur le score de symptôme d'asthme en 2011 montrait des résultats similaires (OR (95 IC%) = 1,12 (0,94-1,32) pour l'effet total, 1,11 (0,93-1,31) pour l'effet direct et 1,02 (1,01-1,04) pour l'effet indirect). En revanche, aucune association n'a été observée entre le score AHEI-2010 et l'aggravation des symptômes d'asthme.

Pour l'amélioration des symptômes d'asthme, lorsque nous ajustions, en plus, sur la consommation énergétique totale (Tableau 22), la prise en compte de l'IMC en 2005 (Tableau 23) ou l'exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (Tableau 24) ont conduit à des résultats similaires. Pour l'aggravation des symptômes d'asthme, les OR étaient similaires mais les pourcentages de médiation différaient légèrement.

Tableau 21 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=2 921)

AHEI-2010	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes ≥1 en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,15 (0,95-1,36)	1,14 (0,95-1,34)	1,01 (0,95-1,06)	7%
≤ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
> médiane	114/341	1,04 (0,78-1,39)	1,02 (0,76-1,36)	1,01 (0,99-1,04)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1 950/730	1,05 (0,94-1,18)	1,04 (0,94-1,15)	1,01 (0,98-1,05)	20%
≤ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
> médiane	972/341	1,12 (0,94-1,34)	1,10 (0,93-1,31)	<b>1,02 (1,00-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 catégorie d'AHEI-2010 ou de 10 unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 22 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921)

AHEI-2010	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes ≥1 en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,14 (0,95-1,35)	1,13 (0,94-1,34)	1,01 (0,95-1,07)	7%
≤ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
> médiane	114/341	1,03 (0,76-1,32)	1,02 (0,75-1,31)	1,01 (0,99-1,03)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	1,06 (0,95-1,18)	1,05 (0,95-1,16)	1,01 (0,97-1,04)	17%
≤ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
> médiane	972/341	1,13 (0,95-1,33)	1,12 (0,94-1,32)	<b>1,01 (1,00-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 catégorie d'AHEI-2010 ou de 10 unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur.

Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers et la consommation énergétique totale.



Tableau 23 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921)

AHEI-2010	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,35 (0,95-1,37)	1,13 (0,94-1,34)	1,01 (0,95-1,06)	13%
$\leq$ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	114/341	1,03 (0,76-1,36)	1,02 (0,74-1,34)	1,01 (0,99-1,03)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	1,05 (0,94-1,17)	1,04 (0,94-1,15)	1,01 (0,97-1,04)	20%
$\leq$ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	972/341	1,11 (0,93-1,31)	1,10 (0,92-1,30)	<b>1,01 (1,00-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 catégorie d'AHEI-2010 ou de 10 unités d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur

Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 24 : Association entre le score AHEI-2010 et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec un cancer ou une MCV en 1993 (n=2272)

AHEI-2010	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu		1,16 (0,90-1,43)	1,15 (0,91-1,43)	1,01 (0,95-1,08)	6%
$\leq$ médiane	89/296	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	84/257	1,14 (0,80-1,55)	1,13 (0,78-1,54)	1,01 (0,99-1,03)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu		1,03 (0,92-1,16)	1,02 (0,91-1,15)	1,01 (0,97-1,05)	33%
$\leq$ médiane	779/296	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	767/257	1,11 (0,92-1,34)	1,10 (0,90-1,32)	<b>1,01 (1,00-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 catégorie d'AHEI-2010 ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Après stratification selon le statut tabagique (Figure 22), aucune association n'a été observée entre le score AHEI-2010 et l'aggravation des symptômes d'asthme aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses ( $p$  interaction=0,84).

Pour l'amélioration des symptômes d'asthme, l'effet indirect positif médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme persistait aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses ( $p$  interaction=0,58).

Figure 22 : Association entre le score AHEI-2010 (selon la médiane) et le changement de symptômes d'asthme stratifiée selon le statut tabagique

**AGGRAVATION**

p interaction AHEI-2010 et statut tabagique = 0,84

**NON FUMEUSES**

- < médiane n=61/182
- ≥ médiane n=57/159

**FUMEUSES**

- < médiane n=66/207
- ≥ médiane n=57/182

**AMELIORATION**

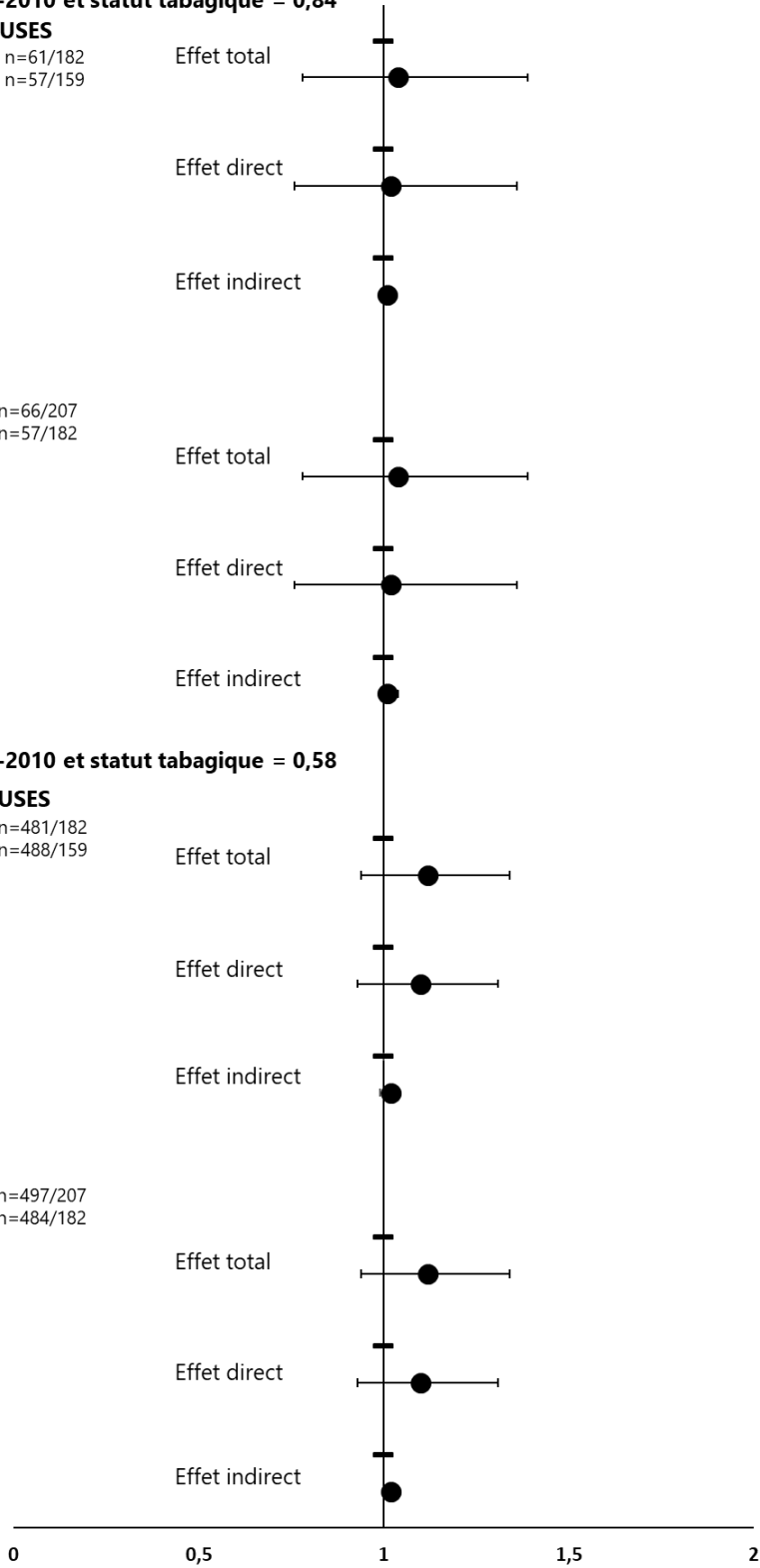
p interaction AHEI-2010 et statut tabagique = 0,58

**NON FUMEUSES**

- < médiane n=481/182
- ≥ médiane n=488/159

**FUMEUSES**

- < médiane n=497/207
- ≥ médiane n=484/182



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital et avoir eu des parents fermiers.

### 3. Résumé des résultats

#### 3.1. AHEI-2010 et profils de multimorbidité

Dans une analyse transversale incluant 3 474 femmes avec un asthme, nous avons montré qu'une alimentation saine, estimée par l'AHEI-2010, était associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités métaboliques. L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale conduisait à des résultats similaires. Aucune association n'a été observée entre le score AHEI-2010 et le profil de multimorbidité « allergie ».

Même si l'interaction entre score AHEI-2010 et tabagisme n'était pas statistiquement significative, l'association entre le score AHEI-2010 et l'appartenance à un profil métabolique était plus marquée chez les non-fumeuses que chez les fumeuses.

#### 3.2. AHEI-2010 et incidence des symptômes d'asthme

Nous avons montré, chez 5700 femmes sans symptôme en 2011, qu'une alimentation saine était associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, et que cette association était médiée à 40% par l'IMC. L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale, la prise en compte de l'IMC déclaré en 2005 comme médiateur, et l'exclusion des femmes avec un cancer ou des MCV à l'inclusion conduisaient à des résultats similaires. Les analyses stratifiées sur le tabagisme donnaient des résultats similaires.

#### 3.3. AHEI-2010 et changement des symptômes d'asthme

Chez 2921 femmes avec des symptômes en 2011, nous avons montré qu'une alimentation plus saine était associée de manière directe à une amélioration des symptômes d'asthme, et que cette association était médiée à 10% par l'IMC. L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale, la prise en compte de l'IMC déclaré en 2005 comme médiateur, et l'exclusion des femmes avec un

cancer ou des MCV à l'inclusion conduisaient à des résultats similaires.

Les analyses stratifiées sur le tabagisme ont montré des associations similaires. Concernant l'aggravation des symptômes d'asthme, aucune association statistiquement significative n'a été observée en lien avec une alimentation saine.

## II. SCORES ALIMENTAIRES PDI ET ASTHME

### 1. Introduction

Le terme « régime alimentaire à base de plantes » (en anglais « plant-based diet »), regroupe un large éventail de typologies alimentaires (appelées par la suite « régimes » par analogie avec la terminologie anglo-saxonne de « diet ») qui correspondent à une consommation modérée de produits à base de protéines animales et à une consommation élevée de produits à base de protéines végétales [190, 191]. Ces régimes sont de plus en plus populaires, à la fois pour des raisons de santé mais aussi environnementales [408]. Il a été montré qu'un régime à base de protéines végétales qui privilégie des aliments « sains » (tels que les céréales complètes, les légumineuses, les fruits et les légumes) par rapport à des protéines végétales « moins saines » (telles que les produits céréaliers raffinés, pain, pâtes et riz blancs), évalué par le « healthful Plant-based Diet Index » (hPDI), était associé à un risque plus faible de maladies chroniques, dont le diabète et les MCV [192, 193]. A l'inverse, un régime à base de protéines végétales qui privilégie des protéines végétales moins saines par rapport à des protéines végétales plus saines, tel qu'évalué par le score « unhealthy Plant-based Diet Index » (uPDI), était associé à un risque plus élevé de maladies chroniques [192, 193]. Il semble donc important de distinguer les protéines végétales selon leur qualité nutritionnelle. Malgré un effet potentiellement protecteur des protéines végétales saines tels que les céréales complètes, légumineuses, fruits et légumes [13] et un effet délétère des protéines animales telles que les charcuteries [26] sur le risque d'asthme, on ignore si la consommation globale de protéines végétales est bénéfique. De plus, ces associations pourraient être influencées par l'obésité.

Ainsi dans le premier objectif spécifique, nous avons étudié, chez les femmes avec un asthme, l'association entre un régime pro-végétal sain (évalué par le hPDI) et un régime pro-végétal moins sain (évalué par le uPDI) et les profils de multimorbidités. Nos hypothèses étaient qu'une alimentation pro-végétale saine serait associée à un

moins risque d'appartenir au profil de multimorbidité « métabolique » alors qu'une alimentation moins saine serait associée à un risque plus élevé d'appartenir à ce profil.

Dans le second objectif spécifique, nous avons étudié l'impact d'un régime pro-végétal sain (évalué par le hPDI) et un régime pro-végétal moins sain (évalué par le uPDI) sur l'évolution des symptômes d'asthme (incidence et évolution des symptômes), en considérant l'IMC comme un médiateur potentiel. Nos hypothèses étaient qu'une alimentation pro-végétale saine (hPDI) était associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme, à une amélioration des symptômes d'asthme au cours du temps, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC. A l'inverse, une alimentation pro-végétale moins saine (uPDI) serait associée à une incidence de symptômes d'asthme plus élevée, à la fois par un effet direct et un effet médié par l'IMC ; et chez les femmes avec un asthme, à une aggravation des symptômes au cours du temps, à la fois par effet direct et un effet médié par l'IMC.

*Les résultats de ce deuxième objectif font en partie l'objet d'un article publié dans Nutrients en 2023 et d'une brève scientifique sur le site de l'Université Paris-Saclay.*

## 2. Résultats

### 2.1. Objectifs 2a : Association entre les scores PDI et les profils de multimorbidité

#### **Caractéristiques des participants**

Après ajustement sur l'âge, les femmes appartenant au tertile 3 du score hPDI (score élevé d'alimentation pro-végétale saine) consommaient moins d'énergie (2 082 kcal/j vs. 2 532 kcal/j), étaient plus souvent ex-fumeuses (45% vs. 39%), et étaient moins souvent obèses (6,6% vs. 13,3 %), comparativement aux femmes appartenant au tertile 1 (score bas d'alimentation pro-végétale saine) (Tableau 25).

Après ajustement sur l'âge, les femmes appartenant au tertile 3 du score uPDI (score élevé d'alimentation pro-végétale moins saine) consommaient également moins d'énergie (2 072 kcal/j vs. 2 526 kcal/j), étaient moins souvent ex-fumeuses (40% vs. 46%) et moins souvent en surpoids ou obèses, comparativement aux femmes appartenant au tertile 1 (score bas d'alimentation pro-végétale moins saine) (Tableau 26).



Tableau 25 : Caractéristiques de la population selon les tertiles du score hPDI (n= 3 474).

	<b>hPDI Tertile 1</b>	<b>hPDI Tertile 2</b>	<b>hPDI Tertile 3</b>	<b>P de tend</b>	<b>P de tend#</b>
hPDI, min-max	36,5-53,0	53,5-58,5	59,0-75,5		
uPDI, m (et)	53,3 (5,9)	51,4 (6,0)	49,7 (5,8)		
<b>Age (année), m (et)</b>	62,3 (5,8)	63,6 (6,1)	63,7 (6,0)	<b>&lt;0,0001</b>	
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 532 (533)	2 252 (508)	2 082 (463)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	59,7 (50,7)	60,7 (51,5)	60,1 (48,7)	0,90	0,76
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				<b>0,05</b>	<b>0,005</b>
Non-fumeuses	600 (49,1)	544 (45,3)	460 (43,8)		
Ex-fumeuses	481 (39,4)	520 (43,3)	476 (45,3)		
Fumeuses	63 (5,2)	71 (5,9)	53 (5,0)		
Données manquantes	77 (6,3)	67 (5,6)	62 (5,9)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>				0,30	0,14
< BAC	117 (9,6)	102 (8,5)	89 (8,5)		
BAC à BAC +2	584 (47,8)	592 (49,3)	483 (46,0)		
BAC +3 à BAC +4	267 (21,9)	227 (18,9)	217 (20,7)		
≥ BAC +5	217 (17,8)	241 (20,1)	234 (22,3)		
Données manquante	36 (3,0)	40 (3,3)	28 (2,7)		
<b>Statut marital, n (%)</b>				0,12	0,09
Non	195 (16,0)	196 (16,3)	196 (18,7)		
Oui	985 (80,7)	969 (80,6)	803 (76,4)		
Données manquantes	41 (3,4)	37 (3,1)	52 (5,0)		
<b>Parents fermiers, n (%)</b>				0,84	0,47
Non	1 080 (88,5)	1 069 (88,9)	934 (88,9)		
Oui	107 (8,8)	104 (8,7)	85 (8,1)		
Données manquantes	34 (2,8)	29 (2,4)	32 (3,0)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

< 20	101 (8,3)	108 (9,0)	150 (14,3)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	651 (53,3)	645 (53,7)	555 (52,8)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	306 (25,1)	345 (28,7)	277 (26,4)		
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	163 (13,3)	104 (8,7)	69 (6,6)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	24,9 (4,7)	24,6 (4,0)	23,9 (3,9)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0.0002</b>

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (ET). P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes tertiles.# Modèles ajustés sur l'âge.

Tableau 26 : Caractéristiques de la population selon les tertiles du score uPDI (n= 3 474)

	<b>uPDI Tertile 1</b>	<b>uPDI Tertile 2</b>	<b>uPDI Tertile 3</b>	<b>P de tend</b>	<b>P de tend#</b>
uPDI, min-max	31,0-49,0	49,5-54,5	55,0-72,0		
hPDI, m (et)	57,3 (5,7)	55,4 (5,9)	53,7 (5,8)		
<b>Age (année), m (et)</b>	62,9 (5,7)	63,0 (6,0)	63,7 (6,4)	<b>0,003</b>	
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 526 (538)	2 262 (505)	2 072 (456)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/semaine, m (et)</b>	62,3 (50,5)	59,5 (49,4)	58,4 (51,4)	0,18	0,07
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
Non-fumeuses	525 (43,0)	567 (47,5)	512 (48,3)		
Ex-fumeuses	557 (45,6)	496 (41,6)	424 (40,0)		
Fumeuses	63 (5,2)	73 (6,1)	51 (4,8)		
Données manquantes	73 (6,0)	126 (10,6)	160 (6,9)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>				<b>0,02</b>	0,15
< BAC	96 (7,9)	99 (8,3)	113 (10,7)		
BAC à BAC +2	567 (46,4)	566 (47,4)	526 (49,6)		
BAC +3 à BAC +4	277 (22,7)	228 (19,1)	206 (19,4)		
≥ BAC +5	252 (20,6)	256 (21,5)	184 (17,4)		
Données manquante	29 (2,4)	44 (3,7)	31 (2,9)		
<b>Statut marital, n (%)</b>				0,20	0,43
Non	220 (18,0)	183 (15,3)	184 (17,4)		
Oui	959 (78,5)	964 (80,8)	834 (78,7)		
Données manquantes	42 (3,4)	46 (3,9)	42 (4,0)		
<b>Parents fermiers, n (%)</b>				0,18	0,63
Non	1 088 (89,1)	1 045 (87,6)	950 (89,6)		
Oui	94 (7,7)	116 (9,7)	86 (8,1)		
Données manquantes	39 (3,2)	32 (2,7)	24 (2,3)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

< 20	73 (6,0)	126 (10,6)	160 (15,1)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	620 (50,8)	647 (54,2)	584 (55,1)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	369 (30,2)	311 (26,1)	248 (23,4)		
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	159 (13,0)	109 (9,1)	68 (6,4)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	25,3 (4,5)	24,3 (4,1)	24,7 (4,0)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (ET). P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes tertiles.# Modèles ajustés sur l'âge.

### **Association entre le score hPDI et les profils de multimorbidité**

Après ajustement sur l'âge (Tableau 27), les femmes avec le niveau le plus élevé d'alimentation pro-végétale saine avaient un risque plus faible d'appartenir au profil « métabolique », comparativement au profil « peu de multimorbidités » : les OR (95 % IC) étaient de 0,70 (0,56-0,87) pour le tertile 2 et de 0,59 (0,47-0,74) pour le tertile 3 (p de tendance  $p \leq 0,0001$ ). Les résultats étaient similaires après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Lorsque le modèle, était en plus ajusté sur la consommation énergétique totale, l'association entre le score hPDI et le profil « métabolique » persistait (modèle 3).

Dans une moindre mesure, après ajustement sur l'âge, les femmes avec le niveau le plus élevé d'alimentation pro-végétale saine avaient également un risque plus faible d'appartenir au profil « allergique », comparativement au profil « peu de multimorbidités » : les OR (95 % IC) étaient de 0,98 (0,81-1,18) pour le tertile 2 et de 0,82 (0,68-0,99) pour le tertile 3 (p de tendance  $p = 0,05$ ). Les associations devenaient moins marquées après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (modèle 2, p de tendance = 0,08), et disparaissaient complètement après prise en compte de la consommation énergétique totale (modèle 3, p de tendance = 0,42). Pour le profil « métabolique », après stratification selon le statut tabagique (Figure 23), les associations persistaient chez les non-fumeuses et les fumeuses : les OR (IC 95%) étaient de 0,56 (0,39-0,81) pour le tertile 3 chez les non-fumeuses et 0,68 (0,49-0,95) chez les fumeuses, et l'interaction entre le score hPDI et le statut tabagique n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,55$ ). Pour le profil « allergique », l'interaction entre le score hPDI et le statut tabagique n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,58$ ), mais les femmes avec le score le plus élevé d'alimentation pro-végétale saine avaient un risque plus faible d'appartenir au profil « allergique », comparativement au profil « peu de multimorbidités », l'association étant plus nette chez les fumeuses : les OR (IC 95%) étaient de 0,87 (0,65-1,32) pour le tertile 3 chez les non-fumeuses (p de tendance = 0,37), et 0,78 (0,58-1,05) chez les fumeuses (p de tendance = 0,10).

Tableau 27 : Association entre le score hPDI et les profils de multimorbidité (n=3 474)

	<i>Profil « peu de multimorbidités »</i>		<i>Profil « allergique »</i>			<i>Profil « métabolique »</i>		
	<i>n</i>	<i>hPDI, m (et)</i>	<i>n</i>	<i>hPDI, m (et)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>n</i>	<i>hPDI, m (et)</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<b>Modèle 1 ajusté sur l'âge</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	525	49,5 (2,9)	403	49,1 (3,2)	1,00 (réf)	293	49,0 (3,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	514	55,9 (1,6)	408	55,8 (1,5)	0,98 (0,81-1,18)	280	56,0 (1,5)	<b>0,70 (0,56-0,87)</b>
Tertile 3	511	62,7 (3,1)	336	62,3 (3,0)	<b>0,82 (0,68-0,99)</b>	204	62,3 (3,1)	<b>0,59 (0,47-0,74)</b>
P de tend					<b>0,05</b>			<b>&lt;0,0001</b>
<b>Modèle 2 multivarié*</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	525	49,5 (2,9)	403	49,1 (3,2)	1,00 (réf)	293	49,0 (3,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	514	55,9 (1,6)	408	55,8 (1,5)	1,03 (0,84-1,25)	280	56,0 (1,5)	<b>0,87 (0,70-1,10)</b>
Tertile 3	511	62,7 (3,1)	336	62,3 (3,0)	0,83 (0,68-1,02)	204	62,3 (3,1)	<b>0,63 (0,49-0,80)</b>
P de tend					0,08			<b>0,0002</b>
<b>Modèle 3#</b>								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	525	49,5 (2,9)	403	49,1 (3,2)	1,00 (réf)	293	49,0 (3,3)	1,00 (réf)
Tertile 2	514	55,9 (1,6)	408	55,8 (1,5)	1,09 (0,89-1,34)	280	56,0 (1,5)	0,89 (0,71-1,13)
Tertile 3	511	62,7 (3,1)	336	62,3 (3,0)	0,91 (0,73-1,13)	204	62,3 (3,1)	<b>0,64 (0,50-0,83)</b>
P de tend					0,42			<b>0,0008</b>

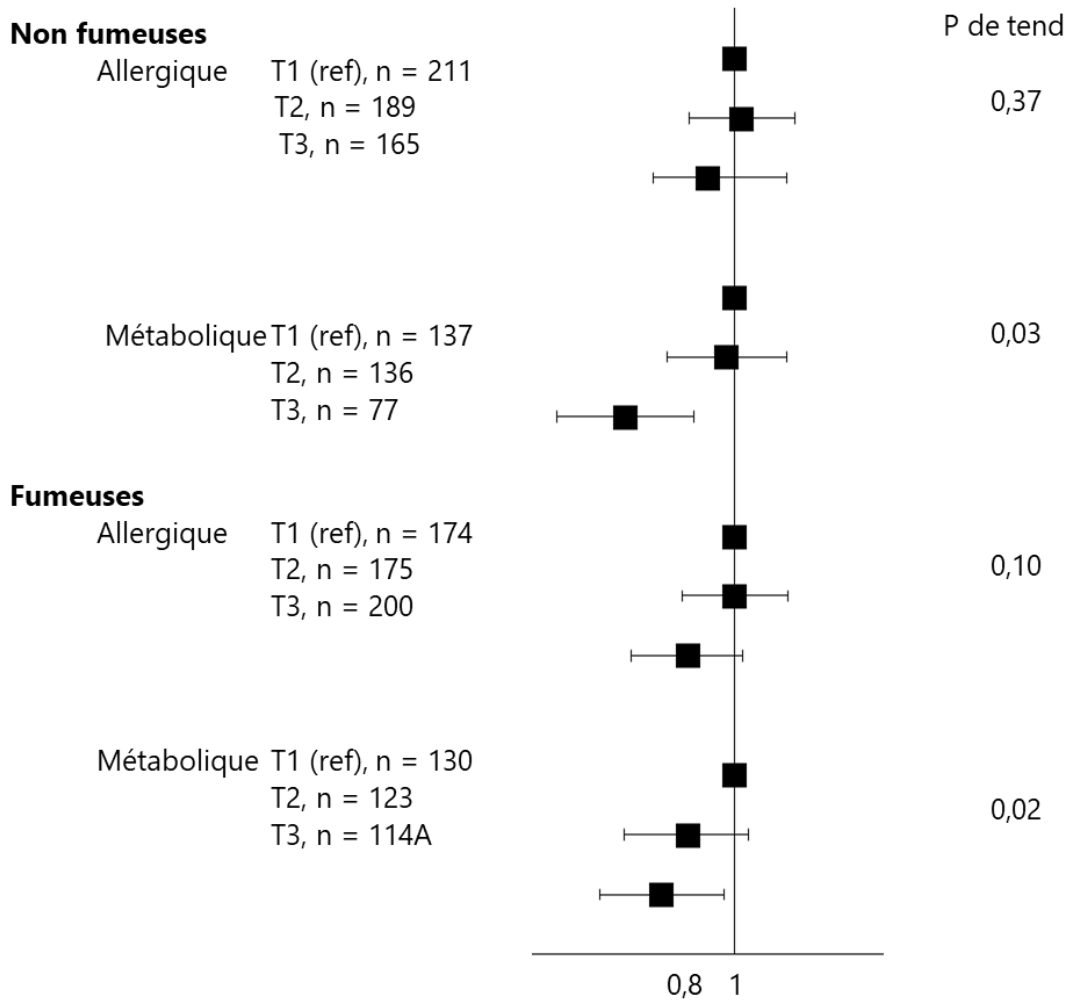
P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes des tertiles.

\* Modèle 2 multivarié inclut l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et avoir des parents fermiers.

# Modèle 3 inclut, en plus des ajustements précédents, l'ajustement sur la consommation énergétique totale.

Figure 23 : Associations entre les tertiles du score hPDI et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique

**Interaction entre le hPDI et le statut tabagique**  
 (p=0,58 pour le profil allergique, et 0,55 pour le profil métabolique)



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers. Le tertile 1 (T1) sert de référence.

### **Association entre le score uPDI et les profils de multimorbidité**

Après ajustement sur l'âge (Tableau 28), les femmes avec les scores les plus élevés d'alimentation pro-végétale moins saine avaient un risque plus faible d'appartenir au profil « métabolique », comparativement au profil « peu de multimorbidités » : les OR (95 % IC) étaient de 0,80 (0,64-0,99) pour le tertile 2 et de 0,71 (0,57-0,89) pour le tertile 3 ( $p$  de tendance=0,002). Les résultats étaient similaires après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Lorsque le modèle, était en plus ajusté sur l'énergie, l'association entre le score uPDI et le profil « métabolique » persistait. En revanche, le score uPDI n'était pas associé au profil « allergique ».

Après stratification selon le statut tabagique (Figure 24), le sens de l'association entre le score uPDI et le profil « métabolique » restait le même, mais les effets étaient plus marqués chez les fumeuses que chez les non-fumeuses : les OR (IC 95%) étaient de 0,73 (0,53-1,04) pour le tertile 3 chez les non-fumeuses ( $p$  de tendance=0,08), et de 0,59 (0,42-0,83) chez les fumeuses ( $p$  de tendance=0,002) ; l'interaction entre le score uPDI et le statut tabagique n'était pas statistiquement significative ( $p=0,35$ ).

Pour le profil « allergique », bien que l'interaction entre le score uPDI et le tabagisme ne soit pas non plus statistiquement significative ( $p=0,20$ ), les femmes avec les scores les plus élevés d'alimentation pro-végétale moins saine avaient un risque plus faible d'appartenir au profil « allergique », comparativement au profil « peu de multimorbidités », chez les non-fumeuses uniquement : les OR (IC 95%) étaient de 0,70 (0,52-1,02) pour le tertile 3 chez les non-fumeuses ( $p$  de tendance=0,06), et de 1,06 (0,80-1,42) chez les fumeuses ( $p$  de tendance=0,67).



Tableau 28 : Association entre le score uPDI et les profils de multimorbidité (n=3 474)

	<i>Profil « peu de multimorbidités »</i>		<i>Profil « allergique »</i>			<i>Profil « métabolique »</i>		
	n	uPDI, m (et)	n	uPDI, m (et)	OR (IC 95%)	n	uPDI, m (et)	OR (IC 95%)
Modèle 1 ajusté sur l'âge								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	515	45,1 (3,3)	404	44,9 (3,3)	1,00 (réf)	302	45,1 (3,1)	1,00 (réf)
Tertile 2	538	52,1 (1,6)	407	51,9 (1,5)	0,98 (0,81-1,18)	248	51,8 (1,5)	<b>0,80 (0,64-0,99)</b>
Tertile 3	497	58,4 (3,1)	336	58,8 (3,1)	0,87 (0,71-1,06)	227	58,3 (3,0)	<b>0,71 (0,57-0,89)</b>
P de tend					0,15			<b>0,002</b>
Modèle 2 multivarié*								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	515	45,1 (3,3)	404	44,9 (3,3)	1,00 (réf)	302	45,1 (3,1)	1,00 (réf)
Tertile 2	538	52,1 (1,6)	407	51,9 (1,5)	0,94 (0,77-1,15)	248	51,8 (1,5)	<b>0,77 (0,61-0,97)</b>
Tertile 3	497	58,4 (3,1)	336	58,8 (3,1)	0,83 (0,67-1,02)	227	58,3 (3,0)	<b>0,67 (0,53-0,85)</b>
P de tend					0,07			<b>0,0008</b>
Modèle 3#								
	1 550		1 147			777		
Tertile 1	515	45,1 (3,3)	404	44,9 (3,3)	1,00 (réf)	302	45,1 (3,1)	1,00 (réf)
Tertile 2	538	52,1 (1,6)	407	51,9 (1,5)	0,96 (0,78-1,18)	248	51,8 (1,5)	<b>0,78 (0,62-0,99)</b>
Tertile 3	497	58,4 (3,1)	336	58,8 (3,1)	0,88 (0,71-1,09)	227	58,3 (3,0)	<b>0,70 (0,54-0,90)</b>
P de tend					0,25			<b>0,005</b>

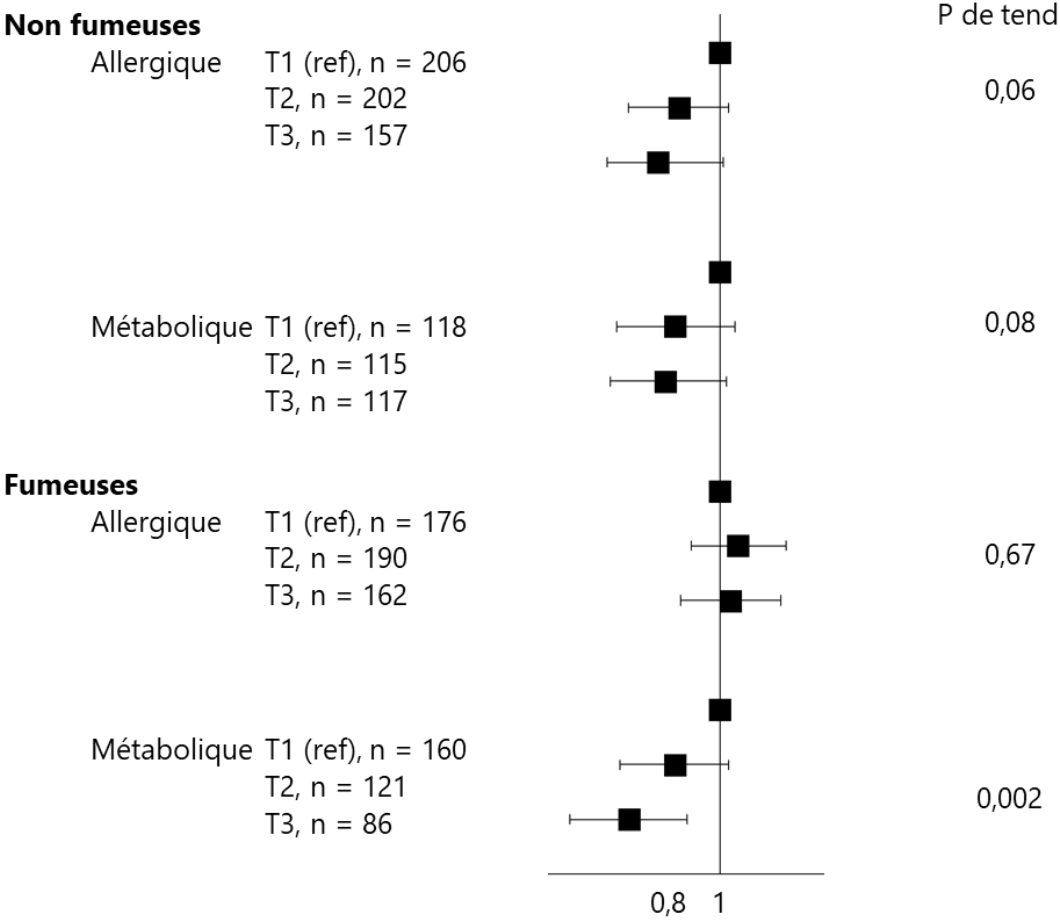
P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes des tertiles.

\* Modèle 2 multivarié inclut l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et avoir des parents fermiers.

# Modèle 3 inclut, en plus des ajustements précédents, l'ajustement sur la consommation énergétique totale.

Figure 24 : Associations entre les tertiles du score uPDI et les profils de multimorbidité, stratifiées selon le statut tabagique

**Interaction entre le uPDI et le statut tabagique**  
 (p=0,20 pour le profil allergique, et 0,35 pour le profil métabolique)



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.

## 2.2. Objectifs 2b : Association entre les scores PDI et l'évolution des symptômes d'asthme

### **Caractéristiques des participantes**

Après ajustement sur l'âge, les femmes ayant un score élevé d'alimentation pro-végétale saine (5<sup>ème</sup> quintile du score hPDI) consommaient moins de calories, étaient plus souvent ex-fumeuses, avaient un niveau d'études plus élevé et étaient moins souvent en surpoids ou obèses, par rapport aux femmes ayant un score bas d'alimentation pro-végétale saine (1<sup>er</sup> quintile) (Tableau 29).

Après ajustement sur l'âge, les femmes ayant un score élevé d'alimentation pro-végétale moins saine (5<sup>ème</sup> quintile du score uPDI) consommaient également moins de calories, pratiquaient moins d'activité physique, étaient moins souvent ex-fumeuses et étaient moins souvent en surpoids ou obèses, par rapport aux femmes ayant un score bas d'alimentation pro-végétale moins saine (1<sup>er</sup> quintile) (Tableau 30).

Tableau 29 : Caractéristiques de la population selon les quintiles de hPDI (n= 8 621)

	hPDI					P de tend	P de tend#
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5		
hPDI, min-max	31-50,5	51-54	54,5-57,5	58-61	61,5-78,5		
hPDI, m(et)	47,5 (2,7)	52,6 (1,03)	55,9 (1,01)	59,4 (1,00)	64,5 (2,7)		
uPDI, m (et)	54,0 (5,8)	52,7 (6,0)	51,8 (5,9)	50,7 (5,9)	49,3 (5,6)		
Item du score PDI (g/j), m (et)							
Fibres des céréales	2,0 (2,6)	2,7 (2,9)	3,3 (3,3)	4,0 (3,3)	4,9 (3,7)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Fruits	222,5 (131,1)	257,8 (144,8)	283,1 (144,4)	315,9 (152,9)	356,8 (160,8)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Légumes	17,6 (70,3)	27,0 (97,1)	19,2 (81,0)	21,9 (96,6)	30,3 (119,3)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,01</b>
Noix	7,0 (7,9)	7,2 (8,7)	6,9 (8,4)	7,7 (9,7)	8,9 (11,3)	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Légumineuses	23,1 (21,8)	24,0 (23,0)	24,0 (22,8)	23,8 (22,7)	27,8 (27,8)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Huiles végétales	21,4 (9,8)	23,3 (10,5)	24,5 (10,1)	26,0 (10,9)	30,2 (12,1)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Café et thé	436,8 (249,5)	495,2 (274,5)	514,9 (269,9)	562,9 (298,2)	624,8 (313,7)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Jus de fruits	97,9 (94,7)	78,2 (89,0)	68,4 (81,5)	57,7 (75,2)	46,5 (75,9)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Céréales raffinées	222,4 (89,3)	196,3 (92,0)	171,2 (88,6)	151,6 (84,2)	123,1 (73,3)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Pommes de terre	87,4 (45,1)	73,1 (42,9)	66,3 (43,7)	55,9 (37,2)	47,5 (36,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Boissons sucrées	13,2 (33,6)	8,0 (26,9)	3,5 (14,2)	2,4 (10,5)	1,5 (9,0)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Gâteaux et confiseries	78,0 (41,0)	67,7 (39,6)	62,5 (38,6)	55,3 (37,1)	46,9 (35,4)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Graisses animales	22,8 (17,0)	19,3 (17,0)	16,1 (15,6)	13,9 (14,0)	10,3 (12,4)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Produits laitiers	343,1 (169,5)	321,4 (176,6)	306,1 (162,4)	307,9 (178,0)	268,8 (165,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Œufs	30,2 (19,6)	25,6 (17,4)	22,5 (15,6)	20,2 (15,3)	17,7 (14,6)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Poisson sou fruits de la mer	45,0 (24,4)	41,8 (25,5)	40,3 (24,5)	38,5 (25,2)	35,3 (26,0)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Viande	129,1 (45,2)	115,0 (43,2)	107,0 (42,1)	97,0 (42,0)	83,6 (43,0)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Autres	105,5 (52,3)	87,0 (48,2)	72,3 (42,3)	63,8 (40,4)	49,1 (34,4)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

<b>Age (année), m (et)</b>	61,4 (5,3)	62,0 (5,5)	62,5 (5,7)	62,7 (5,6)	62,8 (5,5)		
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 586 (517)	2 377 (503)	2 239 (467)	2 143 (456)	2 025 (434)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/sem</b>	64,3 (50,1)	60,5 (50,0)	61,5 (48,6)	62,6 (50,9)	64,1 (51,7)	0,12	0,78
<b>Statut tabagique, n (%)</b>						<b>0,002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Non-fumeuses	948 (54,9)	931 (53,7)	992 (52,0)	876 (51,9)	749 (47,8)		
Ex-fumeuses	651 (37,7)	677 (39,1)	792 (41,6)	707 (41,8)	709 (45,2)		
Fumeuses actuelles	127 (7,4)	124 (7,2)	122 (6,4)	106 (6,3)	110 (7,0)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>						<b>0,002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< BAC	167 (9,7)	160 (9,2)	161 (8,4)	121 (7,1)	108 (6,9)		
BAC à BAC +2	871 (50,5)	838 (48,4)	963 (50,5)	893 (52,9)	752 (48,0)		
BAC +3 à BAC +4	347 (20,1)	373 (21,5)	363 (19,1)	304 (18,0)	328 (20,9)		
≥ BAC +5	296 (17,1)	303 (17,5)	371 (19,5)	331 (19,6)	330 (21,0)		
Données manquantes	45 (2,6)	58 (3,4)	48 (2,5)	40 (2,4)	50 (3,2)		
<b>Statut marital, n (%)</b>						0,16	0,22
Non	425 (24,6)	415 (24,0)	491 (25,7)	417 (24,7)	431 (27,5)		
Oui	1 301 (75,4)	1 317 (76,0)	1 414 (74,2)	1 272 (75,3)	1 137 (72,5)		
Données manquantes			1 (0,1)				
<b>Parents fermiers, n (%)</b>						0,83	0,43
Non	1 506 (87,3)	1 485 (85,7)	1 657 (86,9)	1 449 (85,8)	1 344 (85,7)		
Oui	180 (10,4)	207 (11,9)	207 (10,9)	202 (12,0)	182 (11,6)		
Données manquantes	40 (2,3)	40 (2,3)	42 (2,2)	38 (2,2)	42 (2,7)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< 20	216 (12,5)	243 (14,0)	261 (13,7)	285 (16,9)	309 (19,7)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	912 (52,8)	965 (55,7)	1 064 (55,8)	932 (55,2)	868 (55,3)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	464 (26,9)	428 (24,7)	473 (24,8)	385 (22,8)	313 (20,0)		

≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	134 (7,8)	96 (5,6)	108 (5,7)	87 (5,1)	78 (5,0)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	24,1 (4,3)	23,7 (3,9)	23,7 (4,0)	23,4 (3,7)	23,0 (3,8)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type). P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes des quintiles.

# Modèles ajustés sur l'âge.

Tableau 30 : Caractéristiques de la population selon les quintiles de uPDI (n= 8 621)

	uPDI					P de tend	P de tend#
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5		
uPDI, min-max	31-46,5	47-50,5	51-53,5	54-57	57,5-72,5		
uPDI, m(et)	43,4 (2,7)	48,8 (1,2)	52,2 (0,9)	55,5 (1,0)	60,5 (2,7)		
hPDI, m(et)	58,0 (5,6)	56,6 (6,0)	55,9 (6,0)	54,7 (5,7)	53,4 (5,5)		
Item du score PDI (g/j), m (et)							
Fibres des céréales	4,7 (3,6)	4,0 (3,4)	3,1 (3,1)	2,8 (3,1)	1,9 (2,4)	<0,0001	<0,0001
Fruits	349,5 (157,0)	314,2 (150,9)	285,7 (148,9)	249,1 (138,5)	214,2 (131,9)	<0,0001	<0,0001
Légumes	35,8 (129,2)	19,5 (86,5)	18,6 (80,8)	18,8 (76,5)	22,1 (81,8)	<0,0001	<0,0001
Noix	10,8 (11,3)	8,4 (9,5)	7,3 (9,0)	6,1 (7,7)	4,3 (6,1)	<0,0001	<0,0001
Légumineuses	34,0 (27,0)	27,4 (24,5)	24,1 (23,0)	19,3 (19,2)	15,9 (18,3)	<0,0001	<0,0001
Huiles végétales	33,3 (11,2)	27,3 (10,3)	24,4 (9,6)	21,2 (8,7)	17,3 (7,9)	<0,0001	<0,0001
Café et thé	659,2 (314,4)	541,3 (274,2)	513,6 (279,9)	463,2 (251,6)	429,0 (255,9)	<0,0001	<0,0001
Jus de fruits	60,6 (82,0)	70,5 (84,1)	67,7 (78,5)	72,5 (88,1)	80,7 (93,7)	<0,0001	<0,0001
Céréales raffinées	160,3 (92,4)	164,7 (91,3)	174,4 (92,6)	179,0 (92,0)	194,0 (89,8)	<0,0001	<0,0001
Pommes de terre	66,1 (45,6)	66,6 (45,1)	64,8 (39,9)	65,4 (41,6)	68,3 (44,2)	0,19	0,38
Boissons sucrées	2,8 (14,3)	4,4 (17,9)	5,3 (17,7)	6,1 (20,8)	11,0 (33,5)	<0,0001	<0,0001
Gâteaux et confiseries	57,1 (39,3)	60,5 (39,5)	61,8 (39,3)	64,7 (38,8)	69,0 (41,4)	<0,0001	<0,0001
Graisses animales	23,9 (20,0)	18,2 (15,8)	15,5 (14,7)	13,4 (13,3)	10,9 (11,4)	<0,0001	<0,0001
Produits laitiers	379,9 (185,7)	332,9 (173,8)	298,3 (162,3)	286,5 (156,0)	240,2 (142,0)	<0,0001	<0,0001
Œufs	32,3 (18,9)	25,6 (17,4)	22,3 (15,8)	19,8 (15,1)	15,2 (12,2)	<0,0001	<0,0001
Poisson et fruits de la mer	56,5 (28,9)	45,2 (25,6)	37,8 (21,7)	33,6 (19,5)	26,3 (16,6)	<0,0001	<0,0001
Viande	125,7 (49,3)	111,7 (45,7)	105,3 (43,2)	97,9 (41,6)	90,4 (38,8)	<0,0001	<0,0001
Autres	89,3 (53,3)	78,1 (47,5)	75,2 (46,5)	70,2 (44,9)	65,4 (43,4)	<0,0001	<0,0001

<b>Age (année), m (et)</b>	61,6 (5,1)	62,3 (5,5)	62,2 (5,5)	62,5 (5,6)	62,8 (5,9)	<b>&lt;0,0001</b>	
<b>Consommation énergétique totale (kcal/j), m (et)</b>	2 574 (530)	2 363 (495)	2 234 (468)	2 148 (454)	2 023 (431)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Activité physique, MET/sem</b>	66,3 (52,5)	63,5 (49,6)	61,4 (48,1)	62,5 (49,5)	58,4 (50,9)	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Statut tabagique, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Non-fumeuses	832 (47,2)	1 050 (52,5)	862 (52,9)	873 (52,6)	879 (56,1)		
Ex-fumeuses	808 (45,9)	825 (41,2)	664 (40,7)	684 (41,2)	555 (35,4)		
Fumeuses actuelles	121 (6,9)	127 (6,3)	105 (6,4)	103 (6,2)	133 (8,5)		
<b>Niveau d'études, n (%)</b>						0,51	0,40
< BAC	137 (7,8)	158 (7,9)	130 (8,0)	141 (8,5)	151 (9,6)		
BAC à BAC +2	874 (49,6)	1 019 (50,9)	822 (50,4)	845 (50,9)	757 (48,3)		
BAC +3 à BAC +4	351 (19,9)	398 (19,9)	334 (20,5)	313 (18,9)	319 (20,4)		
≥ BAC +5	348 (19,8)	359 (17,9)	310 (19,0)	320 (19,3)	294 (18,8)		
Données manquantes	51 (2,9)	68 (3,4)	35 (2,1)	41 (2,4)	46 (2,9)		
<b>Statut marital, n (%)</b>						0,79	0,60
Non	440 (25,0)	488 (24,4)	420 (25,7)	422 (25,4)	409 (26,1)		
Oui	1 321 (75,0)	1 514 (75,6)	1 211 (74,3)	1 237 (74,5)	1 158 (73,9)		
Données manquantes				1 (0,1)			
<b>Parents fermiers, n (%)</b>						0,18	0,37
Non	1 500 (85,2)	1 730 (86,4)	1 416 (86,8)	1 423 (85,7)	1 372 (87,5)		
Oui	221 (12,5)	215 (10,7)	184 (11,3)	202 (12,2)	156 (10,0)		
Données manquantes	40 (2,3)	57 (2,9)	31 (1,9)	35 (2,1)	39 (2,5)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
< 20	193 (11,0)	255 (12,8)	259 (15,9)	305 (18,4)	302 (19,3)		
[20-25[ kg/m <sup>2</sup>	936 (53,1)	1 093 (54,6)	887 (54,4)	938 (56,5)	887 (56,6)		
[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	483 (27,4)	525 (26,2)	394 (24,1)	341 (20,5)	320 (20,4)		



≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	149 (8,5)	129 (6,4)	91 (5,6)	76 (4,6)	58 (3,7)		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), m (et)</b>	<b>24,3 (4,1)</b>	<b>23,9 (4,0)</b>	<b>23,6 (4,0)</b>	<b>23,1 (3,8)</b>	<b>23,0 (3,6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Les données sont présentées comme n (%) ou moyenne (écart-type). P de tendance a été calculé en utilisant les valeurs médianes des quintiles.

# Modèles ajustés sur l'âge.

### **Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme**

Concernant l'association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme (Tableau 31), nous avons observé un effet total inverse à la limite de la significativité statistique (OR (IC 95%) pour une augmentation de 10 unités du score hPDI = 0,85 (0,73-1,01)), et un effet indirect inverse statistiquement significatif médié par l'IMC (OR (IC 95%) pour une augmentation de 10 unités = 0,94 (0,89-1,00)), avec une relation dose-réponse (OR (IC 95%) = 0,98 (0,95-0,99) pour Q2, 0,96 (0,91-0,98) pour Q3, 0,94 (0,89-0,98) pour Q4, et 0,93 (0,87-0,97) pour Q5, comparativement à Q1). Bien que l'OR soit inférieur à 1, l'effet direct du score hPDI sur l'incidence des symptômes d'asthme n'était pas statistiquement significatif (OR (IC 95%) pour une augmentation de 10 unités du score = 0,90 (0,76-1,06)). La proportion de l'association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme médiée par l'IMC représentait un tiers (33%) de l'effet total.

L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale (Tableau 32), la prise en compte de l'IMC en 2005 (Tableau 33) ou l'exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (Tableau 34) ont conduit à des résultats similaires, mais avec un pourcentage de médiation un peu plus faible lorsque les modèles étaient ajustés sur la consommation énergétique totale (18%), ou après exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (25%), ou un peu plus élevé (47%) lorsqu'on considérait l'IMC en 2005.

Tableau 31 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC (n= 5 700)

hPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,85 (0,73-1,01)	0,90 (0,76-1,06)	<b>0,94 (0,89-1,00)</b>	33%
Quintile 1	107/969	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
Quintile 2	108/1 008	0,85 (0,63-1,11)	0,87 (0,65-1,14)	<b>0,98 (0,95-0,99)</b>	
Quintile 3	127/1 119	0,87 (0,66-1,14)	0,91 (0,69-1,20)	<b>0,96 (0,91-0,98)</b>	
Quintile 4	110/1 055	0,84 (0,62-1,09)	0,89 (0,66-1,16)	<b>0,94 (0,89-0,98)</b>	
Quintile 5	99/998	0,85 (0,62-1,11)	0,91 (0,66-1,22)	<b>0,93 (0,87-0,97)</b>	

Réf = valeurs de référence.

Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile ou de dix unités du score hPDI; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur.

Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir eu des parents fermiers.

Tableau 32 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700)

hPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,89 (0,73-1,03)	0,91 (0,76-1,08)	0,97 (0,92-1,02)	18%
Quintile 1	107/969	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	108/1 008	0,87 (0,65-1,12)	0,88 (0,66-1,15)	<b>0,98 (0,97-0,99)</b>	
Quintile 3	127/1 119	0,91 (0,69-1,19)	0,93 (0,69-1,22)	<b>0,97 (0,94-0,99)</b>	
Quintile 4	110/1 055	0,89 (0,66-1,19)	0,93 (0,69-1,22)	<b>0,96 (0,93-0,98)</b>	
Quintile 5	99/998	0,89 (0,64-1,18)	0,94 (0,66-1,25)	<b>0,95 (0,91-0,98)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 quintile du hPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet « passant » par le médiateur (IMC) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir eu des parents fermiers et la consommation énergétique totale.

Tableau 33 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700)

hPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,88 (0,74-1,03)	0,92 (0,77-1,06)	0,96 (0,91-1,01)	47%
Quintile 1	107/969	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	108/1 008	0,86 (0,64-1,17)	0,87 (0,65-1,18)	<b>0,99 (0,98-0,99)</b>	
Quintile 3	127/1 119	0,89 (0,67-1,17)	0,88 (0,66-1,16)	<b>0,98 (0,96-0,99)</b>	
Quintile 4	110/1 055	0,85 (0,64-1,12)	0,88 (0,66-1,16)	<b>0,97 (0,95-0,98)</b>	
Quintile 5	99/998	0,83 (0,61-1,08)	0,87 (0,64-1,14)	<b>0,96 (0,93-0,98)</b>	

Réf = valeurs de référence. Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'hPDI ou pour une augmentation de dix unités du hPDI; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers

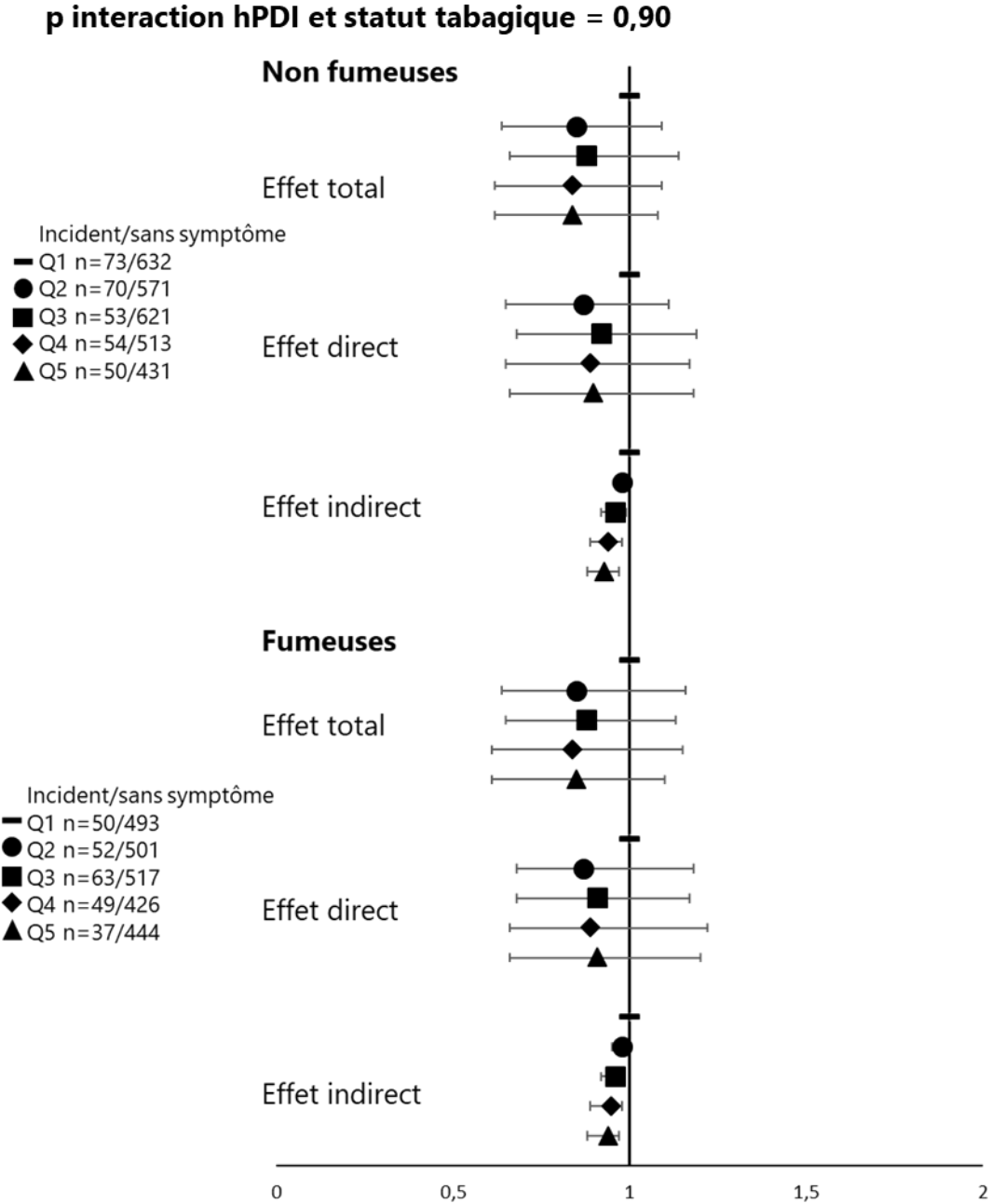
Tableau 34 : Association entre le score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=4868)

hPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	428/4 440	0,89 (0,74-1,05)	0,91 (0,77-1,07)	0,98 (0,92-1,03)	20%
Quintile 1	89/839	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	84/878	0,91 (0,65-1,22)	0,92 (0,67-1,23)	<b>0,99 (0,98-0,99)</b>	
Quintile 3	87/963	0,82 (0,58-1,11)	0,84 (0,60-1,13)	<b>0,98 (0,96-0,99)</b>	
Quintile 4	88/915	0,87 (0,63-1,18)	0,89 (0,65-1,27)	<b>0,97 (0,95-0,99)</b>	
Quintile 5	80/845	0,87 (0,62-1,22)	0,91 (0,66-1,27)	<b>0,95 (0,93-0,98)</b>	

Réf = valeurs de référence. Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'hPDI ou pour une augmentation de dix unités du hPDI; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.

Les analyses stratifiées sur le statut tabagique ont montré des ORs similaires à ceux des résultats principaux avec un effet indirect inverse statistiquement significatif médié par l'IMC (Figure 25). Chez les non-fumeuses, l'effet indirect était de 0,93 (0,88-0,97) pour le quintile 5 (comparativement au quintile 1), et la proportion médiée par l'IMC représentait 40% de l'effet total. Chez les fumeuses, l'effet indirect était de 0,94 (0,88-0,97) pour le quintile 5 (comparativement au quintile 1), et la proportion médiée par l'IMC représentait 21% de l'effet total. Le terme d'interaction entre score hPDI et statut tabagique n'était pas statistiquement significatif ( $p$  interaction=0,90).

Figure 25 : Associations entre les tertiles du score hPDI et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers. Le premier quintile sert de référence.

### **Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme**

Lorsque le régime alimentaire pro-végétal était évalué par le score uPDI (Tableau 35), nous avons rapporté un effet indirect inverse statistiquement significatif médié par l'IMC (OR (IC95%) pour une augmentation de 10 unités du score uPDI = 0,92 (0,70 -1,00)), avec une relation dose-réponse (OR (IC95%) = 0,96 (0,90-0,99) pour Q2, 0,93 (0,85-0,98) pour Q3, 0,91 (0,83-0,97) pour Q4, et 0,90 (0,81-0,96) pour Q5, comparativement à Q1). La proportion médiée par l'IMC dans l'association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme représentait 89% de l'effet total. Les effets directs et totaux n'étaient pas statistiquement significatifs, et contrairement à nos hypothèses, les OR étaient inférieurs à 1 (OR (IC95%) pour une augmentation de 10 unités du score = 0,91 (0,73-1,09) pour l'effet total.

L'ajustement sur la consommation énergétique totale (Tableau 36), la prise en compte de l'IMC en 2005 (Tableau 37) ou l'exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (Tableau 38) ont conduit à des résultats similaires. Malheureusement, le pourcentage de médiation n'a pas pu être calculé lorsque les modèles étaient ajustés sur la consommation énergétique totale, ou en considérant l'IMC en 2005. Après exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV, le pourcentage de médiation était un peu plus faible (75%).

Tableau 35 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC (n= 5 700)

uPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5 149	0,91 (0,73-1,09)	0,99 (0,81-1,19)	<b>0,92 (0,70-1,00)</b>	89%
Quintile 1	106/1 017	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	134/1 138	1,07 (0,82-1,39)	1,11 (0,86-1,46)	<b>0,96 (0,90-0,99)</b>	
Quintile 3	98/973	0,91 (0,65-1,23)	0,97 (0,72-1,31)	<b>0,93 (0,85-0,98)</b>	
Quintile 4	109/1 016	0,99 (0,73-1,30)	1,09 (0,77-1,45)	<b>0,91 (0,83-0,97)</b>	
Quintile 5	104/1 005	0,88 (0,65-1,19)	0,98 (0,73-1,32)	<b>0,90 (0,81-0,96)</b>	

Réf = valeurs de référence.

Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'uPDI ou de dix unités du uPDI ; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur.

Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 36 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 5 700)

uPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5,149	0,96 (0,82-1,13)	1,03 (0,88-1,24)	<b>0,94 (0,79-1,00)</b>	/
Quintile 1	106/1,017	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	134/1,138	1,07 (0,80-1,39)	1,09 (0,82-1,43)	<b>0,98 (0,97-0,99)</b>	
Quintile 3	98/973	0,93 (0,68-1,21)	0,97 (0,71-1,25)	<b>0,96 (0,94-0,98)</b>	
Quintile 4	109/1,016	0,95 (0,71-1,38)	1,02 (0,74-1,34)	<b>0,94 (0,91-0,97)</b>	
Quintile 5	104/1,005	0,88 (0,66-1,51)	0,95 (0,72-1,26)	<b>0,93 (0,89-0,97)</b>	

Réf = valeurs de référence. Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'uPDI ou de dix unités du uPDI ; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers et la consommation énergétique totale.



Tableau 37 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 5 700)

uPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	551/5,149	0,97 (0,80-1,16)	1,04 (0,88-1,23)	0,93 (0,76-1,01)	/
Quintile 1	106/1,017	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	134/1,138	1,10 (0,81-1,47)	1,12 (0,82-1,49)	<b>0,99 (0,97-1,00)</b>	
Quintile 3	98/973	0,97 (0,68-1,35)	0,99 (0,68-1,63)	<b>0,97 (0,95-0,99)</b>	
Quintile 4	109/1,016	0,96 (0,68-1,31)	1,00 (0,71-1,36)	<b>0,96 (0,93-0,99)</b>	
Quintile 5	104/1,005	0,97 (0,69-1,31)	1,02 (0,72-1,39)	<b>0,95 (0,91-0,98)</b>	

Réf = valeurs de référence. Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'uPDI ou de dix unités du uPDI; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme); l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle); et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.

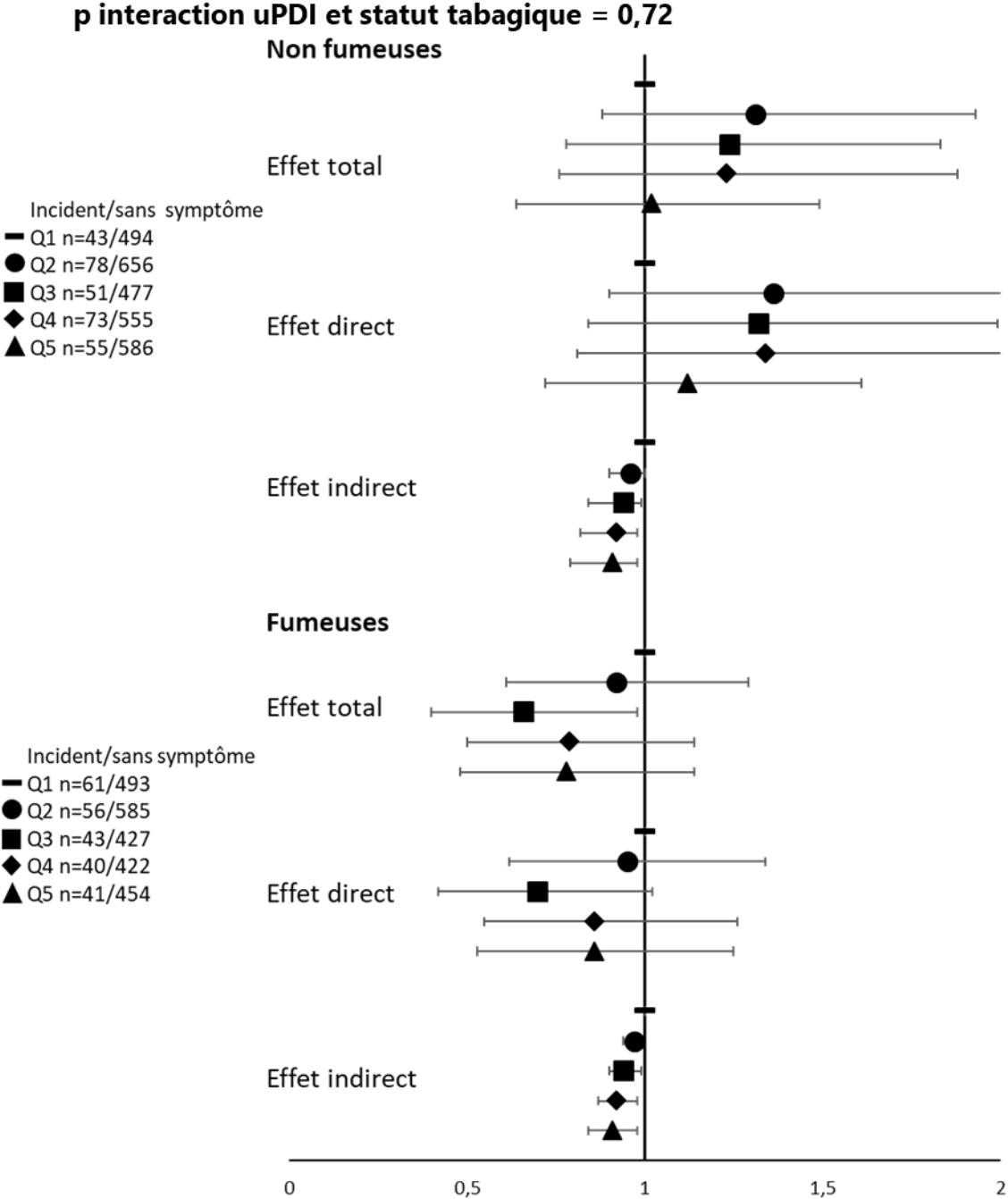
Tableau 38 : Association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme, médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=4868)

uPDI	n incidentes / n sans symptôme	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
Continu	428/4 440	0,96 (0,79-1,12)	0,99 (0,82-1,15)	0,97 (0,92-1,03)	75%
Quintile 1	84/868	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)	
Quintile 2	104/999	1,07 (0,82-1,39)	1,11 (0,86-1,46)	<b>0,96 (0,90-0,99)</b>	
Quintile 3	78/849	0,91 (0,65-1,23)	0,97 (0,72-1,31)	<b>0,93 (0,85-0,98)</b>	
Quintile 4	82/887	0,99 (0,73-1,30)	1,09 (0,77-1,45)	<b>0,91 (0,83-0,97)</b>	
Quintile 5	80/837	0,88 (0,65-1,19)	0,98 (0,73-1,32)	<b>0,90 (0,81-0,96)</b>	

Réf = valeurs de référence. Les odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à partir de modèles structuraux marginaux pour une augmentation d'un quintile de l'uPDI ou de dix unités du uPDI; les IC à 95 % ont été obtenus à partir de 500 échantillons bootstrappés. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme); l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle); et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.

Concernant les analyses stratifiées selon le statut tabagique, des effets indirects inverses statistiquement significatifs étaient observés aussi bien chez les non-fumeuses (OR (IC 95%)=0,91 (0,79-0,98)) que chez les fumeuses (OR (IC 95%)=0,91 (0,84-0,98)) pour le quintile 5 du score uPDI (comparativement au quintile 1) (Figure 26). Même si l'interaction entre le score uPDI et le tabagisme n'était pas statistiquement significative ( $p$  interaction=0,72), les OR pour les effets directs et totaux étaient supérieurs à 1 uniquement chez les femmes non-fumeuses. La proportion médiée par l'IMC dans l'association entre le score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme représentait 23% de l'effet total chez les fumeuses, et n'a pas pu être calculée chez les non-fumeuses car les effets directs et indirects étaient de signe opposé.

Figure 26 : Associations entre les tertiles du score uPDI et l'incidence des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers. Le premier quintile sert de référence.

### **Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d'asthme**

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (Tableau 39), nous avons observé un effet indirect positif médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation pro-végétale saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme. Les effets directs et totaux d'une alimentation plus saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme n'étaient pas statistiquement significatifs. L'ajustement supplémentaire sur le score de symptômes d'asthme en 2011 montraient des résultats similaires (OR (95 IC%) = 0,91 (0,77-1,07) pour l'effet total, 0,89 (0,75-1,05) pour l'effet direct et 1,03 (1,01-1,05) pour l'effet indirect). En revanche, aucune association n'a été observée entre le score hPDI et l'aggravation des symptômes d'asthme.

L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale (Tableau 40), la prise en compte de l'IMC en 2005 (Tableau 41) ou l'exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (Tableau 42) conduisaient à des résultats similaires.

Tableau 39 : Association entre le score hPDI avec le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=2 921)

hPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,12 (0,86-1,41)	1,10 (0,85-1,38)	1,02 (0,93-1,10)	17%
$\leq$ médiane	137/402	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	104/328	0,93 (0,69-1,22)	0,91 (0,68-1,20)	1,02 (0,98-1,04)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1 950/730	1,00 (0,85-1,14)	0,97 (0,84-1,11)	1,02 (0,98-1,07)	/
$\leq$ médiane	1 108/402	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	842/328	0,93 (0,77-1,11)	0,91 (0,75-1,08)	<b>1,02 (1,01-1,04)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du hPDI ou de dix unités du hPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 40 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921)

hPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,11 (0,89-1,43)	1,09 (0,88-1,41)	1,02 (0,94-1,10)	18%
$\leq$ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	114/341	0,90 (0,65-1,23)	0,89 (0,64-1,23)	1,01 (0,99-1,03)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	1,02 (0,86-1,21)	1,00 (0,85-1,17)	1,02 (0,97-1,06)	/
$\leq$ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	972/341	0,94 (0,78-1,11)	0,92 (0,77-1,10)	<b>1,02 (1,01-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'1 catégorie du hPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers et la consommation énergétique totale.

Tableau 41 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921)

hPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,12 (0,86-1,48)	1,09 (0,85-1,43)	1,02 (0,95-1,10)	18%
$\leq$ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	114/341	0,93 (0,68-1,24)	0,90 (0,69-1,22)	1,02 (0,99-1,04)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	0,98 (0,82-1,14)	0,96 (0,80-1,12)	1,02 (0,97-1,07)	/
$\leq$ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	972/341	0,93 (0,78-1,12)	0,92 (0,77-1,10)	<b>1,02 (1,00-1,03)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du hPDI ou de dix unités du hPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 42 : Association entre le score hPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n=2 272)

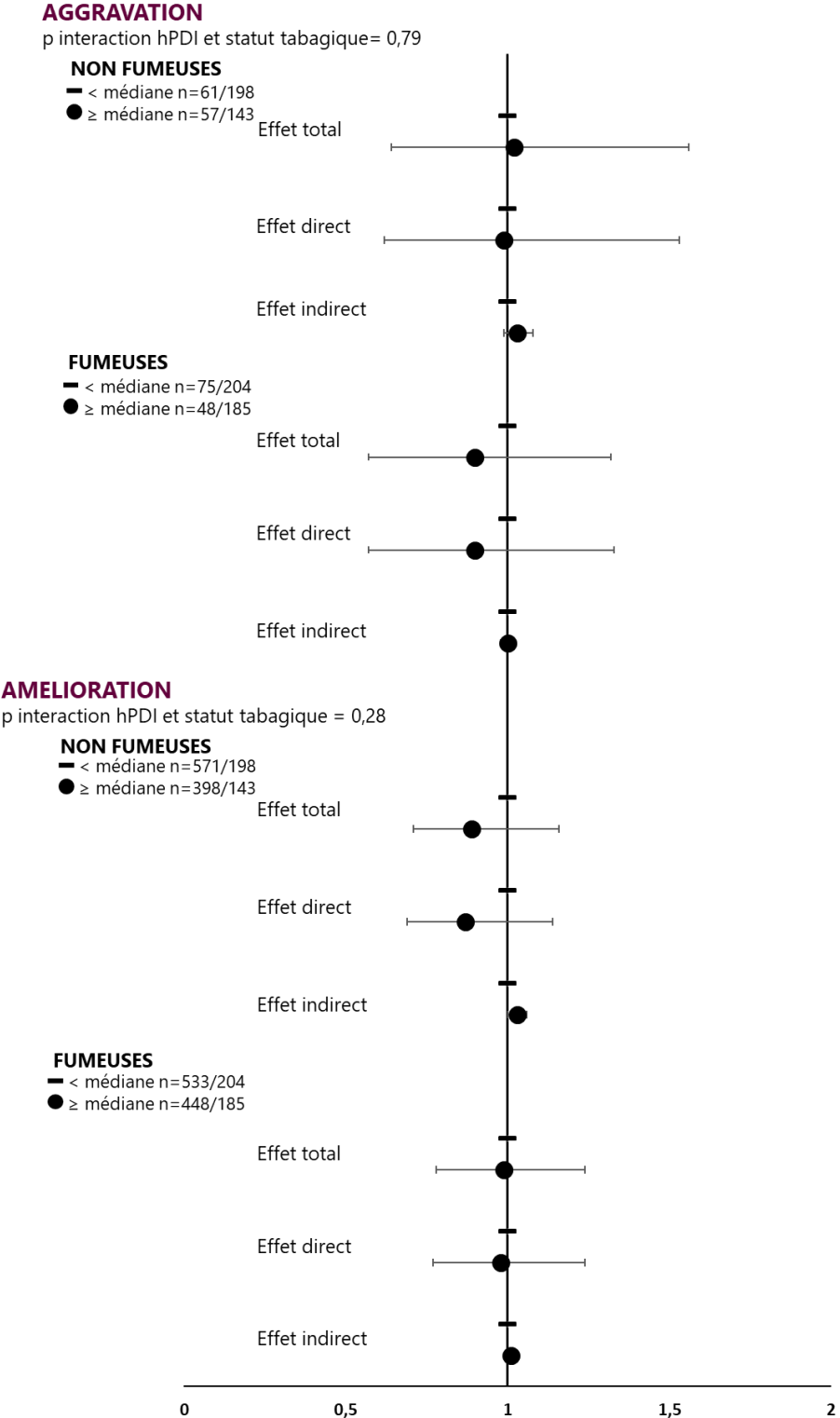
hPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques</b> (i.e., score de symptômes $\geq 1$ en 2011)					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	173/553	1,08 (0,81-1,41)	1,06 (0,79-1,41)	1,01 (0,92-1,11)	25%
$\leq$ médiane	101/305	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	72/248	0,93 (0,67-1,24)	0,90 (0,76-1,22)	1,02 (0,99-1,03)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1546/553	1,03 (0,86-1,19)	1,00 (0,83-1,15)	1,02 (0,97-1,08)	/
$\leq$ médiane	880/305	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	666/248	0,93 (0,77-1,12)	0,92 (0,76-1,10)	<b>1,02 (1,01-1,04)</b>	

Réf = Valeur de références. Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du hPDI ou de dix unités du hPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap. L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

En ce qui concerne l'aggravation des symptômes d'asthme, l'interaction entre le score hPDI et le tabagisme n'était pas statistiquement significative ( $p$  interaction = 0,79), et aucune association n'a été observée entre le score hPDI et l'aggravation des symptômes d'asthme aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses (Figure 25).

Concernant l'amélioration des symptômes d'asthme et après stratification selon le statut tabagique, l'effet indirect positif médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation pro-végétale saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme persistait aussi bien chez les non-fumeuses (OR (95 IC%)=1,03 (1,00-1,10) que chez les fumeuses (OR (IC 95%)=1,01 (1,01-1,03)) ( $p$  interaction=0,28).

Figure 27 : Associations entre le score hPDI (divisé selon la médiane) et le changement des symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique



Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.



### **Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d'asthme**

Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (Tableau 43), nous avons observé un effet indirect positif médié par l'IMC, statistiquement significatif, d'une alimentation pro-végétale moins saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme. Le pourcentage de médiation ne pouvait pas être calculé car les effets n'allaient pas dans le même sens. Les effets directs et totaux d'une alimentation moins saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme n'étaient pas statistiquement significatifs. L'ajustement supplémentaire sur le score de symptôme d'asthme en 2011 montraient des résultats similaires (OR (95IC% = 1,00 (0,83-1,22) pour l'effet total, 0,98 (0,81-1,18) pour l'effet direct et 1,03 (1,00-1,05) pour l'effet indirect). En revanche, aucune association n'a été observée entre le score uPDI et l'aggravation des symptômes d'asthme.

L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale (Tableau 44), la prise en compte de l'IMC en 2005 (Tableau 45) ou l'exclusion des femmes atteintes de cancers ou de MCV (Tableau 46) conduisaient à des résultats similaires.

Tableau 43 : Association entre le score uPDI avec le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC (n=2 921)

uPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes <math>\geq 1</math> en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	0,91 (0,67-1,22)	0,88 (0,65-1,19)	1,03 (0,98-1,07)	/
$\leq$ médiane	134/409	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	107/321	0,90 (0,66-1,20)	0,88 (0,63-1,18)	1,02 (0,98-1,06)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1,950/730	1,00 (0,85-1,20)	0,97 (0,83-1,16)	<b>1,03 (1,01-1,05)</b>	/
$\leq$ médiane	1,077/409	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	873/321	1,00 (0,83-1,17)	0,97 (0,81-1,14)	<b>1,03 (1,01-1,05)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du uPDI ou de dix unités du uPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 44 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, ajustée sur la consommation énergétique totale (n= 2 921)

uPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes <math>\geq 1</math> en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,20 (0,86-1,48)	1,09 (0,85-1,44)	1,02(0,94-1,10)	55%
$\leq$ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	114/341	0,88 (0,64-1,17)	0,86 (0,62-1,15)	1,02 (0,97-1,06)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	0,98 (0,82-1,14)	0,96 (0,80-1,12)	1,02 (0,97-1,07)	/
$\leq$ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	972/341	1,02 (0,85-1,24)	1,00 (0,83-1,22)	<b>1,03 (1,01-1,05)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du uPDI ou de dix unités du uPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers et la consommation énergétique totale.

Tableau 45 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC calculé en 2005 (n= 2 921)

uPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes <math>\geq 1</math> en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	241/730	1,01 (0,77-1,28)	0,97 (0,74-1,21)	1,04 (0,96-1,12)	/
$\leq$ médiane	127/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	114/341	0,91 (0,68-1,21)	0,87 (0,65-1,18)	1,04 (1,00-1,07)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1950/730	1,05 (0,90-1,21)	1,03 (0,89-1,19)	1,02 (0,97-1,08)	50%
$\leq$ médiane	978/389	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	972/341	0,99 (0,83-1,18)	0,97 (0,81-1,16)	<b>1,02 (1,00-1,05)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du uPDI ou de dix unités du uPDI; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

Tableau 46 : Association entre le score uPDI et le changement des symptômes d'asthme médiée par l'IMC, après exclusion des femmes avec cancer ou MCV en 1993 (n= 2 272)

uPDI	n changement / n stable	Effet total OR (IC 95%)	Effet direct OR (IC 95%)	Effet indirect OR (IC 95%)	Proportion médiée
<b>Chez les femmes symptomatiques (i.e., score de symptômes <math>\geq 1</math> en 2011)</b>					
<b>Aggravation vs stable</b>					
Continu	173/553	1,04 (0,76-1,40)	1,02 (0,76-1,31)	1,03 (0,94-1,13)	50%
$\leq$ médiane	98/304	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	75/249	0,91 (0,64-1,29)	0,89 (0,62-1,27)	1,03 (0,98-1,07)	
<b>Amélioration vs stable</b>					
Continu	1 546/553	1,05 (0,89-1,24)	1,02 (0,87-1,20)	1,03 (0,97-1,10)	60%
$\leq$ médiane	862/304	1,00 (réf)	1,00 (réf)	1,00 (réf)	
$>$ médiane	684/249	0,97 (0,80-1,18)	0,94 (0,78-1,14)	<b>1,03 (1,01-1,06)</b>	

Réf = Valeur de références.

Odds ratio (OR) and intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimé à partir de modèles marginaux structuraux pour une augmentation d'une catégorie du uPDI ou de dix unités du uPDI ; IC 95% ont été obtenu à partir de 500 bootstrap.

L'effet total représente l'effet global de l'exposition (alimentation) sur la maladie (asthme) ; l'effet indirect représente l'effet passant par le médiateur (indice de masse corporelle) ; et l'effet direct représente l'effet non expliqué par le médiateur. Modèle ajusté sur l'âge, l'activité physique, le statut tabagique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers.

En ce qui concerne l'aggravation des symptômes d'asthme, l'interaction entre le score uPDI et le tabagisme n'était pas statistiquement significative ( $p$  interaction = 0,55), et aucune association n'a été observée entre le score uPDI et l'aggravation des symptômes d'asthme aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses (Figure 26).

Concernant l'amélioration des symptômes d'asthme, l'interaction entre le score uPDI et le tabagisme n'était pas statistiquement significative ( $p$  interaction = 0,26), mais après stratification selon le statut tabagique, l'effet indirect positif médié par l'IMC d'une alimentation pro-végétale moins saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme était statistiquement significatif chez les fumeuses uniquement (OR (IC 95%) = 1,03 (0,99-1,06) chez les non-fumeuses, et 1,03 (1,00-1,06) chez les fumeuses).

Figure 28 : Associations entre le score uPDI (divisé par la médiane) et le changement de symptômes d'asthme stratifiées selon le statut tabagique

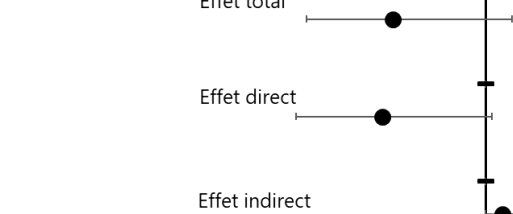
**AGGRAVATION**

P interaction uPDI et statut tabagique = 0,55

**NON FUMEUSES**

■ < médiane n=71/200

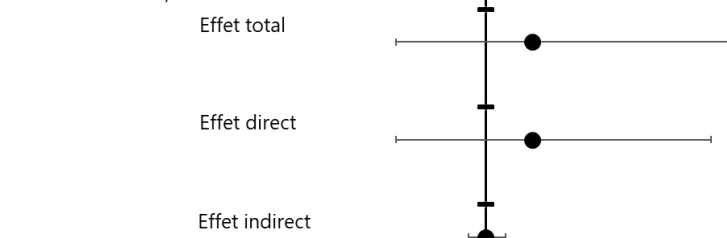
● ≥ médiane n=47/141



**FUMEUSES**

■ < médiane n=63/241

● ≥ médiane n=60/148



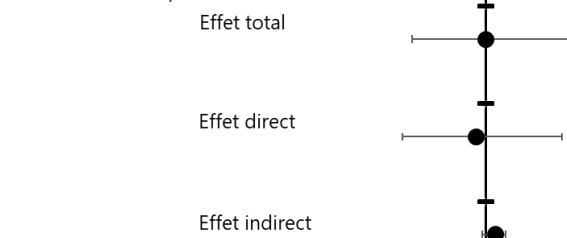
**AMELIORATION**

p interaction uPDI et statut tabagique = 0,26

**NON FUMEUSES**

■ < médiane n=547/200

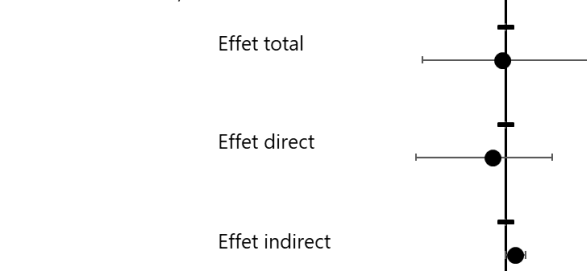
● ≥ médiane n=422/141



**FUMEUSES**

■ < médiane n=573/241

● ≥ médiane n=408/148



0 0,5 1 1,5 2

Modèles ajustés sur l'âge, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital, le fait d'avoir des parents fermiers.

### 3. Résumé des résultats

#### 3.1. PDI et profils de multimorbidité

Dans une analyse transversale incluant 3474 femmes avec un asthme, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale saine estimée par le scores hPDI était associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités métaboliques. Contrairement à nos hypothèses, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale moins saine estimée par le score uPDI était également associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités métaboliques. L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale conduisait à des résultats similaires. Après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, aucune association n'a été observée entre les scores hPDI et uPDI et le profil de multimorbidités « allergique ».

Nous avons aussi montré qu'une alimentation pro-végétale saine (hPDI) était associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités métaboliques, aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses ; et qu'une alimentation pro-végétale moins saine (uPDI) était associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités métaboliques, plutôt chez les fumeuses, et à un moindre risque d'avoir des multimorbidités allergiques, plutôt chez les non-fumeuses.

#### 3.2. PDI et incidence des symptômes d'asthme

Nous avons montré, chez 5700 femmes sans symptôme en 2011, qu'une alimentation pro-végétale saine plus élevée (hPDI) était associée à une incidence plus faible des symptômes d'asthme, et qu'un tiers (40%) de cette association était médié par l'IMC. Les analyses stratifiées sur le tabagisme ont montré des associations similaires. Contrairement à nos hypothèses, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale moins saine (uPDI) était aussi associée à une incidence plus faible des symptômes d'asthme, mais l'association était alors presque entièrement médiée par l'IMC (89%). L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale, la prise en compte comme médiateur de l'IMC déclaré en 2005, et l'exclusion des femmes avec un cancer ou des MCV à l'inclusion conduisaient à des résultats similaires.

Même si ni l'interaction entre l'uPDI et le tabagisme ni les associations n'étaient pas statistiquement significatives, notre hypothèse était vérifiée, mais uniquement chez les non-fumeuses; en effet, chez celles-ci, l'uPDI était associée de manière directe à une incidence plus élevée de symptômes d'asthme ( $OR > 1$ ), ainsi que de manière indirecte via l'IMC.

### 3.3. PDI et changement des symptômes d'asthme

Chez 2921 femmes avec des symptômes en 2011, nous avons montré qu'une alimentation pro-végétale, qu'elle soit saine ou moins saine, était associée à une amélioration des symptômes d'asthme uniquement médiée par l'IMC. Concernant l'aggravation des symptômes d'asthme, aucune association n'a été observée. L'ajustement supplémentaire sur la consommation énergétique totale, la prise en compte de l'IMC déclaré en 2005 comme médiateur, et l'exclusion des femmes avec un cancer ou des MCV à l'inclusion conduisaient à des résultats similaires.

Alors que l'interaction entre le tabagisme et le score uPDI n'était pas statistiquement significative, les analyses stratifiées selon le statut tabagique ont suggéré que l'effet de l'alimentation pro-végétale moins saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme médiée par l'IMC concernerait plutôt les fumeuses.

## PARTIE 5 : DISCUSSION GENERALE

---

### I. **SYNTHESE GENERALE DES RESULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE**

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis d'étudier, chez des femmes âgées, l'alimentation en prévention primaire de l'asthme, mais aussi en prévention secondaire. L'alimentation a été considérée dans sa globalité à l'aide de deux scores alimentaires : le score AHEI-2010 qui évalue la qualité globale d'une alimentation saine, et les scores hPDI et uPDI qui évaluent la qualité nutritionnelle d'une alimentation pro-végétale. Dans un contexte de prévention primaire, nous nous sommes intéressés aux associations entre ces deux scores alimentaires et l'incidence des symptômes d'asthme au cours du temps, en prenant en compte l'effet potentiel médiateur de l'obésité. Dans un contexte de prévention secondaire, nous avons d'abord étudié, chez les femmes avec un asthme, l'association entre ces scores alimentaires et des profils de multimorbidités (profil incluant l'obésité), puis l'association entre ces scores alimentaires et l'évolution des symptômes d'asthme au cours du temps, en prenant en compte l'effet potentiel médiateur de l'obésité.

#### 1. **L'alimentation en prévention primaire de l'asthme**

Lorsque la qualité de l'alimentation était estimée par le score AHEI-2010, une alimentation plus saine était associée à une incidence des symptômes d'asthme plus faible, et cette association était médiée à 40% par l'IMC. Les différentes analyses de sensibilité montraient des résultats similaires. Dans les travaux portant sur la qualité d'une alimentation pro-végétale, estimée par les scores hPDI et uPDI, une alimentation pro-végétale qu'elle soit saine ou moins saine, et ce dernier point, contrairement à notre hypothèse initiale, était associée à une incidence plus faible des symptômes d'asthme. Ces résultats suggèrent qu'une consommation moins importante de protéines animales est associée à une incidence d'asthme plus faible. Cependant, la



proportion médiée par l'IMC était différente lorsque nous tenions compte de la qualité nutritionnelle de l'alimentation pro-végétale. En effet, un tiers de cette association était médié par l'IMC lorsque les femmes choisissaient des aliments végétaux sains par rapport à des aliments végétaux moins sains, et presque entièrement par l'IMC lorsque les femmes choisissaient des aliments végétaux moins sains par rapport à des aliments végétaux sains. Ces résultats suggèrent qu'une alimentation pro-végétale saine serait plus directement liée à une incidence d'asthme plus faible, qu'une alimentation pro-végétale moins saine, dont l'effet sur l'asthme s'explique presque totalement par une diminution de l'IMC.

Le rôle du tabagisme doit être examiné attentivement dans les études d'association entre alimentation et asthme. En effet, le tabagisme modifie l'équilibre oxydant/antioxydant (en faveur des oxydants) [409] et l'association entre alimentation et asthme pourrait résulter d'une confusion résiduelle liée au tabagisme (par exemple, l'intensité et/ou la durée du tabagisme), le tabagisme étant associé à un mode de vie moins sain en général [410]. Les analyses stratifiées selon le statut tabagique pour l'AHEI-2010 montraient des associations similaires chez les non-fumeuses et les fumeuses. De manière intéressante, et même si les associations n'étaient pas statistiquement significatives, nos résultats pour le score uPDI étaient cohérents avec notre hypothèse (à savoir qu'une alimentation pro-végétale moins saine était associée à un risque plus élevé de développer des symptômes d'asthme), mais seulement chez les non-fumeuses. Ces résultats suggèrent que chez les fumeuses, qui subissent déjà un stress oxydant et une inflammation plus élevés en raison de l'inhalation du tabac [54], le choix d'une alimentation faible en produits d'origine animale peut être bénéfique pour réduire le risque d'asthme. Au contraire, chez les non-fumeuses, le choix d'une alimentation pro-végétale contenant des aliments sains serait bénéfique, tandis qu'une alimentation pro-végétale contenant des aliments moins sains serait délétère. Au moins cinq études ont examiné l'association entre une alimentation pro-végétale contenant des aliments moins sains et le risque de maladies chroniques en fonction du tabagisme [193, 411–414], et une seule a rapporté une association positive

entre l'uPDI et le risque de diabète de type 2 chez les non-fumeurs uniquement [414].

À notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à la relation entre scores alimentaires et incidence des symptômes d'asthme en prenant en compte l'IMC comme potentiel facteur de médiation. En utilisant les données de l'étude E3N, nous avons récemment rapporté que des scores hPDI et uPDI élevés avaient, à la fois des effets directs sur un risque plus faible de diabète de type 2, et des effets indirects médiés par l'IMC [415]. A notre connaissance, cinq études ont porté sur l'association entre le score AHEI-2010 et l'asthme, chez des adultes d'âge moyen [131, 321–324]. Quatre études ont utilisé une définition dichotomique de l'asthme [321–324] : deux d'entre elles n'ont pas trouvé d'association avec l'asthme actuel ou les symptômes [322], ni avec le risque d'asthme [321] et deux ont rapporté une association entre alimentation saine et avec le risque d'asthme [323, 324]. Dans deux de ces quatre études, les modèles principaux étaient ajustés sur l'IMC [321, 322] et aucune n'a conduit d'analyses stratifiées selon l'IMC. En ce qui concerne le score de symptômes d'asthme, une seule étude transversale, à partir des données de la cohorte NutriNet-Santé, a examiné son association avec l'AHEI-2010 et a rapporté qu'une alimentation saine était associée à un score de symptômes d'asthme plus bas [131]. Dans cette étude, les modèles principaux n'étaient pas ajustés sur l'IMC et des analyses stratifiées selon l'IMC ont été réalisées, qui confirmaient cette association.

En ce qui concerne les autres scores alimentaires en lien avec l'asthme chez les adultes, les études ont porté soit sur le score méditerranéen, soit sur le Dietary Inflammatory Index (DII), et aucune étude longitudinale n'a été conduite. À notre connaissance, deux études transversales ont montré qu'un score méditerranéen élevé était associé à un score de symptômes d'asthme plus bas à partir de la cohorte NutriNet-santé [131] et à une incidence d'asthme plus faible dans la cohorte Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women's Health [323]. Dans l'étude NutriNet-Santé, comme pour l'analyse portant sur l'AHEI-2010, les modèles principaux n'étaient pas ajustés sur l'IMC et des analyses stratifiées selon l'IMC ont été réalisées ; même si

l'interaction entre l'IMC et le score méditerranéen n'était pas statistiquement significative, les associations concernaient plutôt les hommes et les femmes avec un poids normal ou en surpoids [131]. Dans la cohorte Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women's Health, l'IMC n'a pas été pris en compte dans les analyses principales, et aucune analyse stratifiée selon l'IMC n'a été conduite [323]. En ce qui concerne le DII, une étude cas-témoin [330] et deux études transversales [322, 331] ont montré qu'un DII plus élevé était associé à l'asthme [330], ou à l'asthme actuel [322, 331]. Les modèles principaux de ces trois études étaient ajustés sur l'IMC [322, 330, 331]. Une seule étude a réalisé des analyses stratifiées selon l'IMC car l'interaction entre l'IMC et le DII était significative ; elle a montré qu'un DII plus élevé était associé à des symptômes de type sifflements uniquement chez les personnes en surpoids ou obèses [331]. Les différences de résultats peuvent provenir de la définition de l'asthme (continue ou dichotomique), de l'évaluation de l'alimentation (scores alimentaires basés sur les aliments ou nutriments recommandés pour la prévention des maladies ou liés à des processus physiopathologiques pertinents pour l'asthme), ou de la prise en compte du rôle de l'IMC dans l'association (facteur de confusion ou médiateur).

Au total, les résultats montraient qu'une alimentation saine était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme, à la fois de manière directe et via ses effets sur la réduction de l'obésité, et qu'une alimentation qui favorise des protéines végétales saines par rapport à des protéines animales, était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme essentiellement par un effet direct, ainsi que partiellement via ses effets sur la réduction de l'obésité, alors qu'une alimentation qui favorise des protéines végétales moins saines par rapport à des protéines animales était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme presque entièrement via ses effets sur la réduction de l'obésité. Ces résultats suggèrent que la prévention de l'obésité et le choix d'une alimentation saine, orientée vers une plus grande consommation de protéines végétales, doivent être encouragés dans des programmes multi-interventionnels pour la prévention primaire de l'asthme chez la femme âgée.

## 2. L'alimentation comme prévention secondaire de l'asthme

### 2.1. Multimorbidités associées à l'asthme

Chez les femmes avec un asthme, nos travaux ont montré qu'une alimentation saine, estimée par le score AHEI-2010, et qu'une alimentation pro-végétale saine estimée par le score hPDI, étaient associées à un moindre risque d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques. Contrairement à nos hypothèses, nous avons constaté qu'une alimentation pro-végétale moins saine était également associée à un risque plus faible d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques. La force de l'association était légèrement plus importante lorsque l'alimentation pro-végétale était évaluée par le score hPDI (c'est-à-dire, lorsque les femmes choisissaient des aliments végétaux plus sains par rapport à des aliments végétaux moins sains) que par le score uPDI. Ces résultats suggèrent, comme pour l'incidence de l'asthme, qu'une consommation moins importante de protéines animales est associée à un risque plus faible d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques. Les analyses de sensibilité ont montré des associations similaires. Aucune association n'a été mise en évidence entre ces scores et le fait d'avoir des multimorbidités allergiques.

Bien que le terme d'interaction entre les scores alimentaires et le tabagisme ne soit pas statistiquement significatif ( $p$  interaction=0,23), l'association entre une alimentation saine (AHEI-2010) et un moindre risque d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques concernait uniquement les non-fumeuses ; et l'association entre une alimentation pro-végétale moins saine (uPDI) et un moindre risque d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques concernait plutôt les fumeuses ( $p$  interaction=0,35) ; une alimentation pro-végétale moins saine était associée à un moindre risque d'avoir des multimorbidités allergiques chez les non-fumeuses seulement ( $p$  interaction=0,20). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les interactions n'étaient pas statistiquement significatives, et les tests de tendance à la limite de la significativité. Il est intéressant de noter que la proportion de non-fumeuses était plus élevée chez les femmes ayant un profil allergique (50%) que dans

les 2 autres profils (45% environ).

A notre connaissance, notre étude est la première à s'être intéressée à l'association entre alimentation et multimorbidités liées à l'asthme. Outre les morbidités liées aux allergies, qui sont fréquentes en particulier dans l'asthme de l'enfant, il a été rapporté plus récemment que les mécanismes impliqués dans l'asthme de l'adulte comprennent également plusieurs voies métaboliques et inflammatoires également liées à d'autres maladies chroniques telles que l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires [53]. Bien que les mécanismes sous-jacents restent inconnus, il a été suggéré que l'asthme et les MCV partagent des facteurs de risque communs tels que le tabagisme, l'obésité ou, plus récemment, l'exposition à la pollution de l'air [54]. Nos résultats suggèrent que l'alimentation pourrait être un de ces facteurs de risque commun.

## 2.2. Activité de la maladie

Concernant l'évolution des symptômes au cours du temps, nous avons montré qu'une alimentation plus saine, estimée par le score AHEI-2010, était associée de manière directe à une amélioration des symptômes d'asthme, et que cette association était médiée à 10% par l'IMC, alors qu'une alimentation pro-végétale (estimée par les scores hPDI et uPDI) plus élevée était associée à une amélioration des symptômes d'asthme uniquement médiée par l'IMC. Comme pour l'incidence des symptômes d'asthme, nous avons observé que l'association entre l'alimentation pro-végétale et l'amélioration des symptômes ne dépendait pas de la qualité nutritionnelle des protéines végétales consommées. Ces résultats suggèrent également qu'une consommation moins importante de protéines animales est associée à une amélioration des symptômes d'asthme. Les différentes analyses de sensibilité conduisaient à des résultats similaires. Aucune association n'a été mise en évidence entre les scores alimentaires (AHEI-2010, hPDI, uPDI) et l'aggravation des symptômes d'asthme.

Les analyses stratifiées selon le statut tabagique pour l'AHEI-2010 et le hPDI montraient des associations similaires chez les non-fumeuses et les fumeuses. Bien que l'interaction entre le tabagisme et le score uPDI ne soit pas statistiquement significative, les analyses stratifiées selon le tabagisme ont suggéré que l'effet de l'alimentation pro-végétale moins saine sur l'amélioration des symptômes d'asthme médiée par l'IMC concernerait plutôt les fumeuses. Les effectifs étant limités, ces résultats doivent s'interpréter avec prudence.

Concernant l'évolution des symptômes d'asthme au cours du temps, une seule étude a été conduite dans la littérature à partir des données de l'étude française EGEA, et a montré qu'une alimentation plus saine (AHEI-2010) était associée de manière directe à une amélioration des symptômes d'asthme chez les non-fumeurs uniquement, avec un effet indirect médié par l'IMC non statistiquement significatif et ne représentant que 5% de l'effet total [25]. Ces différences entre les résultats obtenus dans l'étude EGEA et ceux obtenus dans notre étude, peuvent s'expliquer à la fois par des différences de populations (hommes et femmes d'âge moyen 43 ans dans l'étude EGEA vs. femmes plus âgées dans E3N), et par une différence dans la définition de la stabilité des symptômes d'asthme (page 113).

Au total, les résultats montraient qu'une alimentation saine et qu'une alimentation qui favorise des protéines végétales saines par rapport à des protéines animales étaient associées à un moindre risque d'avoir des multimorbidités cardio-métaboliques ; et que ces deux types d'alimentation étaient aussi associés à une amélioration des symptômes d'asthme via leur effet sur la réduction de l'obésité. Ces résultats suggèrent que la prévention de l'obésité et le choix d'une alimentation saine, orientée vers une plus grande consommation de protéines végétales et une consommation moins importante de protéines animales doivent également être encouragés pour la prévention secondaire de l'asthme chez la femme âgée, et fournissent une preuve supplémentaire du rôle d'une mauvaise alimentation en tant que facteur de risque commun entre l'asthme et les maladies cardiovasculaires. Une meilleure

compréhension du rôle d'une alimentation saine pourrait conduire à des stratégies de gestion des risques pour les patients asthmatiques afin de réduire leur risque de MCV.

## II. ASPECTS METHODOLOGIQUES

L'étude de l'alimentation dans les maladies respiratoires soulève de nombreuses problématiques en épidémiologie, notamment en ce qui concerne la caractérisation de l'alimentation et de l'asthme, et les interrelations complexes entre l'alimentation, l'obésité et l'asthme. Les travaux conduits dans cette thèse ont permis d'aborder certaines de ces problématiques, notamment à travers l'utilisation de méthodes adaptées.

### 1. Evaluation de l'alimentation

Il existe différentes méthodes d'évaluation des apports alimentaires en épidémiologie nutritionnelle (elles ont été détaillées pages 44-47). Dans cette thèse, nous avons utilisé la méthode permettant de prendre en compte l'alimentation dans sa globalité, à partir d'une approche a priori avec l'utilisation de deux scores alimentaires. Ces scores permettent d'avoir une vision « globale » de l'alimentation et leur construction repose sur des connaissances scientifiques déjà établies dans le domaine de la nutrition, permettant ainsi de prendre en compte les interrelations potentielles entre aliments et/ou nutriments. L'utilisation de scores alimentaires permet également de valider les recommandations nutritionnelles de santé publique et d'insister sur l'importance de comportements globaux à prendre en considération pour améliorer l'état de santé en général et plus particulièrement dans le cadre de maladies spécifiques.

Le premier score utilisé dans la thèse, l'AHEI-2010, est basé sur une revue de la littérature exhaustive et une validation par des experts en nutrition, afin d'identifier les aliments et les nutriments associés à des risques plus faibles ou plus élevés de MCV, de cancer et de diabète de type 2 dans les études cliniques et épidémiologiques [179]. Il permet aussi de mesurer l'adéquation à des recommandations nutritionnelles. Le second score utilisé était le score PDI et ses sous-scores hPDI et uPDI, proposés plus récemment et qui permettent de mesurer l'adéquation à une alimentation spécifique, l'alimentation pro-végétale. Les types d'alimentation qui contiennent de faibles



quantités de protéines animale et de grandes quantités de protéines végétales sont de plus en plus populaires, à la fois pour des raisons de santé mais aussi d'un point de vue environnemental [408]. Les deux sous-scores hPDI et uPDI permettent d'évaluer la qualité nutritionnelle d'une alimentation pro-végétale [192, 193].

L'utilisation de plusieurs scores alimentaires permet de saisir la variabilité et la diversité des différents types d'alimentation (Tableau 47). La corrélation entre les scores AHEI-2010 et hPDI était de 0,60, ces deux scores permettant en effet de saisir des types d'alimentation saine. Dans les deux scores AHEI-2010 et hPDI, les céréales complètes, les fruits, les légumes, les fruits oléagineux et les légumes secs étaient considérés sains, et les jus de fruits, les boissons sucrées, les viandes rouges et charcuteries comme moins sains. Il existe cependant des différences entre le AHEI-2010 et le hPDI : le hPDI inclut plus d'items que l'AHEI-2010 ; l'AHEI-2010 reflète une alimentation « omnivore » saine (consommation de poissons ou fruit de mer conseillée) contrairement au score hPDI ; le score AHEI-2010 est basé à la fois sur des aliments (comme le hPDI) mais aussi sur des nutriments (tels que le sodium, les acides gras trans etc.) contrairement au hPDI ; le hPDI prend en compte les consommations de thé et café, de céréales raffinées, de pommes de terre, de gâteaux et confiseries, produits laitiers, et d'œuf contrairement à l'AHEI-2010 ; l'AHEI-2010 considère les acides gras présents généralement dans les poissons gras comme sains, alors que le hPDI considère les poissons, dans leur globalité, comme moins sains ; enfin, l'AHEI-2010 considère une consommation d'alcool modérée comme saine, alors que cet item n'est pas inclus dans le hPDI. La corrélation entre le score AHEI-2010 et le uPDI était de -0,41, ces deux scores n'ayant en commun que les items négatifs concernant les viandes et les graisses animales (via les viandes rouges et charcuterie pour l'AHEI-2010).

Tableau 47 : Comparaison des items inclus dans les scores hPDI, uPDI et AHEI-2010

	hPDI	uPDI	AHEI-2010
<b>Aliments d'origine végétales</b>			
<i>Sains</i>			
Céréales complètes	+	-	+
Fruits	+	-	+
Légumes	+	-	+
Fruits oléagineux	+	-	+
Légumes secs	+	-	+
Huiles végétales	+	-	+ (via les AGPI)
Thé et café	+	-	na
<i>Moins sains</i>			
Jus de fruits	-	+	-
Céréales raffinées	-	+	na
Pomme de terre	-	+	na
Boissons sucrées (soda)	-	+	-
Gâteaux et confiseries	-	+	na
<b>Aliments d'origine animales</b>			
Graisses animales	-	-	- (via les charcuteries et viandes rouges)
Produits laitiers	-	-	na
Œuf	-	-	na
Poisson ou fruit de mer	-	-	+ (en partie, via EPA et DHA)
Viande	-	-	- (via les charcuteries et viandes rouges)
Autres	-	-	na
<b>Sodium</b>	ns	ns	-
<b>Alcool</b>	ns	ns	modéré

- : consommation élevée contribue négativement au score ; + : consommation élevée contribue positivement au score ; na : ne contribue pas au calcul du score.

## 2. Evaluation de l'asthme

Dans les études épidémiologiques, l'évaluation de l'asthme a souvent été basée sur une définition dichotomique en « oui/non ». Or l'asthme est une maladie hétérogène avec de nombreux phénotypes, et qui varie au cours du temps. Ainsi, pour les travaux de la thèse, nous avons fait le choix d'utiliser le score de symptômes d'asthme qui permet de capturer l'hétérogénéité et la variabilité de la maladie [122, 123]. L'utilisation du score de symptômes d'asthme sur une échelle continue a été recommandée, car il serait plus adapté pour mettre en évidence l'impact de facteurs de risque, probablement en augmentant la puissance statistique (score continu). Les travaux qui se sont intéressés à l'asthme en prenant en compte une définition dichotomique n'ont montré, en général, aucun lien entre l'alimentation et l'asthme chez les adultes, alors que les études basées sur une définition continue de l'asthme ont montré des associations entre l'alimentation et le score de symptômes d'asthme chez les adultes. Le score de symptômes d'asthme permet aussi d'étudier l'évolution des symptômes à la fois chez les personnes sans symptôme mais aussi chez celles avec des symptômes, intégrant ainsi différents niveaux de prévention, à la fois primaire et secondaire.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié à la fois l'incidence des symptômes d'asthme en considérant uniquement les femmes qui avaient déclaré n'avoir aucun symptôme dans le premier questionnaire respiratoire, et le changement des symptômes pour celles qui avaient déclaré avoir au moins un symptôme dans le premier questionnaire. Pour ces derniers résultats, nous avons ajusté, en analyse de sensibilité sur le score de symptôme à l'inclusion (2011). Nos résultats renforcent la pertinence de l'utilisation du score de symptômes d'asthme et de son évolution, dans les études épidémiologiques portant sur l'association entre l'alimentation et l'asthme.

### 3. Interrelations complexes entre l'alimentation, l'obésité et l'asthme

Afin d'étudier au mieux les interrelations complexes entre l'alimentation, l'obésité et l'asthme (pages 82-87), deux approches ont été choisies dans cette thèse. Une première, basée sur l'étude d'un phénotype d'asthme qui intègre l'obésité, et une seconde, qui considère l'obésité comme un facteur de médiation entre l'alimentation et l'asthme.

Une des originalités de la thèse repose sur l'utilisation de profils de multimorbidités chez les femmes avec un asthme, profils définis a posteriori par des analyses en classes latentes, à partir de l'ensemble des remboursements de médicaments de la MGEN et d'informations issues des questionnaires pour l'obésité ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), le syndrome des apnées du sommeil (oui/non) et le statut tabagique [139]. Les méthodes de classification sont de plus en plus utilisées en épidémiologie, mais encore rarement en pharmaco-épidémiologie. En appliquant cette méthode de classification sur les classes thérapeutiques des médicaments utilisés et l'obésité, trois profils de femmes avec un asthme présentant un niveau de risque différent de mauvais contrôle de la maladie ont été identifiés [139]. Les travaux de cette thèse ont montré que l'alimentation devait être considérée comme un déterminant de ces profils, soulignant ainsi leur pertinence pour la recherche de différents facteurs de risque.

Dans la thèse, nous avons utilisé des analyses de médiation dans le cadre contrefactuel pour étudier l'association entre alimentation et asthme, en prenant en compte l'IMC (utilisé comme proxy du statut anthropométrique) comme potentiel médiateur. Ces analyses sont basées sur des hypothèses fortes, c'est-à-dire l'absence de facteurs de confusion non mesurés pour l'exposition-outcome, l'exposition-médiateur ou le médiateur-outcome, et l'absence de variables qui seraient des effets de l'exposition et joueraient le rôle de facteur de confusion dans la relation entre médiateur et pathologie d'intérêt [418]. Dans le cadre de cette thèse, nous avons considéré qu'il n'y avait :

1. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre les scores alimentaires et l'évolution des symptômes d'asthme,
2. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre l'IMC et l'évolution des symptômes d'asthme,
3. Aucun facteur de confusion non mesuré pour les associations entre les scores alimentaires et l'IMC,
4. Aucun facteur de confusion pour les associations entre les l'IMC et l'évolution des symptômes d'asthme, affecté par les scores alimentaires

Pour cela, nous avons ajusté sur les facteurs de confusion potentiels, à savoir, l'âge, le statut tabagique, l'activité physique, le niveau d'études, le statut marital et le fait d'avoir des parents fermiers. La question de l'ajustement sur la consommation énergétique totale est plus délicate. En effet, d'un individu à l'autre, l'apport calorique est principalement modulé par trois facteurs : la corpulence, l'efficacité métabolique (la capacité à utiliser plus ou moins d'énergie pour assimiler les nutriments et maintenir le corps à température constante) et l'activité physique [342]. Par conséquent, l'apport énergétique total peut être lié au risque de maladie soit directement soit indirectement comme résultat de l'association avec un ou plusieurs de ces trois facteurs. Il est donc recommandé dans l'analyse de données d'épidémiologie nutritionnelle d'ajuster sur ce facteur [342]. Cependant, il a récemment été discuté dans la littérature que la consommation énergétique totale serait sur un chemin causal entre alimentation et maladies [403], et donc ne serait pas un facteur de confusion mais plutôt un médiateur. Dans le cadre des travaux de cette thèse, nous avons fait le choix de ne pas ajuster sur la consommation de calories dans les modèles principaux mais de conduire des analyses de sensibilité ajustées sur cette variable.

Bien que d'autres méthodes aient depuis été développées pour la mise en œuvre des analyses de médiation dans le contexte contrefactuel comme le « The two-stage regression model » développé par Valeri and VanderWeele [384, 419], nous avons utilisé la méthode proposée par Lange et al. [383] à partir de modèles marginaux

structuraux. Cette méthode fournit, en plus des effets directs, indirects et totaux, une mesure quantitative de la proportion de l'association médiée par un médiateur donné. Cette proportion, quand elle peut être calculée, est un indicateur intéressant pour mieux comprendre et quantifier les mécanismes potentiellement impliqués dans les associations observées. Néanmoins, cette proportion ne peut pas être calculée lorsque l'effet direct et l'effet indirect ont des effets dans des sens opposés (proportion médiée supérieure à 100% ou non calculable si l'effet total est égal à 0 par exemple) [418]. Enfin, il est important de noter que cette méthode fournit généralement des valeurs faibles pour les effets indirects; dans nos travaux, les ORs des effets indirects variaient entre 0,97 et 1,03, ce qui a aussi été observé dans la littérature avec d'autres pathologies d'intérêt [374, 375, 415, 420, 421], d'autres expositions [26, 374, 375, 420] ou d'autres médiateurs [374, 375, 420]. Néanmoins, cette méthode reste une alternative très pertinente aux essais randomisés qui sont difficiles à mettre en œuvre, en permettant d'interpréter à la fois la force de l'association pour les effets direct, indirect et total, et la proportion médiée.

### **III. IMPACTS ET PERSPECTIVES EN SANTE PUBLIQUE**

Les résultats de cette thèse ont également plusieurs implications en termes de santé publique, notamment sur des recommandations visant à l'amélioration de la qualité de l'alimentation (promotion d'une alimentation saine, et d'une alimentation avec moins de protéines animales) et la prévention de l'obésité et du tabagisme. Ces facteurs étant des facteurs de risque modifiables impliqués dans de nombreuses maladies chroniques, ces recommandations sont utiles au-delà de l'asthme.

#### **1. Favoriser une alimentation saine et pro-végétale**

Le rôle de l'alimentation est maintenant bien établi pour de nombreuses maladies chroniques comme le diabète de type 2, les MCV ou le cancer, et de nombreuses recommandations nutritionnelles ont été faites pour promouvoir une alimentation saine. Concernant l'alimentation pro-végétale, de nombreux messages de santé publique ont été réalisés pour inciter la population à diminuer la consommation de

certaines produits animaux tels que la viande rouge ou la charcuterie et d'augmenter la consommation de légumineuses, de fruits et légumes et de céréales complètes afin de diminuer les risques de cancers [422].

Ces messages de santé publique ont à la fois un intérêt pour la santé mais aussi pour l'environnement. En effet, des études ont montré que le poids des maladies non transmissibles allait s'alourdir au niveau mondial et que la production alimentaire allait avoir un impact négatif croissant sur les émissions de gaz à effet de serre, la pollution par l'azote et le phosphore, la perte de biodiversité et l'utilisation de l'eau et des terres, et donc sur la stabilité du système climatique [408]. Récemment, une commission réunissant 37 experts dans des domaines de la santé, de l'agriculture, des sciences politiques et du développement durable s'est réunie afin de proposer des objectifs scientifiques mondiaux pour déterminer quelle alimentation permettrait à la fois une meilleure santé et une production alimentaire durable. Parmi les conclusions de la commission, il a été recommandé de favoriser une alimentation saine avec un apport calorique approprié se composant d'une grande diversité d'aliments d'origine végétale sains, notamment des céréales complètes (au détriment des céréales raffinées), le moins de produits ultra-transformés et sucres ajoutés possibles ; et de favoriser les graisses insaturées (plutôt que saturées, et donc une faible quantité d'aliments d'origine animale) [408]. Les items inclus dans le score hPDI correspondent à ces recommandations. Au vu des enjeux, il apparaît donc comme un score particulièrement pertinent pour étudier les associations entre alimentation et maladies chroniques dont l'asthme.

Dans le cadre de cette thèse, les résultats obtenus à partir du score AHEI-2010 et des scores hPDI et uPDI suggèrent qu'une alimentation saine qui favoriserait une alimentation avec moins de protéines animales pourrait être un levier important à la fois pour la prévention primaire de l'asthme (pour éviter l'apparition de symptômes), mais également pour sa prévention secondaire (pour améliorer la santé respiratoire et sa prise en charge). Ces résultats sont en parfaite adéquation avec les messages de

santé publique véhiculés en France par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) [423] pour promouvoir une alimentation saine. En effet, depuis 2001, les recommandations visaient traditionnellement à augmenter la consommation des fruits et légumes (5 portions par jour), à encourager la consommation quotidienne de produits céréaliers (raffinés ou complet), et à limiter les consommations de charcuterie et de viande rouge (sans spécification des quantités). Les nouvelles recommandations de 2019 [423] incitent les Français à favoriser la consommation de céréales complètes et de légumineuses, ce qui permet ainsi d'augmenter la part des protéines végétales, et conseille des quantités maximales à ne pas dépasser concernant la charcuterie (150g/semaine) et la viande rouge (500g/semaine). Cependant, ces recommandations sont faites en population générale et il serait intéressant d'établir des messages de santé publique spécifiques à la population à risque d'asthme (prévention primaire) ou chez les personnes avec un asthme (prévention secondaire) comme cela peut être le cas dans le cadre d'autres maladies chroniques. Nos résultats fournissent une preuve supplémentaire du rôle majeur d'une mauvaise alimentation en tant que facteur de risque commun entre l'asthme et les MCV. Une meilleure compréhension du rôle d'une alimentation saine qui favoriserait une alimentation pro-végétale pourrait conduire à des stratégies de gestion des risques pour les patients avec un asthme afin de réduire leur risque de MCV.

## 2. Prévention de l'obésité et du tabagisme

L'obésité est une maladie chronique à l'échelle mondiale. Le nombre d'adultes en surpoids ou obésité ( $IMC \geq 25$ ) était estimé à plus de 1,9 milliards en 2016 [341]. L'obésité est un facteur de risque de nombreuses maladies chroniques dont le cancer et les MCV [371]. De nombreux pays ont mis en place des mesures de prévention de cette maladie [424, 425]. En France, le « Plan obésité » a été mis en place en 2010 par le Ministère de la Santé [426]. Ce plan recommande notamment de favoriser une activité physique régulière. Le PNNS, en plus des recommandations sur l'alimentation, intègre également des recommandations sur l'activité physique et la sédentarité [427].



Un autre facteur de risque de l'asthme, le tabagisme, également souvent associé à un mode de vie moins sain dont une mauvaise qualité de l'alimentation [410], n'est actuellement pas pris en compte dans les recommandations nutritionnelles. Pour autant, le tabagisme est un facteur de risque majeur de nombreuses maladies chroniques [428]. Pour la prévention de ces maladies, de nombreux messages de santé publique visant la réduction du tabagisme ont depuis longtemps été mis en place [429]. En France, un programme national de lutte contre le tabac a été instauré en 2014 [430] et prolongé dans le cadre du Programme National de Lutte contre le Tabac 2018-2022, avec notamment pour objectif d'avoir moins de 16% de fumeurs quotidiens d'ici 2027 [431].

Les travaux de cette thèse ont montré que l'impact de l'alimentation, qu'elle soit estimée par l'AHEI-2010, le hPDI ou le uPDI avait un effet indirect passant par l'IMC partiellement ou totalement selon les scores. Ils suggèrent également, bien qu'il faille être prudent dans l'interprétation, qu'il faudrait favoriser une alimentation avec moins de protéines animales (quelle que soit la qualité de ce régime) chez les fumeurs alors que chez les non-fumeurs, il faudrait recommander une alimentation pro-végétale saine. Pour conclure, nos résultats vont dans le sens d'un effet multiple de plusieurs facteurs de risque, incluant le tabagisme, l'obésité et l'alimentation. Ainsi il apparaît comme essentiel d'avoir des programmes multi-interventionnels basés à la fois sur la promotion d'une alimentation saine et pro-végétale, mais aussi sur la promotion d'une activité physique ou la diminution de la sédentarité pour diminuer le risque d'obésité, et la lutte contre le tabagisme. Cela permettrait d'optimiser les messages de santé publique visant à lutter contre les maladies chroniques en général, et l'asthme en particulier.

## IV. FORCES ET LIMITES

### 1. Extrapolation des résultats

La cohorte E3N, qui s'intéresse aux femmes âgées, est particulièrement pertinente pour étudier le rôle de l'alimentation sur l'asthme, car l'asthme est fréquent dans cette population, moins bien contrôlé, et l'obésité est fréquente, comparativement à une population plus jeune. Néanmoins, les femmes qui font partie de cette cohorte ont un niveau d'études plus élevé, et sont globalement plus motivées pour s'occuper de leur santé que la moyenne de la population [390], la généralisation des résultats doit donc se faire avec prudence. Le principal risque lié à la sur-représentativité de comportements favorables à la santé par rapport à la population générale est de sous-estimer la force des associations entre alimentation et asthme. Néanmoins, l'homogénéité relative de la population E3N facilite l'inférence causale de la relation entre l'alimentation et l'asthme, avec des groupes plus comparables que dans une population plus hétérogène (limitant ainsi le risque de confusion résiduelle).

Une limite concernant l'étude des profils de multimorbidités est la nature transversale des analyses, mais ces profils ont été réalisés à partir de la base exhaustive des données de remboursement des médicaments de la MGEN, qui permet d'avoir des informations précises sur les multimorbidités des femmes de la cohorte.

La taille de l'échantillon a permis de prendre en compte plusieurs facteurs de confusion potentiels et d'effectuer des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité afin d'évaluer la robustesse des résultats, bien que notre population analytique ne représente qu'un tiers de l'étude Asthma-E3N et que la taille des sous-échantillons soit parfois limitée, notamment pour les analyses stratifiées selon le tabagisme.

### 2. Causalité

Pour les travaux de cette thèse, nous avons veillé à utiliser les informations qui respectent la temporalité entre l'exposition, le médiateur et la pathologie d'intérêt, à savoir que l'alimentation soit recueillie avant l'IMC, lui-même recueilli avant le

diagnostic d'asthme. Cependant, ces analyses peuvent tout de même présenter certaines limites :

1. Bien que nous ayons utilisé la moyenne des scores alimentaires de 1993 et 2005, estimés à partir de questionnaires alimentaires validés [398], nous avons pu capturer de manière insuffisante les modifications éventuelles de l'alimentation entre 1993 et 2011 ;
2. Les symptômes d'asthme ont été évalués en 2011 et 2018, ce qui représente seulement deux points de mesure pour évaluer l'évolution des symptômes d'asthme, mais nous avons utilisé des outils validés pour estimer le score des symptômes d'asthme [122] ;
3. Afin de respecter la temporalité, l'IMC choisi pour les analyses était celui recueilli en 2008 (entre l'évaluation du régime alimentaire et la mesure des symptômes d'asthme). Néanmoins, nous reconnaissons que l'IMC peut avoir changé au cours de la période d'étude. Cependant, les analyses de sensibilité conduites en utilisant l'IMC déclaré en 2005 (au lieu de celui de 2008) montraient des résultats très similaires à ceux des analyses principales. La corrélation entre le poids déclaré en 2005 et celui de 2008 était de 0,91, et la proportion de femmes obèses très similaire (5,3% en 2005 et 6,0% en 2008). Bien que nous reconnaissons les limites des informations auto-déclarées sur l'IMC, l'anthropométrie auto-déclarée s'est avérée fiable dans une étude de validation au sein de la cohorte E3N [432].

### 3. Biais liés à l'évaluation de la santé respiratoire

Dans l'étude Asthma-E3N, il n'existe pas de données cliniques concernant les données respiratoires, et les symptômes d'asthme ont été évalués à partir de questionnaires auto-déclarés standardisés et validés. Ces questionnaires sont l'outil privilégié dans de nombreuses enquêtes épidémiologiques [117, 397]. La principale source d'erreur de classification des maladies dans cette population de femmes âgées est probablement liée au diagnostic différentiel avec la BPCO, un chevauchement potentiel entre l'asthme et la BPCO ayant pu contribuer à l'association entre les scores

alimentaires et l'asthme. Néanmoins, nous avons utilisé un score de symptômes d'asthme qui mesure des symptômes spécifiques de l'asthme (et non de la BPCO) [123], et non pas une définition dichotomique de l'asthme, plus susceptible d'inclure des patients atteints de BPCO [122].

#### 4. Biais liés au recueil des données alimentaires

Les consommations alimentaires ont été recueillies à partir de deux FFQ en 1993 et 2005, ce qui peut conduire à des erreurs de classement dans l'évaluation de la prise alimentaire. En ce qui concerne l'évaluation des scores alimentaires à partir des questionnaires alimentaires, des informations limitées étaient disponibles pour la consommation de céréales complètes, car ce type d'aliments était peu consommé entre 1990 et le début des années 2000 ; cette consommation, qui est probablement sous-estimée dans E3N mais essentielle pour distinguer le hPDI du score uPDI peut avoir contribué aux résultats similaires que nous observons pour le hPDI et le uPDI.

#### 5. Confusion résiduelle

La cohorte E3N permet de prendre en compte de nombreux facteurs. Les associations entre l'alimentation et l'asthme chez les fumeuses peut résulter d'une confusion résiduelle due au tabagisme (comme l'intensité et la durée du tabagisme). Afin de prendre en compte ce biais, nous avons systématiquement recherché les interactions entre l'alimentation et le tabagisme, puis stratifié selon le statut tabagique.

La multimorbidité liée à l'asthme étant très fréquente, en particulier chez les personnes âgées [20], les résultats obtenus pourraient être dus à l'effet de confusion par certaines maladies, notamment les MCV ou les cancers. Aussi, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en excluant les femmes présentant des comorbidités antérieures (MCV et cancers) et avons observé des associations similaires, ce qui suggère que l'alimentation peut jouer un rôle sur l'asthme indépendamment de son association avec d'autres maladies chroniques.

Enfin, l'apport calorique peut se trouver sur le chemin causal entre l'alimentation et l'asthme [403]. Afin d'éviter toute substitution isocalorique des aliments, nos modèles principaux n'étaient pas ajustés sur l'énergie totale. Cependant, nous avons réalisé des analyses de sensibilité ajustées sur l'apport énergétique total, avec des résultats similaires aux modèles sans ajustement.

## V. PERSPECTIVES

Plusieurs perspectives de recherche découlent des résultats de cette thèse. Elles portent à la fois sur l'utilisation d'autres scores alimentaires, d'autres phénotypes d'asthme et leurs évolutions, d'autres indicateurs de l'obésité, et sur d'autres analyses à conduire pour clarifier les relations complexes entre les facteurs nutritionnels (alimentation, activité physique, obésité) et l'asthme.

### 1. Autres scores alimentaires

Il existe d'autres scores alimentaires qui ont été développés à partir d'aliments et/ou de nutriments ayant des propriétés biologiques d'intérêt dans certains mécanismes physiopathologiques. Le Dietary inflammatory index (DII) [433], notamment, a été proposé pour évaluer le potentiel inflammatoire de l'alimentation. A notre connaissance, quatre études se sont intéressées à l'association entre le score DII et l'asthme chez les adultes [322, 330–332] avec des résultats divergents mais aucune n'a encore porté sur le score de symptômes d'asthme ou son évolution. Le score Total Antioxydant Capacity (TAC) a été conçu pour estimer le potentiel antioxydant de l'alimentation [196]. Les voies du stress oxydant et de l'inflammation sont deux des voies d'intérêt dans les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'asthme. A ce jour, aucune étude longitudinale n'a été conduite chez les adultes entre le TAC et l'asthme.

### 2. Autres phénotypes d'asthme et leurs évolutions

Les travaux conduits ont porté sur trois profils de multimorbidités à partir des données de remboursements de la MGEN entre 2009 et 2011. Il serait intéressant

d'établir à nouveau ces profils à d'autres temps pour mettre à jour les profils de multimorbidités. Concernant l'évolution des symptômes d'asthme, nous avons seulement deux mesures en 2011 et en 2018. Depuis 2021 (Q13), les questions du score de symptômes ont été intégrées dans les questionnaires de suivi, il serait donc intéressant de mener d'autres analyses avec des mesures répétées du score de symptômes d'asthme. Enfin, il existe des outils standardisés et validés qui permettent d'évaluer le contrôle de l'asthme dont l'ACT [434]. Ces données ont été recueillies en 2011 et pourraient faire l'objet d'un nouveau recueil afin d'étudier les associations entre l'alimentation et le contrôle de l'asthme à partir d'analyses longitudinales.

### 3. Autres indicateurs de l'obésité

Afin d'étudier le rôle médiateur de l'obésité dans l'association alimentation-asthme, nous n'avons considéré que l'IMC dans nos analyses pour évaluer l'obésité. Cependant, il pourrait être intéressant de prendre en compte les changements de poids ou d'IMC ou de disposer de plusieurs mesures de l'adiposité en plus de l'IMC. Il serait par exemple intéressant d'évaluer le rôle du tour de taille et du pourcentage de masse grasse en tant que médiateur potentiel dans nos analyses. Le poids et la silhouette évoluent au cours de la vie et les trajectoires de silhouette corporelle pourraient refléter ces changements. Des études ont montré qu'il était plus pertinent d'étudier l'évolution de l'IMC, plutôt que de regarder l'IMC à un temps  $t$ [392]. Plutôt que d'étudier simplement l'amplitude du changement d'IMC, il a été proposé de s'intéresser aux profils d'évolution de l'IMC [392]. En effet, dans l'hypothèse d'une relation causale, il est tout à fait possible qu'une même augmentation de l'IMC ne soit pas associée à la même augmentation du risque, selon que cette augmentation ait lieu dès l'enfance, autour de la puberté, ou progressivement tout au long de la vie. L'étude des relations entre les différentes trajectoires d'évolution de l'IMC avec les données de santé pourrait permettre d'identifier certains profils associés à un risque accru de développer une maladie en lien avec l'obésité, et de cibler plus spécifiquement certaines tranches d'âge de la population pour des interventions.

#### 4. Rôle des facteurs nutritionnels dans l'asthme

Au-delà de l'alimentation et de l'obésité, l'activité physique a également des relations complexes avec l'asthme. En effet, l'alimentation, l'activité physique et la composition corporelle sont des facteurs nutritionnels étroitement liés (à un instant  $t$  donné) mais également dépendants du temps, rendant ainsi difficile l'estimation de leurs effets sur l'évolution de l'asthme [22]. En effet, dans une perspective longitudinale, en plus du rôle potentiel de chaque facteur nutritionnel à un instant  $t$ , sur l'asthme à un instant  $t+1$ , l'asthme à l'instant  $t-1$  peut avoir modifié les facteurs nutritionnels à l'instant  $t$  (par exemple, des symptômes d'asthme peuvent entraîner une diminution de l'activité physique), et chaque facteur nutritionnel à l'instant  $t-1$  peut avoir modifié un autre facteur nutritionnel à l'instant  $t$  (par exemple, le surpoids/l'obésité peut entraîner une modification des comportements alimentaires et/ou de l'activité physique). Ainsi, il existe un problème de confusion liée au temps qui doit être prise en compte et, dans cette situation, les méthodes d'analyse standard peuvent donner des résultats biaisés. À notre connaissance, une seule étude a été menée dans le cadre des associations dépendantes du temps entre l'activité physique, l'IMC et l'asthme (utilisant également les données de l'étude E3N) et a suggéré un effet délétère causal indépendant du surpoids et de l'obésité sur l'asthme actuel, mais pas d'effet causal indépendant de l'activité physique sur l'asthme actuel [435]. Cependant, cette étude a considéré l'asthme en prenant une définition dichotomique et l'utilisation de l'évolution des symptômes d'asthme pourrait permettre d'améliorer la puissance statistique [122].

## REFERENCES

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, Abdollahpour I, Abolhassani H, Aboyans V, Abrams EM, Abreu LG, Abrigo MRM, Abu-Raddad LJ, Abushouk AI, Acebedo A, Ackerman IN, Adabi M, Adamu AA, Adebayo OM, Adekanmbi V, Adelson JD, Adetokunboh OO, Adham D, Afshari M, Afshin A, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Elsevier*; 2020; 396: 1204–1222.
2. Song P, Adeloye D, Salim H, Dos Santos JP, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health* 12: 04052.
3. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy* 2018; 73: 284–294.
4. Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* 2016; 12: 18–28.
5. Yáñez A, Cho S-H, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, Peters S, Niimi A, Ledford DK, Katial R, Fabbri LM, Celedón JC, Canonica GW, Busse P, Boulet L-P, Baena-Cagnani CE, Hamid Q, Bachert C, Pawankar R, Holgate ST. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 1–16.
6. Baptist AP, Hamad A, Patel MR. Older women with asthma: special challenges in treatment and self-management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 125–130.
7. Song W-J, Cho S-H. Challenges in the Management of Asthma in the Elderly. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 431–439.
8. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1–23.
9. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–2235.
10. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 2783–2797.
11. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017; 100: 1–31.
12. Dumas O. Cleaners and airway diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 101–109.
13. Hosseini B, Berthon BS, Wark P, Wood LG. Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-



- Analysis. *Nutrients* [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2017 [cited 2022 Nov 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409680/>.
14. von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *The Lancet* 2020; 396: 854–866.
  15. Guilleminault L, Williams EJ, Scott HA, Berthon BS, Jensen M, Wood LG. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients* 2017; 9.
  16. Varraso R, Camargo CA. Diet and asthma: need to account for asthma type and level of prevention. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1147–1150.
  17. Cespedes EM, Hu FB. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101: 899–900.
  18. Koumpagioti D, Boutopoulou B, Moriki D, Priftis KN, Douros K. Does Adherence to the Mediterranean Diet Have a Protective Effect against Asthma and Allergies in Children? A Systematic Review. *Nutrients* 2022; 14: 1618.
  19. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1169–1179.
  20. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582–2588.
  21. Boggs DA, Rosenberg L, Rodríguez-Bernal CL, Palmer JR. Long-term diet quality is associated with lower obesity risk in young African American women with normal BMI at baseline. *J. Nutr.* 2013; 143: 1636–1641.
  22. Bédard A, Li Z, Ait-hadad W, Camargo CA, Leynaert B, Pison C, Dumas O, Varraso R. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3013.
  23. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, Celedón JC, Shore SA, American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 325–335.
  24. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, Garudathri J, Raymond D, Poynter ME, Bunn JY, Irvin CG. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508-515.e1-2.
  25. Li Z, Kesse-Guyot E, Dumas O, Garcia-Aymerich J, Leynaert B, Pison C, Le Moual N, Romieu I, Siroux V, Camargo CA, Nadif R, Varraso R. Longitudinal study of diet quality and change in asthma symptoms in adults, according to smoking status. *Br. J. Nutr.* 2017; 117: 562–571.

26. Li Z, Rava M, Bédard A, Dumas O, Garcia-Aymerich J, Leynaert B, Pison C, Le Moual N, Romieu I, Siroux V, Camargo CA, Nadif R, Varraso R. Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax* 2017; 72: 206–212.
27. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2022 Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
28. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005; 127: 845–850.
29. Pekkanen J, Sunyer J. Problems in using incidence to analyze risk factors in follow-up studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2008; 23: 581–584.
30. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18: 716–725.
31. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 660–668.
32. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 101–108.
33. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life. *Allergol Int* 2014; 63 Suppl 1: 23–28.
34. Olivenstein R, Hamid Q. Asthma in the elderly ... Their time is right now. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 457–458.
35. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, Costantino MT, Crivellaro MA, Guarnieri G, Scichilone N, ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med* 2014; 108: 1091–1099.
36. Boulet L-P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 8–21.
37. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Genet Med* 2007; 4 Suppl B: S133-146.
38. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, Roche N, Soriano JB, Worth H. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res* 2016; 17: 51.
39. Fuhlbrigge A, Reed ML, Stempel DA, Ortega HO, Fanning K, Stanford RH. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 529–533.
40. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2006 Available from: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglcle-findmkaj/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2006-GINA.pdf>.

41. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1045–1056.
42. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier M-H, Aschard H, Boudier A, Bousquet J, Chanoine S, Donnay C, Dumas O, Gormand F, Jacquemin B, Just J, Margaritte-Jeannin P, Matran R, Pison C, Rage E, Rava M, Sarnowski C, Smit LAM, Temam S, Varraso R, Vignoud L, Lathrop M, Pin I, Demenais F, Kauffmann F, Siroux V. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Revue des Maladies Respiratoires* 2015; 32: 822–840.
43. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet* 2023; : S0140-6736(22)02125-0.
44. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 553–558.
45. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 68–74.
46. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268: 3437–3440.
47. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, Somers SC, Stampfer MJ, Schwartz J, Speizer FE, Camargo CA. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379–386.
48. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, Janson C, Jarvis D, Omenaas ER, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Svanes C. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 8–14.
49. Fida NG, Williams MA, Enquobahrie DA. Association of Age at Menarche and Menstrual Characteristics with Adult Onset Asthma among Reproductive Age Women. *Reprod Syst Sex Disord* 2012; 1: 111.
50. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 28.
51. Sahni S, Talwar A, Khanijo S, Talwar A. Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease. *Adv Respir Med* 2017; 85: 97–108.
52. Kim D, Glazier RH, Zagorski B, Kawachi I, Oreopoulos P. Neighbourhood socioeconomic position and risks of major chronic diseases and all-cause mortality: a quasi-experimental study. *BMJ Open* 2018; 8: e018793.

53. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Antó JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 364–374.
54. Temam S, Chanoine S, Bédard A, Dumas O, Sanchez M, Boutron-Ruault M-C, Siroux V, Rican S, Varraso R, Le Moual N. Low socioeconomic position and neighborhood deprivation are associated with uncontrolled asthma in elderly. *Respiratory Medicine* 2019; 158: 70–77.
55. Platts-Mills TAE, Erwin EA, Heymann PW, Woodfolk JA. Pro: The evidence for a causal role of dust mites in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 109–113; discussion 120–121.
56. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM, Thorne PS, Zeldin DC. Sensitization and exposure to pets: The effect on asthma morbidity in the United States population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 101–107.e2.
57. ANSES. Impact sanitaire de l'exposition aux moisissures présentes dans l'air ambiant [Internet]. 2020 Available from: file:///C:/Users/wa\_hadad/Downloads/AIR2018SA0011Ra.pdf.
58. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, Liccardi G, Popov T, van Cauwenberge P. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; 62: 976–990.
59. García-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy* 2017; 72: 1849–1858.
60. Idrose NS, Tham RCA, Lodge CJ, Lowe AJ, Bui D, Perret JL, Vicendese D, Newbiggin EJ, Tang MLK, Aldakheel FM, Waidyatillake NT, Douglass JA, Abramson MJ, Walters EH, Erbas B, Dharmage SC. Is short-term exposure to grass pollen adversely associated with lung function and airway inflammation in the community? *Allergy* 2021; 76: 1136–1146.
61. Kitinoja MA, Hugg TT, Siddika N, Rodriguez Yanez D, Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Short-term exposure to pollen and the risk of allergic and asthmatic manifestations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10: e029069.
62. Le Moual N, Dumas O. Asthme et produits ménagers. *La lettre du pneumologue* 2016; 19: 280–286.
63. Lemire P, Dumas O, Chanoine S, Temam S, Severi G, Boutron-Ruault M-C, Zock J-P, Siroux V, Varraso R, Le Moual N. Domestic exposure to irritant cleaning agents and asthma in women. *Environ Int* 2020; 144: 106017.
64. Dumas O, Bédard A, Marbac M, Sedki M, Temam S, Chanoine S, Severi G, Boutron-Ruault M-C, Garcia-Aymerich J, Siroux V, Varraso R, Le Moual N. Household cleaning and poor asthma control among elderly women. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; : S2213219821002026.

65. Pacheco Da Silva E, Sit G, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, Roche N, Zins M, Varraso R, Dumas O, Le Moual N. Household use of green and homemade cleaning products, wipe application mode, and asthma among French adults from the CONSTANCES cohort. *Indoor Air* [Internet] 2022 [cited 2022 Aug 1]; 32 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ina.13078>.
66. Madaniyazi L, Xerxes S. Outdoor air pollution and the onset and exacerbation of asthma. *Chronic Dis Transl Med* 2021; 7: 100–106.
67. Hasunuma H, Sato T, Iwata T, Kohno Y, Nitta H, Odajima H, Ohara T, Omori T, Ono M, Yamazaki S, Shima M. Association between traffic-related air pollution and asthma in preschool children in a national Japanese nested case-control study. *BMJ Open* 2016; 6: e010410.
68. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Krämer U, Sunyer J, Probst-Hensch N, Kauffmann F, Künzli N. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 606–619.
69. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A-E, Schikowski T, Adam M, Bellisario V, Buschka A, Bono R, Brunekreef B, Cai Y, Cirach M, Clavel-Chapelon F, Declercq C, de Marco R, de Nazelle A, Ducret-Stich RE, Ferretti VV, Gerbase MW, Hardy R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Al Kanaani Z, Keidel D, Kuh D, Le Moual N, Nieuwenhuijsen MJ, Marcon A, Modig L, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015; 123: 613–621.
70. Fisher JA, Puett RC, Hart JE, Camargo CA, Varraso R, Yanosky JD, Laden F. Particulate Matter Exposures and Adult-onset Asthma and COPD in the Nurses' Health Study. *Eur Respir J* 2016; 48: 921–924.
71. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 914–921.
72. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581–1592.
73. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0174050.
74. Meng Y-Y, Wilhelm M, Rull RP, English P, Ritz B. Traffic and outdoor air pollution levels near residences and poorly controlled asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 455–463.
75. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, Just J, Nadif R, Pison C, Vervloet D, Künzli N, Siroux V. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA). Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 796–802.

76. Mueller D, Uibel S, Braun M, Klingelhofer D, Takemura M, Groneberg DA. Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ) - the protocol of a new study. *J Occup Med Toxicol* 2011; 6: 35.
77. Jaakkola MS, Piipari R, Jaakkola N, Jaakkola JJK. Environmental tobacco smoke and adult-onset asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Public Health* 2003; 93: 2055–2060.
78. Boulet L-P, Lemièrè C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006; 129: 661–668.
79. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, Murgia N, Naidoo RN, Reynolds CJ, Sigsgaard T, Torén K, Vinnikov D, Redlich CA. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1312–1334.
80. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrè C, Martin J, Tarlo SM, Vandenas O, Torén K, ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 368–378.
81. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014; 370: 640–649.
82. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T. Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. 2012; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>.
83. Clayton EMR, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 390–396.
84. Casas M, Gascon M. Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Asthma and Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 215–228.
85. Pechlivanis S, von Mutius E. Effect of Farming on Asthma. *Acta Med Acad* 2020; 49: 144–155.
86. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–1260.
87. Losol P, Park H-S, Song W-J, Hwang Y-K, Kim S-H, Holloway JW, Chang Y-S. Association of upper airway bacterial microbiota and asthma: systematic review. *Asia Pac Allergy* 2022; 12: e32.
88. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 195–207.
89. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active and passive smoking impacts on asthma with quantitative and temporal relations: A Korean Community Health Survey. *Sci Rep* 2018; 8: 8614.

90. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013; 41: 716–726.
91. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 470–477.
92. Russell MA, Janson C, Real FG, Johannessen A, Waatevik M, Benediktsdóttir B, Holm M, Lindberg E, Schlünssen V, Raza W, Dharmage SC, Svanes C. Physical activity and asthma: A longitudinal and multi-country study. *J Asthma* 2017; 54: 938–945.
93. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1968-1981.e2.
94. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J* 2011; 37: 318–323.
95. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen K-H. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 27984.
96. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M, ALSPAC Study Team. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J* 2004; 24: 292–297.
97. Shaheen SO, Rutterford CM, Lewis SJ, Ring SM, Holloway JW, Golding J, Henderson AJ. Maternal selenium status in pregnancy, offspring glutathione peroxidase 4 genotype, and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1083-1085.e3.
98. Bobrowska-Korzeniowska M, Jerzyńska J, Polańska K, Gromadzińska J, Hanke W, Wasowicz W, Stelmach I. The role of antioxidants and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in the development of allergic diseases in early school-age children - Polish Mother and Child Cohort Study. *Allergy Asthma Proc* 2020; 41: e19–e25.
99. Bédard A, Northstone K, Holloway JW, Henderson AJ, Shaheen SO. Maternal dietary antioxidant intake in pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: Birth cohort study. *European Respiratory Journal* 2018; 52.
100. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1588–1604.
101. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, Greenhawt M, Glueck DH, Groetch M, Lunjani N, Maslin K, Maiorella A, Meyer R, Antonella M, Netting MJ, Ibeabughichi Nwaru B, Palmer DJ, Palumbo MP, Roberts G, Roudit C, Smith P, Untersmayr E, Vanderlinden LA, O'Mahony L. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatric Allergy and Immunology* 2020; 31: 889–912.

102. Berthon BS, McLoughlin RF, Jensen ME, Hosseini B, Williams EJ, Baines KJ, Taylor SL, Rogers GB, Ivey KL, Morten M, Da Silva Sena CR, Collison AM, Starkey MR, Mattes J, Wark PAB, Wood LG. The effects of increasing fruit and vegetable intake in children with asthma: A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 1144–1156.
103. Garcia-Larsen V, Bush A, Boyle RJ, Shaheen SO, Warner JO, Mudway I, Burney PG. The Chelsea, asthma and fresh fruit intake in children (CHAFFINCH) trial-pilot study. *Clinical and Translational Allergy* 2014; : 06.
104. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, Lopes C, Moreira P. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008; 63: 917–923.
105. Wright LS, Rifas-Shiman SL, Oken E, Litonjua AA, Gold DR. Prenatal and Early Life Fructose, Fructose-Containing Beverages, and Midchildhood Asthma. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15: 217–224.
106. Han Y-Y, Forno E, Celedón JC. Health risk behaviors, violence exposure, and current asthma among adolescents in the United States. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 237–244.
107. Al-Zalabani AH, Noor Elahi I, Katib A, Alamri AG, Halawani A, Alsindi NM, Almatrafi M, Wesselius A, Stewart KFJ. Association between soft drinks consumption and asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e029046.
108. Fogarty AW, Antoniak M, Venn AJ, Davies L, Goodwin A, Salfield N, Britton JR, Lewis SA. A natural experiment on the impact of fruit supplementation on asthma symptoms in children. *Eur Respir J* 2009; 33: 481–485.
109. Calatayud-Sáez FM, Calatayud Moscoso Del Prado B, Gallego Fernández-Pacheco JG, González-Martín C, Alguacil Merino LF. Mediterranean diet and childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 99–105.
110. Lee S-C, Yang Y-H, Chuang S-Y, Huang S-Y, Pan W-H. Reduced medication use and improved pulmonary function with supplements containing vegetable and fruit concentrate, fish oil and probiotics in asthmatic school children: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition* 2013; 110: 145–155.
111. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661–666.
112. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 146–152.
113. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 601–608.
114. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 35–43.



115. Torén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993; 104: 600–608.
116. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940–945.
117. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 954–960.
118. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, Leuenberger P. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J* 2001; 17: 214–219.
119. Biino G, Rezzani C, Grassi M, Marinoni A. ECRHS screening questionnaire scoring: a methodological suggestion for asthma assessment. European Community Health Survey. *J Outcome Meas* 2000; 4: 740–762.
120. Grassi M, Rezzani C, Biino G, Marinoni A. Asthma-like symptoms assessment through ECRHS screening questionnaire scoring. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 238–247.
121. Barnes KC, Freidhoff LR, Horowitz EM, Mathias RA, Mulkern DM, Bonacum JT, Goldman MH, Polito AJ, Saini SS, Marsh DG, Beaty TH, Togias A. Physician-derived asthma diagnoses made on the basis of questionnaire data are in good agreement with interview-based diagnoses and are not affected by objective tests. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 791–796.
122. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, de Marco R, Antó JM, Burney P. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007; 62: 142–148.
123. Pekkanen J, Sunyer J, Antó JM, Burney P, European Community Respiratory Health Study. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 28–35.
124. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, de Marco R, García-Esteban R, Heinrich J, Jarvis D, Maldonado JA, Payo F, Rage E, Vienneau D, Künzli N. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 834–842.
125. Keirsbulck M, Savouré M, Lequy E, Chen J, de Hoogh K, Vienneau D, Goldberg M, Zins M, Roche N, Nadif R, Jacquemin B. Long-term exposure to ambient air pollution and asthma symptom score in the CONSTANCES cohort. *Thorax* 2022; : thoraxjnl-2021-218344.
126. Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, Marcon A, Niniano R, Grosso A, Ronzoni V, Accordini S, Janson C, Pin I, Siroux V, de Marco R. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158: 175–183.

127. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, Pearce N, Zock J-P, Jarvis D, Janson C, Antó JM, Kogevinas M, European Community Respiratory Health Survey. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J* 2007; 29: 897–905.
128. Sit G, Letellier N, Iwatsubo Y, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, Roche N, Roque-laure Y, Varraso R, Zins M, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Occupational Exposures to Organic Solvents and Asthma Symptoms in the CONSTANCES Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9258.
129. Andrianasolo RM, Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Galan P, Varraso R. Association between dietary fibre intake and asthma (symptoms and control): results from the French national e-cohort NutriNet-Santé. *Br J Nutr* 2019; 122: 1040–1051.
130. Andrianasolo RM, Hercberg S, Touvier M, Druesne-Pecollo N, Adjibade M, Kesse-Guyot E, Galan P, Varraso R. Association between processed meat intake and asthma symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *European Journal of Nutrition* Springer; 2020; 59: 1553–1562.
131. Andrianasolo RM, Kesse-Guyot E, Adjibade M, Hercberg S, Galan P, Varraso R. Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults. *Eur. Respir. J.* 2018; 52.
132. Garcia-Larsen V, Arthur R, Potts JF, Howarth PH, Ahlström M, Haahtela T, Loureiro C, Bom AT, Brożek G, Makowska J, Kowalski ML, Thilising T, Keil T, Matricardi PM, Torén K, van Zele T, Bachert C, Rymarczyk B, Janson C, Forsberg B, Nizankowska-Mogilnicka E, Burney PGJ. Is fruit and vegetable intake associated with asthma or chronic rhino-sinusitis in European adults? Results from the Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA2LEN) Survey. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 3.
133. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, Slama R, Jarvis D, Anto JM, Kauffmann F, Sunyer J. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011; 38: 310–317.
134. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, Stream AR, Fahy JV, Leung DYM, Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012; 7: e36631.
135. Siroux V, González JR, Bouzigon E, Curjuric I, Boudier A, Imboden M, Anto JM, Gut I, Jarvis D, Lathrop M, Omenaas ER, Pin I, Wjst M, Demenais F, Probst-Hensch N, Kogevinas M, Kauffmann F. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J* 2014; 43: 439–452.
136. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, Price DB. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax* 2018; 73: 116–124.

137. Sanchez M, Varraso R, Bousquet J, Clavel-Chapelon F, Pison C, Kauffmann F, Humbert M, Siroux V. Perceived 10-year change in respiratory health: reliability and predictive ability. *Respir Med* 2015; 109: 188–199.
138. Chanoine S, Pin I, Sanchez M, Temam S, Pison C, Le Moual N, Severi G, Boutron-Ruault M-C, Fournier A, Bousquet J, Bedouch P, Varraso R, Siroux V. Asthma Medication Ratio Phenotypes in Elderly Women. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 897–906.e5.
139. Chanoine S, Sanchez M, Pin I, Temam S, Le Moual N, Fournier A, Pison C, Bousquet J, Bedouch P, Boutron-Ruault M-C, Varraso R, Siroux V. Multimorbidity medications and poor asthma prognosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51.
140. Thompson FE, Byers T. Dietary Assessment Resource Manual. *J. Nutr.* 1994; 124: 2245s–2317s.
141. Baranowski T. 24-Hour Recall and Diet Record Methods. *Nutritional epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
142. Johnson RK. Dietary Intake—How Do We Measure What People Are Really Eating? *Obesity Research* 2002; 10: 63S–68S.
143. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010; 10: 242.
144. Carroll RJ, Midthune D, Subar AF, Shumakovich M, Freedman LS, Thompson FE, Kipnis V. Taking Advantage of the Strengths of 2 Different Dietary Assessment Instruments to Improve Intake Estimates for Nutritional Epidemiology. *American Journal of Epidemiology* 2012; 175: 340–347.
145. Willett W, Lenart E. Reproducibility and Validity of Food-Frequency Questionnaires. *Nutritional Epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
146. Willett W. Food Frequency Methods. *Nutritional epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
147. van Dam RM, Hunter D. Biochemical Indicators of Dietary Intake. *Nutritional Epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
148. Hedrick VE, Dietrich AM, Estabrooks PA, Savla J, Serrano E, Davy BM. Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions. *Nutr J* 2012; 11: 109.
149. Midttun Ø, Ulvik A, Nygård O, Ueland PM. Performance of plasma trigonelline as a marker of coffee consumption in an epidemiologic setting. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018; 107: 941–947.
150. Willett W, Sampson L. Foods and Nutrients. *Nutritional epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.

151. Agence Nationale de Securite Sanitaire (ANSES). Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual [Internet]. CIQUAL 2013 [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://ciqual.anses.fr/>.
152. Hercberg S. Table de composition SU.VI.MAX des aliments. Economica. Paris; 2005.
153. Hercberg S. Table de composition des aliments de l'étude Nutrinet-Santé. Economica. Paris; 2013.
154. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Adv Nutr* 2016; 7: 445–454.
155. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Sempos CT, Picciano MF. Dietary supplement use in the United States, 2003–2006. *J Nutr*. 2011; 141: 261–266.
156. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13: 3–9.
157. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 935–944.
158. Wirfält E, Drake I, Wallström P. What do review papers conclude about food and dietary patterns? *Food Nutr Res* 2013; 57.
159. Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, Le Moual N, De Batlle J, Miranda G, Pison C, Romieu I, Kauffmann F, Maccario J. Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1079–1092.
160. Kesse-Guyot E, Adjibade M, Touvier M, Brunin J, Allès B, Baudry J, de Lauzon Guillaumin B. Notes méthodologiques sur l'approche holistique des consommations alimentaires : méthodes, concepts et mise en œuvre. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2022; 57: 260–269.
161. Schulze MB, Hoffmann K. Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. *The British journal of nutrition* 2006; 95: 860–869.
162. Nanri A, Shimazu T, Ishihara J, Takachi R, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, JPHC FFQ Validation Study Group. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed by a food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *J Epidemiol* 2012; 22: 205–215.
163. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, Sampson L, Willett WC. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 243–249.

164. Liu X, Wang X, Lin S, Song Q, Lao X, Yu IT-S. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire for Assessing Dietary Consumption via the Dietary Pattern Method in a Chinese Rural Population. *PLoS One* 2015; 10: e0134627.
165. Quatromoni PA, Copenhafer DL, Demissie S, D'Agostino RB, O'Horo CE, Nam B-H, Millen BE. The internal validity of a dietary pattern analysis. The Framingham Nutrition Studies. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 381–388.
166. Devlin UM, McNulty BA, Nugent AP, Gibney MJ. The use of cluster analysis to derive dietary patterns: methodological considerations, reproducibility, validity and the effect of energy mis-reporting. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 599–609.
167. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1103–1108.
168. Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1896–1901.
169. Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, Kirkpatrick SI, Hiza HAB, Kuczynski KJ, Kahle LL, Krebs-Smith SM. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 569–580.
170. Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, Wilson MM, Reedy J. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118: 1591–1602.
171. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Rosner B a, Hu FB, Hunter DJ, Variyam JN, Colditz G a, Willett WC. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *The American journal of clinical nutrition* 2000; 72: 1214–1222.
172. McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Ascherio A, Variyam JN, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *The American journal of clinical nutrition* 2000; 72: 1223–1231.
173. Hercberg S, Chat-Yung S, Chaulia M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health* 2008; 53: 68–77.
174. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P, Hercberg S, Castetbon K. Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1031–1041.
175. Chaltiel D, Adjibade M, Deschamps V, Touvier M, Hercberg S, Julia C, Kesse-Guyot E. Programme National Nutrition Santé - guidelines score 2 (PNNS-GS2): development and validation of a diet quality score reflecting the 2017 French dietary guidelines. *Br J Nutr* 2019; 122: 331–342.

176. Roy R, Hebden L, Rangan A, Allman-Farinelli M. The development, application, and validation of a Healthy eating index for Australian Adults (HEIFA-2013). *Nutrition* 2016; 32: 432–440.
177. Jessri M, Ng AP, L'Abbé MR. Adapting the Healthy Eating Index 2010 for the Canadian Population: Evidence from the Canadian Community Health Survey. *Nutrients* 2017; 9: 910.
178. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1261–1271.
179. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, Hu FB, McCullough ML, Wang M, Stampfer MJ, Willett WC. Alternative Dietary Indices Both Strongly Predict Risk of Chronic Disease. *J Nutr* 2012; 142: 1009–1018.
180. Fung TT, Pan A, Hou T, Mozaffarian D, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Food quality score and the risk of coronary artery disease: a prospective analysis in 3 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 65–72.
181. Anic GM, Park Y, Subar AF, Schap TE, Reedy J. Index-based dietary patterns and risk of lung cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 123–129.
182. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ (Clinical research ed.)* 1995; 311: 1457–1460.
183. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PHM, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martinez-Garcia C, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Dorronsoro M, Spencer E a, Key TJ, Bingham S, Khaw K-T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 991.
184. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American journal of clinical nutrition* 2005; 82: 163–173.
185. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008; 63: 507–513.
186. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition* 2007; 7: 931–935.
187. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, Karanja N, Lin PH, Steele P, Proschan MA. Rationale and design of the Dietary Approaches

- to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 108–118.
188. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1429–1435.
  189. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 713–720.
  190. Kane-Diallo A, Srour B, Sellem L, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, Fassier P, Guéraud F, Pierre FH, Kesse-Guyot E, Allès B, Touvier M. Association between a pro plant-based dietary score and cancer risk in the prospective NutriNet-santé cohort. *Int. J. Cancer* 2018; 143: 2168–2176.
  191. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lamuela-Raventós RM, Schröder H, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Ruiz-Gutierrez V, Estruch R, PREDIMED Group. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 Suppl 1: 320S–8S.
  192. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, Willett WC, Manson JE, Sun Q, Hu FB. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* 2016; 13: e1002039.
  193. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willett W, Rexrode KM, Rimm EB, Hu FB. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 411–422.
  194. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Hebert JR. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity. *The Journal of nutrition* 2009; : 2365–2372.
  195. Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr* 2015; 113: 665–671.
  196. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep.* 2004; 9: 145–152.
  197. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 442–448.

198. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–1184.
199. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 409–416.
200. Denburg JA, Hatfield HM, Cyr MM, Hayes L, Holt PG, Sehmi R, Dunstan JA, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal progenitors at birth in infants at risk of atopy. *Pediatr Res* 2005; 57: 276–281.
201. Imhoff-Kunsch B, Stein AD, Martorell R, Parra-Cabrera S, Romieu I, Ramakrishnan U. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 128: e505-512.
202. Escamilla-Nuñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Navarro-Olivos E, Sly PD, Romieu I. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children. *Chest* 2014; 146: 373–382.
203. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos A-MM, Wolsk HM, Pedersen TM, Vinding RK, Thorsteinsdóttir S, Følsgaard NV, Fink NR, Thorsen J, Pedersen AG, Waage J, Rasmussen MA, Stark KD, Olsen SF, Bønnelykke K. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 2530–2539.
204. Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, Henriksen TB. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 167–175.
205. Hansen S, Strøm M, Maslova E, Dahl R, Hoffmann HJ, Rytter D, Bech BH, Henriksen TB, Granström C, Halldorsson TI, Chavarro JE, Linneberg A, Olsen SF. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 104-111.e4.
206. Cepeda AM, Thawer S, Boyle RJ, Villalba S, Jaller R, Tapias E, Segura AM, Villegas R, Garcia-Larsen V, ISAAC Phase III Latin America Group. Diet and Respiratory Health in Children from 11 Latin American Countries: Evidence from ISAAC Phase III. *Lung* 2017; 195: 683–692.
207. Seyedrezazadeh E, Pour Moghaddam M, Ansarin K, Reza Vafa M, Sharma S, Kolahdooz F. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 2014; 72: 411–428.
208. Stensson M, Wendt L-K, Koch G, Nilsson M, Oldaeus G, Birkhed D. Oral health in pre-school children with asthma--followed from 3 to 6 years. *Int J Paediatr Dent* 2010; 20: 165–172.



209. Park S, Blanck HM, Sherry B, Jones SE, Pan L. Regular-soda intake independent of weight status is associated with asthma among US high school students. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 106–111.
210. Tsai H-J, Tsai AC. The association of diet with respiratory symptoms and asthma in schoolchildren in Taipei, Taiwan. *J Asthma* 2007; 44: 599–603.
211. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. *Public health nutrition* 2016; 19: 123–130.
212. Berentzen NE, van Stokkom VL, Gehring U, Koppelman GH, Schaap LA, Smit HA, Wijga AH. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015; 69: 303–308.
213. Xie L, Atem F, Gelfand A, Delclos G, Messiah SE. Association between asthma and sugar-sweetened beverage consumption in the United States pediatric population. *J Asthma* 2021; : 1–8.
214. Padilha LL, Vianna EO, Vale ATM, Nascimento JXPT, da Silva AAM, Ribeiro CCC. Pathways in the association between sugar sweetened beverages and child asthma traits in the 2nd year of life: Findings from the BRISA cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 480–488.
215. Lin W-T, Kao Y-H, Sothorn MS, Seal DW, Lee C-H, Lin H-Y, Chen T, Tseng T-S. The association between sugar-sweetened beverages intake, body mass index, and inflammation in US adults. *Int J Public Health* 2020; 65: 45–53.
216. van Woudenberg GJ, Kuijsten A, Tigcheler B, Sijbrands EJG, van Rooij FJA, Hofman A, Witteman JCM, Feskens EJM. Meat Consumption and Its Association With C-Reactive Protein and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1499–1505.
217. Cho YS, Moon H-B. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; 2010; 2: 183–187.
218. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 9–19.
219. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients 1. *The FASEB Journal* 1987; 1: 441–445.
220. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 69–75.
221. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)* 2014; 13: 17–22.

222. Haines I, Baines KJ, Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Gibson PG, Wood LG. Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma. *Nutrients* 2017; 9: 57.
223. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Pekkanen J, Dalphin J-C, Riedler J, Akdis C, Lauener R, O'Mahony L, PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019; 74: 799–809.
224. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyo N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014; 5: 427.
225. Wang Q, Li F, Liang B, Liang Y, Chen S, Mo X, Ju Y, Zhao H, Jia H, Spector TD, Xie H, Guo R. A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma in UK adults. *BMC Microbiol* 2018; 18: 114.
226. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, Serrazanetti DI, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, Turrone S, Cocolin L, Brigidi P, Neviani E, Gobbetti M, O'Toole PW, Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016; 65: 1812–1821.
227. Han Y-Y, Blatter J, Brehm JM, Forno E, Litonjua AA, Celedón JC. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 813–822.
228. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD010749.
229. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 201–210.
230. Sozańska B, Sikorska-Szaflik H. Diet Modifications in Primary Prevention of Asthma. Where Do We Stand? *Nutrients* 2021; 13: 173.
231. Milan, A H, M W. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet] *Cochrane Database Syst Rev*; 2013 [cited 2021 Oct 1]; 2013 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154977/>.
232. Morabia A, Menkes MJ, Comstock GW, Tockman MS. Serum retinol and airway obstruction. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 77–82.
233. Bodner C, Godden D, Brown K, Little J, Ross S, Seaton A. Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Aberdeen WHEASE Study Group. *Eur Respir J* 1999; 13: 22–30.
234. Mai X-M, Langhammer A, Chen Y, Camargo CA. Cod liver oil intake and incidence of asthma in Norwegian adults--the HUNT study. *Thorax* 2013; 68: 25–30.
235. Blatter J, Han Y-Y, Forno E, Brehm J, Bodnar L, Celedón JC. Folate and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 12–17.

236. Skaaby T, Taylor AE, Jacobsen RK, Møllehave LT, Friedrich N, Thuesen BH, Shabanzadeh DM, Paternoster L, Völker U, Nauck M, Völzke H, Munafò M, Hansen T, Pedersen O, Jørgensen T, Grarup N, Linneberg A. Associations of genetic determinants of serum vitamin B12 and folate concentrations with hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 264–271.
237. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1823–1828.
238. Chen M, Sun Y, Wu Y. Lower circulating zinc and selenium levels are associated with an increased risk of asthma: evidence from a meta-analysis. *Public Health Nutr* 2020; 23: 1555–1562.
239. Laustsen BH, Omland Ø, Würtz ET, Jørgensen L, Bønløkke JH. Serum selenium levels and asthma among seafood processing workers in Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2021; 80: 1972525.
240. Tang W, Xun P, Chen C, Lu L, Sood A, Shikany JM, Kahe K. Association between toenail zinc concentrations and incidence of asthma among American young adults: The CARDIA study. *J Trace Elem Med Biol* 2021; 64: 126683.
241. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP-L, Tumilty MK, Phillips JM, Potts JF, Kelly FJ, White PT, Burney PGJ. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax* 2007; 62: 483–490.
242. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress--implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res* 2014; 34: 907–929.
243. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 7432797.
244. Gao J, Gao X, Li W, Zhu Y, Thompson PJ. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: A meta-analysis. *Respirology* 2008; 13: 528–536.
245. Zhang W, Li W, Du J. Association between dietary carotenoid intakes and the risk of asthma in adults: a cross-sectional study of NHANES, 2007–2012. *BMJ Open* 2022; 12: e052320.
246. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000; 55: 1184–1189.
247. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 96: 534–543.

248. Mattioli V, Zanolin ME, Cazzoletti L, Bono R, Cerveri I, Ferrari M, Pirina P, Garcia-Larsen V. Dietary flavonoids and respiratory diseases: a population-based multi-case-control study in Italian adults. *Public Health Nutr* 2020; 23: 2548–2556.
249. Garcia V, Arts ICW, Sterne J a. C, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary intake of flavonoids and asthma in adults. *Eur Respir J* 2005; 26: 449–452.
250. Cho SH, Jo A, Casale T, Jeong SJ, Hong S-J, Cho JK, Holbrook JT, Kumar R, Smith LJ. Soy isoflavones reduce asthma exacerbation in asthmatic patients with high PAI-1-producing genotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 109-117.e4.
251. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients* 2017; 9: 784.
252. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13: 247.
253. de Luis DA, Armentia A, Aller R, Asensio A, Sedano E, Izaola O, Cuellar L. Dietary intake in patients with asthma: a case control study. *Nutrition* 2005; 21: 320–324.
254. Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y, Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 103–109.
255. Kim E-K, Ju S-Y. Asthma and Dietary Intake of Fish, Seaweeds, and Fatty Acids in Korean Adults. *Nutrients* 2019; 11: E2187.
256. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, Smit HA. The relation between dietary intake of individual fatty acids, FEV1 and respiratory disease in Dutch adults. *Thorax* 2008; 63: 208–214.
257. Barros R, Moreira A, Fonseca J, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, Lopes C, Moreira P. Dietary intake of  $\alpha$ -linolenic acid and low ratio of n-6:n-3 PUFA are associated with decreased exhaled NO and improved asthma control. *Br J Nutr* 2011; 106: 441–450.
258. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST, Trichopoulos D, Rosner B, Speizer FE. A prospective study of diet and adult-onset asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995; 151: 1401–1408.
259. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *European journal of clinical nutrition* 2005; 59: 8–15.
260. Li J, Xun P, Zamora D, Sood A, Liu K, Daviglius M, Iribarren C, Jacobs D, Shikany JM, He K. Intakes of long-chain omega-3 (n-3) PUFAs and fish in relation to incidence of asthma among American young adults: the CARDIA study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 173–178.
261. Varraso R, Barr RG, Willett WC, Speizer FE, Camargo CA. Fish intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease in 2 large US cohorts. *The American journal of clinical nutrition* 2015; 101: 354–361.

262. Hamazaki K, Tsuchida A, Takamori A, Tanaka T, Ito M, Inadera H, Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Dietary intake of fish and  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and physician-diagnosed allergy in Japanese population: The Japan Environment and Children's Study. *Nutrition* 2019; 61: 194–201.
263. Emelyanov A, Fedoseev G, Krasnoschekova O, Abulimity A, Trendeleva T, Barnes PJ. Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: a randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 596–600.
264. Mickleborough TD, Vaughn CL, Shei R-J, Davis EM, Wilhite DP. Marine lipid fraction PCSO-524 (lyprinol/omega XL) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma. *Respir Med* 2013; 107: 1152–1163.
265. Moreira A, Moreira P, Delgado L, Fonseca J, Teixeira V, Padrão P, Castel-Branco G. Pilot study of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 309–313.
266. Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Lieb A, Sommerer PC, Moskovits J, Alberternst H, Böhles HJ, Schulze J, Zielen S. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 321–329.
267. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, Clark TJ, Spur BW, Lee TH. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84–92.
268. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugeno H, Harada S, Tanizaki Y. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med* 2000; 39: 107–111.
269. Thien FC, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1138–1143.
270. Stenius-Aarniala B, Aro A, Hakulinen A, Ahola I, Seppälä E, Vapaatalo H. Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma. *Ann Allergy* 1989; 62: 534–537.
271. Kirsch CM, Payan DG, Wong MY, Dohlman JG, Blake VA, Petri MA, Offenberger J, Goetzi EJ, Gold WM. Effect of eicosapentaenoic acid in asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 177–187.
272. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, Giannelli G, Osella AR, Evangelou E, Maggi S, Fontana L, Stubbs B, Tzoulaki I. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2018; 107: 436–444.
273. Varraso R, Willett WC, Camargo CA. Prospective Study of Dietary Fiber and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Women and Men. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 776–784.

274. Berthon BS, Macdonald-Wicks LK, Gibson PG, Wood LG. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology* 2013; 18: 447–454.
275. McLoughlin R, Berthon BS, Rogers GB, Baines KJ, Leong LEX, Gibson PG, Williams EJ, Wood LG. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine* 2019; 46: 473–485.
276. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 2012; 51: 637–663.
277. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560–568.
278. Uddenfeldt M, Janson C, Lampa E, Leander M, Norbäck D, Larsson L, Rask-Andersen A. High BMI is related to higher incidence of asthma, while a fish and fruit diet is related to a lower- Results from a long-term follow-up study of three age groups in Sweden. *Respir Med* 2010; 104: 972–980.
279. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999; 13: 744–750.
280. Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien FCK, Abramson MJ. Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 414–421.
281. La Vecchia C, Decarli A, Pagano R. Vegetable consumption and risk of chronic disease. *Epidemiology* 1998; 9: 208–210.
282. Agrawal S, Pearce N, Ebrahim S. Prevalence and risk factors for self-reported asthma in an adult Indian population: a cross-sectional survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 275–282.
283. Takaoka M, Norback D. Diet among Japanese female university students and asthmatic symptoms, infections, pollen and furry pet allergy. *Respiratory medicine* 2008; 102: 1045–1054.
284. Priftanji AV, Qirko E, Burr ML, Layzell JCM, Williams KL. Factors associated with asthma in Albania. *Allergy* 2002; 57: 123–128.
285. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* 2006; 61: 209–215.
286. Patel BD, Welch a a, Bingham S a, Luben RN, Day NE, Khaw K-T, Lomas D a, Wareham NJ. Dietary antioxidants and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 388–393.

287. Baines KJ, Wood LG, Gibson PG. The nutrigenomics of asthma: molecular mechanisms of airway neutrophilia following dietary antioxidant withdrawal. *OMICS* 2009; 13: 355–365.
288. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885–1899.
289. Kimáková T, Kuzmová L, Nevolná Z, Bencko V. Fish and fish products as risk factors of mercury exposure. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25: 488–493.
290. Werner I, Schneeweiss A, Segner H, Junghans M. Environmental Risk of Pesticides for Fish in Small- and Medium-Sized Streams of Switzerland. *Toxics* 2021; 9: 79.
291. Kim H, Oh S-Y, Kang M-H, Kim K-N, Kim Y, Chang N. Association between kimchi intake and asthma in Korean adults: the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2011). *J Med Food* 2014; 17: 172–178.
292. Fluge O, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Fish consumption and respiratory symptoms among young adults in a Norwegian community. *The European respiratory journal* 1998; 12: 336–340.
293. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology* 1990; 132: 67–76.
294. Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gíslason T, Janson C, Svanes C. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2007; 37: 1616–1623.
295. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, 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. *The Lancet Oncology* 2015; 16: 1599–1600.
296. Honikel K-O. The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products. *Meat Sci* 2008; 78: 68–76.
297. Varraso R, Jiang R, Barr RG, Willett WC, Camargo CA. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. *American journal of epidemiology* 2007; 166: 1438–1445.
298. Jiang R, Camargo CA, Varraso R, Paik DC, Willett WC, Barr RG. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 87: 1002–1008.
299. Lakhan SE, Kirchgessner A. The emerging role of dietary fructose in obesity and cognitive decline. *Nutr J* 2013; 12: 114.

300. Thornley S, Stewart A, Marshall R, Jackson R. Per capita sugar consumption is associated with severe childhood asthma: an ecological study of 53 countries. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 75–78.
301. Gupta A, Singh A, Fernando RL, Dharmage SC, Lodge CJ, Waidyatillake NT. The association between sugar intake during pregnancy and allergies in offspring: a systematic review and a meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2022; 80: 904–918.
302. Park S, Akinbami LJ, McGuire LC, Blanck HM. Association of sugar-sweetened beverage intake frequency and asthma among U.S. adults, 2013. *Preventive medicine* 2016; 91: 58–61.
303. DeChristopher LR, Tucker KL. Excess free fructose, high-fructose corn syrup and adult asthma: the Framingham Offspring Cohort. *The British journal of nutrition* 2018; 119: 1157–1167.
304. Shi Z, Dal Grande E, Taylor AW, Gill TK, Adams R, Wittert GA. Association between soft drink consumption and asthma and chronic obstructive pulmonary disease among adults in Australia. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2012; 17: 363–369.
305. Wee JH, Yoo DM, Byun SH, Song CM, Lee H-J, Park B, Park MW, Choi HG. Analysis of the Relationship between Asthma and Coffee/Green Tea/Soda Intake. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E7471.
306. Bédard A, Garcia-Aymerich J, Sanchez M, Le Moual N, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Maccario J, Varraso R. Confirmatory Factor Analysis Compared with Principal Component Analysis to Derive Dietary Patterns: A Longitudinal Study in Adult Women. *J. Nutr.* 2015; 145: 1559–1568.
307. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of asthma and allergy* 2014; 7: 105–121.
308. Brigham EP, Steffen LM, London SJ, Boyce D, Diette GB, Hansel NN, Rice J, McCormack MC. Diet Pattern and Respiratory Morbidity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15: 675–682.
309. Bakolis I, Hooper R, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary patterns and adult asthma: population-based case-control study. *Allergy* 2010; 65: 606–615.
310. Shi Z, Yuan B, Wittert GA, Pan X, Dai Y, Adams R, Taylor AW. Monosodium glutamate intake, dietary patterns and asthma in Chinese adults. *PloS one* 2012; 7: e51567.
311. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, Smit HA. Patterns of dietary intake and relation to respiratory disease, forced expiratory volume in 1 s, and decline in 5-y forced expiratory volume. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 92: 408–415.



312. Rosenkranz RR, Rosenkranz SK, Neessen KJJ. Dietary factors associated with lifetime asthma or hayfever diagnosis in Australian middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *Nutr J* 2012; 11: 84.
313. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Cooper C, Robinson SM. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *The European respiratory journal* 2010; 36: 277–284.
314. Bakolis I, Hooper R, Bachert C, Lange B, Haahtela T, Keil T, Hofmaier S, Fokkens W, Rymarczyk B, Janson C, Burney PG, Garcia-Larsen V. Dietary patterns and respiratory health in adults from nine European countries-Evidence from the GA<sup>2</sup> LEN study. *Clinical & Experimental Allergy* 2018; 48: 1474–1482.
315. Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007; 62: 786–791.
316. Varraso R, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 86: 488–495.
317. Butler LM, Koh W-P, Lee H-P, Tseng M, Yu MC, London SJ, Singapore Chinese Health Study. Prospective study of dietary patterns and persistent cough with phlegm among Chinese Singaporeans. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 264–270.
318. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009; 33: 33–41.
319. El Bilbeisi AHH, Albelbeisi A, Hosseini S, Djafarian K. Dietary Pattern and Their Association With Level of Asthma Control Among Patients With Asthma at Al-Shifa Medical Complex in Gaza Strip, Palestine. *Nutr Metab Insights* 2019; 12: 1178638819841394.
320. Guillermo C, Boushey CJ, Franke AA, Monroe KR, Lim U, Wilkens LR, Le Marchand L, Maskarinec G. Diet Quality and Biomarker Profiles Related to Chronic Disease Prevention: The Multiethnic Cohort Study. *J Am Coll Nutr* 2020; 39: 216–223.
321. Varraso R, Chiuve SE, Fung TT, Barr RG, Hu FB, Willett WC, Camargo CA. Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ* 2015; 350: h286.
322. Han Y-Y, Jerschow E, Forno E, Hua S, Mossavar-Rahmani Y, Perreira KM, Sotres-Alvarez D, Afshar M, Punjabi NM, Thyagarajan B, Shivappa N, Hébert JR, Kaplan RC, Celedón JC. Dietary Patterns, Asthma, and Lung Function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 293–301.
323. Hlaing-Hlaing H, Dolja-Gore X, Tavener M, James EL, Hodge AM, Hure AJ. Diet Quality and Incident Non-Communicable Disease in the 1946–1951 Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 11375.

324. Hlaing-Hlaing H, Dolja-Gore X, Tavener M, James EL, Hure AJ. Alternative Healthy Eating Index-2010 and Incident Non-Communicable Diseases: Findings from a 15-Year Follow Up of Women from the 1973–78 Cohort of the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Nutrients* 2022; 14: 4403.
325. Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nutr* 2018; 37: 542–550.
326. Ma J, Strub P, Lv N, Xiao L, Camargo CA, Buist AS, Lavori PW, Wilson SR, Nadeau KC, Rosas LG. Pilot randomised trial of a healthy eating behavioural intervention in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2016; 47: 122–132.
327. Nygaard UC, Xiao L, Nadeau KC, Hew KM, Lv N, Camargo CA, Strub P, Ma J. Improved diet quality is associated with decreased concentrations of inflammatory markers in adults with uncontrolled asthma. *Am J Clin Nutr* 2021; 114: 1012–1027.
328. Menezes AMB, Schneider BC, Oliveira VP, Prieto FB, Silva DLR, Lerm BR, da Costa TB, Bouilly R, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Assunção MCF. Longitudinal Association Between Diet Quality and Asthma Symptoms in Early Adult Life in a Brazilian Birth Cohort. *J Asthma Allergy* 2020; 13: 493–503.
329. Zhang P, Lopez R, Arrigain S, Rath M, Khatri SB, Zein JG. Dietary patterns in patients with asthma and their relationship with asthma-related emergency room visits: NHANES 2005-2016. *J Asthma* 2022; 59: 2051–2059.
330. Wood LG, Shivappa N, Berthon BS, Gibson PG, Hebert JR. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2015; 45: 177–183.
331. Han Y-Y, Forno E, Shivappa N, Wirth MD, Hébert JR, Celedón JC. The Dietary Inflammatory Index and Current Wheeze Among Children and Adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 834-841.e2.
332. Özbey Ü, Uçar A, Shivappa N, Hebert JR. The Relationship between Dietary Inflammatory Index, Pulmonary Functions and Asthma Control in Asthmatics. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019; 18: 605–614.
333. Yuan Y, Ye W, Fang X. Dietary Inflammatory Index and all-cause mortality among asthma patients: a population-based cohort study. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 2061–2070.
334. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 2599–2608.
335. Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sánchez MJ, Quirós JR, Pera G, Navarro C, Martínez C, Larrañaga N, Dorransoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Amiano P, Agudo A, González CA. Adherence to a Mediterranean Diet Is Associated with Reduced 3-Year Incidence of Obesity. *J. Nutr.* 2006; 136: 2934–2938.

336. Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008; 99: 191–195.
337. The InterAct Consortium. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1913–1918.
338. Sexton P, Black P, Metcalf P, Wall CR, Ley S, Wu L, Sommerville F, Brodie S, Kolbe J. Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2013; 50: 75–81.
339. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006; 91: 612–617.
340. Palta M, Prineas RJ, Berman R, Hannan P. Comparison of self-reported and measured height and weight. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 223–230.
341. Organisation Mondiale de Santé (OMS). Obésité et surpoids [Internet]. Obésité et surpoids 2022 [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
342. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press; 2012.
343. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1355–1360.
344. Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 923–929.
345. Silveira EA, Barbosa LS, Rodrigues APS, Noll M, De Oliveira C. Body fat percentage assessment by skinfold equation, bioimpedance and densitometry in older adults. *Arch Public Health* 2020; 78: 65.
346. Willett W. Anthropometric measures and body composition. *Nutritional Epidemiology* New York: Oxford University Press; 2013. p. 213–240.
347. Sørensen TI, Stunkard AJ. Does obesity run in families because of genes? An adoption study using silhouettes as a measure of obesity. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1993; 370: 67–72.
348. Hu FB. *Obesity epidemiology*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2008.
349. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013: 538642.
350. Loureiro CC, Sa-Couto P, Todo-Bom A, Bousquet J. Cluster analysis in phenotyping a Portuguese population. *Rev Port Pneumol (2006)* 2005; : S2173-5115(15)00138-4.

351. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008; 63: 570–574.
352. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens H a. M, Hacken NHTT, Timens W, Postma DS, van den Berge M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy* 2012; 67: 1060–1068.
353. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 594–602.
354. Canöz M, Erdenen F, Uzun H, Müderrisoglu C, Aydin S. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin Invest Med* 2008; 31: E373–379.
355. Fu J, Baines KJ, Wood LG, Gibson PG. Systemic inflammation is associated with differential gene expression and airway neutrophilia in asthma. *OMICS* 2013; 17: 187–199.
356. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 461S–465S.
357. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772–783.
358. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, Viikari J, Raitakari OT. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009; 64: 770–777.
359. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Yonas M, Teague WG, Wenzel SE. Obesity and asthma, an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1486–1493.e2.
360. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 598–605.
361. Pite H, Aguiar L, Morello J, Monteiro EC, Alves AC, Bourbon M, Morais-Almeida M. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. *J Asthma Allergy* 2020; 13: 237–247.
362. Serafino-Agrusa L, Spatafora M, Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives. *World J Clin Cases* 2015; 3: 285–292.
363. Papaioannou O, Karampitsakos T, Barbayianni I, Chrysikos S, Xylourgidis N, Tzilas V, Bourros D, Aidinis V, Tzouvelekis A. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2018; 4: 246.
364. Allinson JP, Patel PH, Donaldson GC. Obesity, Insulin Resistance, and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 1057–1058.

365. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, Linna M, Mäkelä M, Pelkonen A, Kauppi P. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 179: 273–280.
366. Shan Z, Li Y, Baden MY, Bhupathiraju SN, Wang DD, Sun Q, Rexrode KM, Rimm EB, Qi L, Willett WC, Manson JE, Qi Q, Hu FB. Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1090–1100.
367. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, Chaudhuri N, Schelbert EB, Potluri R, Miller CA. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2166–2177.
368. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16–22.
369. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring)* 2021; 29: 802–820.
370. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22: s176-185.
371. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, Willett WC, Hu FB. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health* 2016; 106: 1656–1662.
372. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2009; 20: 488–495.
373. Dumas O, Siroux V, Le Moual N, Varraso R. Approches d'analyse causale en épidémiologie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2014; 62: 53–63.
374. He H, Wang B, Zhou M, Cao L, Qiu W, Mu G, Chen A, Yang S, Chen W. Systemic Inflammation Mediates the Associations Between Abdominal Obesity Indices and Lung Function Decline in a Chinese General Population. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 141–150.
375. Fuertes E, Carsin A-E, Garcia-Larsen V, Guerra S, Pin I, Leynaert B, Accordini S, Martinez-Moratalla J, Antó JM, Urrutia I, Le Gouellec A, Heinrich J, Gislason T, Jögi R, Janson C, Jarvis D, Garcia-Aymerich J. The role of C-reactive protein levels on the association of physical activity with lung function in adults. *PLoS One* 2019; 14: e0222578.
376. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, Van Den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology Elsevier Ltd*; 2011; 128: 948-955.e3.
377. Campbell B, Simpson JA, Bui DS, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, Bowatte G, Burgess JA, Hamilton GS, Leynaert B, Gómez Real F, Thomas PS, Giles GG, Frith PA, Johns DP, Mishra G, Garcia-Aymerich J, Jarvis D, Abramson MJ, Walters EH, Perret JL, Dharmage SC. Early menarche is associated with lower adult lung function: A longitudinal cohort

- study from the first to sixth decade of life. *Respirology* Blackwell Publishing; 2020; 25: 289–297.
378. Li Z, Leynaert B, Dumas O, Diaz Gil O, Garcia-Aymerich J, Fito Colomer M, Le Moual N, Pison C, Romieu I, Siroux V, Camargo Jr CA, Varraso R, Nadif R. Role of Leptin in the Association Between Body Adiposity and Persistent Asthma: A Longitudinal Study. *Obesity* 2019; 27: 894–898.
379. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986; 51: 1173–1182.
380. MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. Mediation analysis. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 593–614.
381. Hernan M. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 265–271.
382. Pearl J. Direct and Indirect Effects. *Proceedings of the 17th Conference in Uncertainty in Artificial Intelligence* 2013; 411.
383. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 190–195.
384. Valeri L, Vanderweele TJ. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods* 2013; 18: 137–150.
385. Lange T, Rasmussen M, Thygesen LC. Assessing natural direct and indirect effects through multiple pathways. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 513–518.
386. Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. [E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population]. *Bull Cancer* 1996; 83: 1008–1013.
387. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, Hoang LA, Amoyel J, Auquier A, Duquesnel E. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur. J. Cancer Prev.* 1997; 6: 473–478.
388. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, Charrondière UR, Hémon B, Casagrande C, Vignat J, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Wahrendorf J, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Vineis P, Palli D, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PHM, Lund E, Engeset D, González CA, Barricarte A, Berglund G, Hallmans G, Day NE, Key TJ, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5: 1113–1124.

389. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S6-14.
390. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 801–809.
391. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. Oslo; 2022 p. 250 Available from: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf).
392. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 165–174.
393. Benet M, Varraso R, Kauffmann F, Romieu I, Antó JM, Clavel-Chapelon F, Garcia-Aymerich J. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med* 2011; 105: 1104–1107.
394. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, Mesrine S, Leynaert B, Clavel-Chapelon F. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010; 65: 292–297.
395. Matulonga-Diakiese B, Courbon D, Fournier A, Sanchez M, Bédard A, Mesrine S, Taillé C, Severi G, Thabut G, Varraso R, Leynaert B. Risk of asthma onset after natural and surgical menopause: Results from the French E3N cohort. *Maturitas* 2018; 118: 44–50.
396. Varraso R, Oryszczyn MP, Mathieu N, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I, Kauffmann F. Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 67–75.
397. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D, Bousquet J, Neukirch F, Annesi I, Oryszczyn MP, Lathrop M, Demenais F, Lockhart A, Feingold J. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: S123-129.
398. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S128-136.
399. Lucas F, Niravong M, Villeminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 1995; 8: 65–74.
400. Kaaks R, Riboli E, van Staveren W. Calibration of dietary intake measurements in prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 548–556.
401. de Groot LCPMG, Verheijden MW, de Henauw S, Schroll M, van Staveren WA, SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59: 1277–1284.

402. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 124: 17–27.
403. Tomova GD, Arnold KF, Gilthorpe MS, Tennant PWG. Adjustment for energy intake in nutritional research: a causal inference perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2022; 115: 189–198.
404. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498–504.
405. Inserm (dir.). Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique. Paris: Inserm; 2014 p. 731Report No.: 16. .
406. Umberson D. Gender, marital status and the social control of health behavior. *Soc Sci Med* 1992; 34: 907–917.
407. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 680–689.
408. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019; 393: 447–492.
409. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 222–239.
410. Masood S, Cappelli C, Li Y, Tanenbaum H, Chou C-P, Spruijt-Metz D, Palmer PH, Johnson CA, Xie B. Cigarette Smoking is Associated with Unhealthy Patterns of Food Consumption, Physical Activity, Sleep Impairment, and Alcohol Drinking in Chinese Male Adults. *Int J Public Health* 2015; 60: 891–899.
411. Song S, Lee K, Park S, Shin N, Kim H, Kim J. Association between Unhealthful Plant-Based Diets and Possible Risk of Dyslipidemia. *Nutrients* 2021; 13: 4334.
412. Baden MY, Shan Z, Wang F, Li Y, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Rexrode KM. Quality of Plant-Based Diet and Risk of Total, Ischemic, and Hemorrhagic Stroke. *Neurology* 2021; 96: e1940–e1953.
413. Sotos-Prieto M, Struijk EA, Fung TT, Rodríguez-Artalejo F, Willett WC, Hu FB, Lopez-Garcia E. Association between the quality of plant-based diets and risk of frailty. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; .
414. Chen Z, Drouin-Chartier J-P, Li Y, Baden MY, Manson JE, Willett WC, Voortman T, Hu FB, Bhupathiraju SN. Changes in Plant-Based Diet Indices and Subsequent Risk of Type 2



- Diabetes in Women and Men: Three U.S. Prospective Cohorts. *Diabetes Care* 2021; 44: 663–671.
415. Laouali N, Shah S, MacDonald C-J, Mahamat-Saleh Y, El Fatouhi D, Mancini F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C. BMI in the Associations of Plant-Based Diets with Type 2 Diabetes and Hypertension Risks in Women: The E3N Prospective Cohort Study. *J Nutr* 2021; 151: 2731–2740.
  416. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, Barr RG, Donohue KM, McClelland RL, Delaney JA, Stein JH. Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1520–1525.
  417. Jeong A, Fiorito G, Keski-Rahkonen P, Imboden M, Kiss A, Robinot N, Gmuender H, Vlaanderen J, Vermeulen R, Kyrtopoulos S, Herceg Z, Ghantous A, Lovison G, Galassi C, Ranzi A, Krogh V, Grioni S, Agnoli C, Sacerdote C, Mostafavi N, Naccarati A, Scalbert A, Vineis P, Probst-Hensch N, EXPOsOMICS Consortium. Perturbation of metabolic pathways mediates the association of air pollutants with asthma and cardiovascular diseases. *Environ Int* 2018; 119: 334–345.
  418. VanderWeele T. *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction*. New York: Oxford University Press; 2015.
  419. Valente MJ, Rijnhart JJM, Smyth HL, Muniz FB, MacKinnon DP. Causal Mediation Programs in R, Mplus, SAS, SPSS, and Stata. *Struct Equ Modeling* 2020; 27: 975–984.
  420. Lin S-W, Anisa KN. Effects of socioeconomic status on cancer patient survival: counterfactual event-based mediation analysis. *Cancer Causes Control* 2021; 32: 83–93.
  421. Assmann KE, Ruhunuhewa I, Adjibade M, Li Z, Varraso R, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. The Mediating Role of Overweight and Obesity in the Prospective Association between Overall Dietary Quality and Healthy Aging. *Nutrients* 2018; 10: 515.
  422. ANSES. *Nutrition et cancer*. 2011.
  423. ANSES. *Actualisation des repères du PNNS: révision des repères de consommations alimentaires* (Update of the PNNS benchmarks: revision of the food consumption benchmarks). [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf>.
  424. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). *Obesity prevention* [Internet]. 2006 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43/resources/obesity-prevention-pdf-975445344709>.
  425. Commonwealth of Australia 2022. *National Obesity Strategy 2022–2032* [Internet]. 2022 Available from: [https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/03/national-obesity-strategy-2022-2032\\_0.pdf](https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/03/national-obesity-strategy-2022-2032_0.pdf).
  426. Ministère de la Santé. *Plan Obésité 2010-2013* [Internet]. 2010 Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_Obesite\\_2010\\_2013.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Obesite_2010_2013.pdf).

427. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 [Internet]. Paris; 2019 Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4\\_2019-2023.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf).
428. Loretan CG, Cornelius ME, Jamal A, Cheng YJ, Homa DM. Cigarette Smoking Among US Adults With Selected Chronic Diseases Associated With Smoking, 2010-2019. *Prev Chronic Dis* 2022; 19: E62.
429. Carroll AJ, Labarthe DR, Huffman MD, Hitsman B. Global tobacco prevention and control in relation to a cardiovascular health promotion and disease prevention framework: A narrative review. *Prev Med* 2016; 93: 189–197.
430. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des Femmes. Programme national de réduction du tabagisme 2014 -2019. [Internet]. 2014 Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/250914\\_-\\_Dossier\\_de\\_Presse\\_-\\_PNRT\\_2\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/250914_-_Dossier_de_Presse_-_PNRT_2_.pdf).
431. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme national de lutte contre le tabac 2018-2022 [Internet]. 2018 Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt\\_def.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt_def.pdf).
432. Tehard B, van Liere MJ, Com Nougé C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1779–1784.
433. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689–1696.
434. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 549–556.
435. Bédard A, Serra I, Dumas O, Basagaña X, Clavel-Chapelon F, Le Moual N, Sanchez M, Siroux V, Varraso R, Garcia-Aymerich J. Time-Dependent Associations Between Body Composition, Physical Activity, and Current Asthma in Women: A Marginal Structural Modeling Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 186: 21–28.

## ANNEXES

---

Annexe 1 : Healthy diet associated with better asthma outcomes in elderly women of the French Asthma-E3N study, publié dans l'European Journal of Nutrition.....	275
Annexe 2 : Plant-based diets and the incidence of asthma symptoms among Elderly women, and the mediating role of Body Mass Index publié dans Nutrients .....	290

# Annexe 1 : Healthy diet associated with better asthma outcomes in elderly women of the French Asthma-E3N study, publié dans l'European Journal of Nutrition

European Journal of Nutrition (2022) 61:2555–2569  
https://doi.org/10.1007/s00394-022-02815-0

ORIGINAL CONTRIBUTION



## Healthy diet associated with better asthma outcomes in elderly women of the French Asthma-E3N study

Wassila Ait-hadad<sup>1</sup> · Annabelle Bédard<sup>1</sup> · Sébastien Chanoine<sup>2</sup> · Orianne Dumas<sup>1</sup> · Nasser Laouali<sup>3</sup> · Nicole Le Moual<sup>1</sup> · Bénédicte Leynaert<sup>1</sup> · Conor Macdonald<sup>3</sup> · Valérie Siroux<sup>2</sup> · Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>3</sup> · Raphaëlle Varraso<sup>1</sup>

Received: 16 June 2021 / Accepted: 19 January 2022 / Published online: 27 February 2022  
© The Author(s) 2022

### Abstract

**Purpose** The impact of a healthy diet on asthma prevention and management, particularly among elderly women, remains poorly understood. We investigated whether a healthy diet would be associated with fewer asthma symptoms, and, among women with asthma, with reduced uncontrolled asthma and metabolic-related multimorbidity.

**Methods** We included 12,991 elderly women (mean age = 63 years) from the Asthma-E3N study, a nested case–control study within the French E3N cohort. Negative binomial regressions were used to analyse associations between a healthy diet [evaluated by the Alternate Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010)] and a validated asthma symptom score, and logistic regressions to analyse associations between the AHEI-2010 with the asthma control test and multimorbidity profiles previously identified by clustering methods on medications used.

**Results** After adjustment for potential confounders, a linear inverse association was found between the AHEI-2010 score and the asthma symptom score [mean score ratio (95% CI) = 0.82 (0.75–0.90) for the highest versus lowest quintile; *p* for trend < 0.0001]. In addition, women in the highest versus lowest AHEI-2010 tertile were at a lower risk to belong to the “Predominantly metabolic multimorbidity-related medications profile” compared to the “Few multimorbidity-related medications” profile [OR 0.80 (0.63–1.00) for tertile 3; *p* for trend = 0.05; *n* = 3474].

**Conclusion** Our results show that a healthy dietary intake could play an important role in the prevention and management of asthma over the life course.

**Keywords** Alternate Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010) · Asthma symptom score · Asthma control · Metabolic multimorbidity-related medications · Body mass Index · Asthma prevention · Asthma management

### Introduction

As recently underlined in the Lancet [1], given the immense societal and individual burden of asthma, there is an urgent need to further develop novel strategies to limit the disease and its consequences. Asthma control, the main objective of asthma management, remains suboptimal in roughly one asthma patient out of two, with even higher rates among women [2, 3]. In this context, investigating the role of modifiable lifestyle factors such as diet is key for the primary and secondary prevention of this highly prevalent disease. While there are promising findings for possible dietary intervention to reduce asthma in children [4], the impact of diet on asthma in adults, and even more so among the elderly, remains largely unknown.

✉ Marie-Christine Boutron-Ruault  
Marie-christine.BOUTRON@gustaveroussy.fr

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Univ. Paris-Sud, Inserm, Équipe d'Épidémiologie Respiratoire Intégrative, CESP, Villejuif, France

<sup>2</sup> Team of Environmental Epidemiology Applied To Reproduction and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences (IAB), Inserm U1209, CNRS, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

<sup>3</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Univ. Paris-Sud, Inserm, Gustave Roussy, Équipe “Exposome Et Hérité”, CESP, 94805 Villejuif, France

Among adults over 65 years, the prevalence of asthma varied from 4 to 13% [5], a rate likely underestimated as it is frequently underdiagnosed in this age group [6]. The burden of asthma is more significant in the elderly than in their younger counterparts [7, 8] with more hospitalisations [6, 8], and worse health-related quality of life [5, 6, 8] and asthma control [6]. Asthma in the elderly is a phenotype of interest, especially in women because asthma tends to be more prevalent (9.9% vs 6.2%) and more severe in women than in men [9]. Obesity is now an established risk factor for asthma [10, 11], with recent studies supporting the hypothesis that obesity is causally related to asthma [12], and with a higher risk in elderly women as compared to men [13]. Furthermore, multimorbidity is common in asthma patients, especially in the elderly [13]. Besides obesity, allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), gastroesophageal reflux, and sleep apnoea syndrome that are the most common asthma-related multimorbidities, recent studies have suggested that other chronic conditions such as cardiovascular diseases (CVD), metabolic syndrome, or type 2 diabetes mellitus are also involved [14].

Although published studies on the diet–asthma association have traditionally focused on specific nutrients or foods, it is important in terms of dietary recommendations to emphasize overall dietary patterns rather than specific foods and nutrients to account for synergistic effects on health of foods and nutrients within the overall diet [15]. Several dietary scores have been proposed to globally assess diet quality and among them, the Alternate Healthy Eating Index–2010 (AHEI-2010) score, that reflects a healthy diet, has been associated with a lower risk of chronic diseases [16]. Among middle-aged women and men, a better adherence to a healthy diet evaluated by the AHEI-2010 was associated with a lower asthma symptom score [17, 18] and better asthma control [18]. Being a continuous measure of asthma, the asthma symptom score that has been associated with new onset of asthma, provides more power to detect risk factors for asthma as compared to a dichotomous definition [19]. Up to now, the role of a healthy diet on asthma symptoms, asthma control, and asthma-related metabolic and cardiovascular morbidities, which are commonly associated with both asthma [20] and an unhealthy diet [21], remains unknown among elderly women.

In a large study among elderly women, we aimed to investigate (1) the association between a healthy diet assessed with the AHEI-2010, and the asthma symptom score and, (2) among patients with asthma, the association of this dietary score with uncontrolled asthma and with specific metabolic and cardiovascular multimorbidity-related medications profile.

## Methods

### Study population

The E3N study (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale [MGEN]) is a prospective cohort which was initiated in 1990 to investigate risk factors of major non-communicable diseases in among 98,997 women affiliated to the a French national health insurance plan covering mostly teachers [22]. Since 1990, information on lifestyle and medical history has been collected approximately every 2 years by means of self-administered questionnaires.

Current analyses were conducted on women participating in the Asthma-E3N study, a nested case–control study on asthma within the E3N study, conducted in 2011. Briefly, 7,100 cases, e.g., women who gave a positive answer to the single question “Have you ever had an asthma attack?” in the main questionnaires at least once between 1992 and 2008, and 14,200 age-matched women without asthma, i.e., women who never reported any asthma attack between 1992 and 2008. Out of the 21,300 women invited to participate to the Asthma-E3N study, 19,404 women responded to the respiratory health questionnaire (91% response rate) (Fig. 1). We excluded women who did not complete the food questionnaire in 1993 or in 2005, or had an implausibly high (top 1% of the ratio between energy intake and energy requirement (EIER)) or low (bottom 1% of the EIER ratio) total energy intake in 1993 or in 2005 ( $n = 3708$ ). For the asthma symptom score, we further excluded women who did not answer to the asthma symptom questions ( $n = 2705$ ). For “multimedications” profiles, we first selected women who reported “ever asthma” ( $n = 3474$ ), and for asthma control, we further excluded women without current asthma ( $n = 1140$ ). The analytic population included 12,991 women for the asthma symptom score, 2587 women for the asthma control, and 3474 women for the “multimedications” profiles.

Comparison of excluded vs included participants is presented in eTable 1. Excluded participants because of missing dietary data ( $n = 3708$ ) were older than included participants ( $n = 12,991$ ). After adjustment for age, excluded participants had a lower educational level, were less often married, and had more missing data for asthma outcomes, as compared to included women. When additionally excluding participants because of missing data for the asthma symptom score ( $n = 2705$ ), excluded women were significantly older than included participants. After adjustment for age, excluded participants consumed slightly more energy intake, were less physically active, were more often current smokers, had a lower educational level, and were more often overweight or obese, as compared to included women.

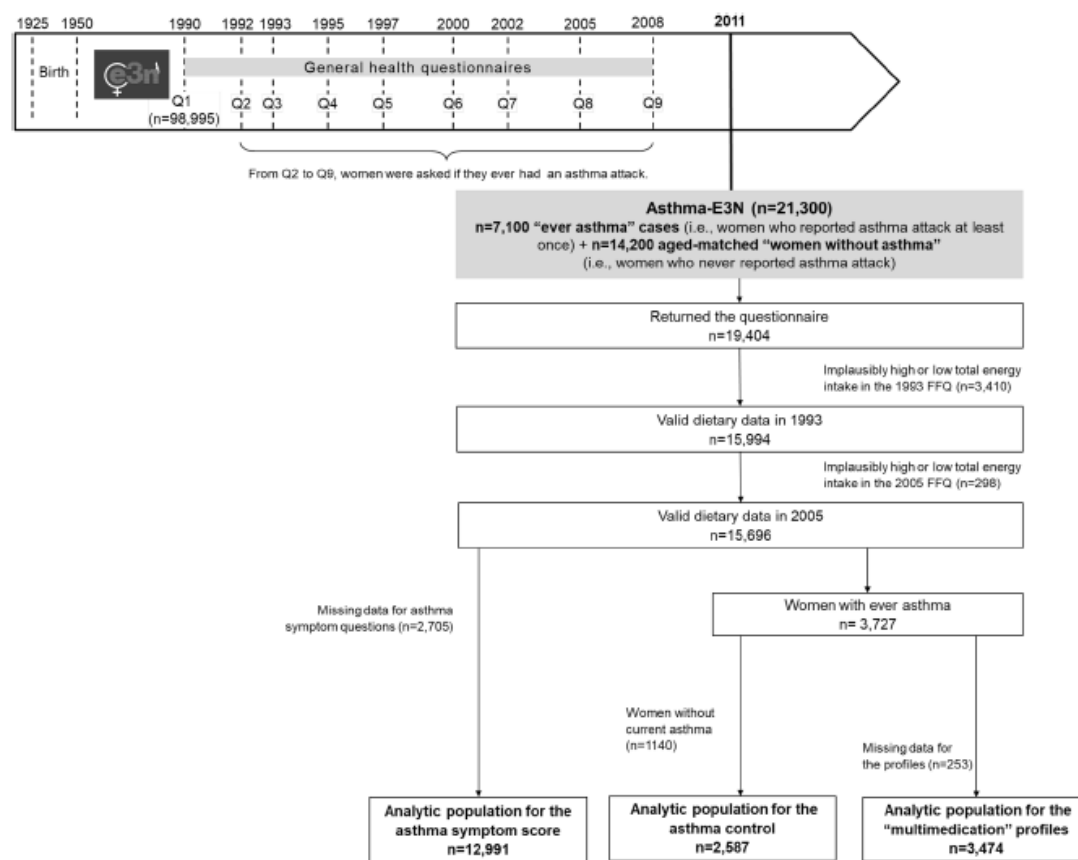


Fig. 1 Study design and flow chart of participants

The study protocol was approved by the French Institutional Ethics Committee, and all participants provided their written informed consents.

### Diet assessment

We calculated the AHEI-2010 from two validated semi-quantitative food history questionnaires administered in 1993 and 2005. The first part of the questionnaire was semi-quantitative and assessed consumption frequencies and portion sizes for the eight potential daily meals (breakfast, morning snack, aperitif before lunch, lunch, afternoon snack, pre-dinner aperitif, dinner, and after dinner snack) for 66 foods or food groups. Frequency was quantified in 11 potential categories: never or less than once a month; 1, 2, or 3 times a month, and 1 to 7 times a week. To facilitate the estimation of portion sizes, a photo booklet was also sent [23]. The second part of the questionnaire

was qualitative and allowed detailing the consumption of specific foods within the food groups mentioned in the first part of the questionnaire.

The AHEI-2010 has been previously described [16]. It includes 11 items: 6 items considered as beneficial (vegetables, fruits, whole grains, nuts and legumes, long-chain  $\Omega$ -3 fatty acids, and polyunsaturated fatty acids); 1 item for which moderate consumption is recommended (alcohol); and 4 items for which avoidance or low consumption is considered best (sugar-sweetened beverages and fruit juices, red/processed meat, trans fat, and sodium). In our study, we calculated a modified AHEI-2010 including all items except trans fat, which was not available. The total score ranged from 0 to 100, a higher score representing a healthier diet. When the sample size allowed it, we categorized the AHEI-2010 score in quintiles, otherwise in tertiles.

### Asthma outcome assessment

The asthma symptom score has been previously proposed as a validated continuous measure of asthma in epidemiological studies [24, 25]. It is particularly relevant in epidemiological studies, as it can be used in participants both with and without asthma allowing integration of different asthma phenotypes and different levels of asthma prevention. It ranges from 0 to 5 according to the presence or absence of five respiratory symptoms during the past 12 months.

To assess asthma control, we used the asthma control test (ACT), a validated self-administered questionnaire based on five questions on activity limitations, frequency of symptoms, and frequency of use of quick-relief medication in the past 4 weeks [26]. The total ACT score ranges from 5 to 25 and we categorised asthma as controlled ( $ACT > 19$ ) versus uncontrolled ( $ACT \leq 19$ ) [26]. Due to the large sample size, we further distinguished participants with a score of 25 and participants with a score of 20–24, as previously done [27]. Asthma control was therefore classified as: controlled asthma (ACT score = 25), partly controlled asthma (ACT score between 20 and 24), and poorly controlled asthma (ACT score  $\leq 19$ ) [26].

Multimorbidity-related medication profiles in asthma were identified using latent class analysis (LCA) based on data from the exhaustive MGEN drug database, and personal characteristics (body mass index, sleep apnoea syndrome and smoking status), as previously described in detail [28]. Briefly, non-hospital-delivered drug classes were identified over the 2 years before the Asthma-E3N questionnaire from the exhaustive MGEN drug reimbursement database using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. Latent class analysis (LCA), i.e. a data-driven approach, were performed to identify asthma groups characterised by specific multimorbidity-related medication profiles. The following three profiles were identified: (1) the “Few multimorbidity-related medications” profile, (2) the “Predominantly allergic multimorbidity-related medications”, and (3) “Predominantly metabolic multimorbidity-related medications”.

### Covariates

Self-administered questionnaires were used to collect data on socio-demographic and lifestyle characteristics. Energy intake was computed in 1993 and 2005 using a Food Composition Database derived from the French Information Center on Food Quality (CIQUAL) and expressed in kilocalories/day (kcal/day) [29]. Physical activity was assessed in 2005 using data from several questions on different activities [30] and expressed in metabolic equivalent of tasks (METs) per week (MET-hours/week). Smoking status, assessed in 2005, was categorized into the following three classes: never, former, or current smoker. Educational level (< high school

diploma, high school to 2-level university, 3- to 4-level university,  $\geq 5$ -level university) was collected in 1992 and marital status (married or not) was collected in 1990. Having farmer parents was collected in 2007 [31].

Body Mass Index (BMI), based on self-reported current weight and height and expressed in  $\text{kg}/\text{m}^2$ , was calculated in 2005 with the “last observation carried forward” method to take care of missing data, and analysed as a continuous variable or three categories:  $< 20$  [low weight, 20–25 (normal weight) and  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  (overweight/obesity) using the WHO cut-off for overweight/obesity [32].

### Statistical analysis

Since the asthma symptom score is a count outcome ranging from 0 to 5, with an excess of zero counts, the strength of the association between the average of the AHEI-2010 score (quintiles) and the asthma symptom score (count) was estimated by using negative binomial regression [33] expressed as mean score ratios (MSRs) and 95% confidence intervals (95% CI). Change in the asthma score is reported for an increase/decrease of 1 category (tertile or quintile) in the AHEI-2010 diet score. Our main model was adjusted for age, energy intake, leisure-time physical activity, smoking status, education level, marital status, and having farmer parents. To account for the study case-control design, models were further adjusted for ever asthma; we also performed a stratified analysis on asthma status, and tested the interaction between quintiles of AHEI-2010 and ever asthma.

Among participants with asthma, associations between tertiles of the AHEI-2010 with uncontrolled asthma (binary outcome) and multimorbidity-related medications profiles (multicategorical outcome) were evaluated by binary logistic and multinomial logistic regressions adjusted for age, energy intake, leisure-time physical activity, smoking status, education level, marital status, and having farmer parents. To handle missing data on ACT ( $n = 729$ ), multiple imputation was performed, as previously reported [34]. The PROC MI SAS procedure was used to perform 20 imputations. We conducted several sensitivity analyses for ACT: (1) using non-imputed data, (2) considering asthma control in three categories (eTable 2), and (3) further adjusting for multimorbidity-related medication profiles.

As obesity is a major risk factor for asthma [35] and healthy diet directly affects obesity [36], it can be hypothesized that obesity acts as a mediator rather than a confounder in the diet-asthma association [37]; therefore, models were not adjusted for BMI. To evaluate effect modification by BMI in the diet-asthma association, we performed sensitivity analyses stratified on BMI and tested the statistical significance of the interaction term. In addition, we used generalized structural equation modeling (SEM), an exploratory approach that enables to test the existence of the

hypothesized relationships (i.e. “paths”) between diet, BMI, and the asthma symptom score (eFigure 1) and between diet, BMI, and asthma control (eFigure 2), while controlling for potential confounders [38], using the *gsem* command in STATA. The association of the BMI with the AHEI-2010 was obtained by linear regression model and measured by the difference in the expected BMI ( $\beta$ ) according to quintiles or tertiles of the AHEI-2010; associations between BMI and the AHEI-2010 with the asthma symptom score were obtained by negative binomial regression models, and with asthma control through logistic regression models. As obesity is one of the factors included in the LCA to derive the multimorbidity-related medication profiles, we did not stratify on BMI nor apply SEM for this outcome.

To account for potential residual confounding by smoking (never smokers, ex-smokers, current smokers), we also conducted stratified analyses on the smoking status, and tested the statistical significance of interaction term.

The test for trend across AHEI-2010 categories was calculated using quintile or tertile median values.

All tests were two-sided and  $p$  values  $< 0.05$  were considered statistically significant. Analyses were conducted using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) or STATA version 14.

## Results

### Participant characteristics

Participant characteristics are shown in Table 1 according to quintiles of the AHEI-2010. Women were aged 63 years on average. Women in the highest quintile of the AHEI-2010 (i.e., healthier diet) were older than those in the lowest quintile (i.e., unhealthier diet). After adjustment for age, women in the highest quintile of the AHEI-2010 consumed fewer calories, were more physically active, less likely to be current smokers, had more often farmer parents, and were less often overweight or obese, as compared to women in the lowest quintile of the AHEI-2010.

### Association between the AHEI-2010 and the asthma symptom score

Thirty-nine percent of women reported at least one asthma symptom. After adjustment for age (Table 2), women with higher AHEI-2010 scores had lower asthma symptom scores with MSRs (95% CI) of 0.91 (0.83–0.99) for quintile 2 (Q2), 0.85 (0.78–0.93) for quintile 3 (Q3), 0.86 (0.79–0.94) for quintile 4 (Q4), and 0.77 (0.71–0.85) for quintile 5 (Q5) as compared with the first quintile ( $p$  trend  $< 0.001$ ). After adjustment for potential confounders (model 2), the

association remained of similar magnitude. Further adjustment for ever asthma led to a similar result (model 3).

In analyses stratified on BMI, MSRs remained below one in each category, and the interaction term between the AHEI-2010 and BMI was not statistically significant (Fig. 2) ( $p$  for interaction = 0.14). Using SEM, we still reported a negative association between the AHEI-2010 and the asthma symptom score, as well a significant negative dose–response relationship between the AHEI-2010 and BMI and a significant positive association between BMI and the asthma symptom score (eFigure 1).

In analyses stratified on smoking status, associations remained statistically significant and of similar magnitude in each category (Fig. 2) ( $p$  for interaction = 0.98). Finally, when analyses were stratified according to the asthma status, similar associations were reported between the AHEI-2010 and the asthma symptom score among women with or without self-reported ever asthma ( $p$  for interaction = 0.22).

### Association between AHEI-2010 and uncontrolled asthma

Among women with current asthma, 23% had uncontrolled asthma. After adjustment for age (Table 3), only the second tertile of the AHEI-2010 was associated with a lower likelihood of uncontrolled asthma: OR (95% CI) was 0.73 (0.56–0.94) for tertile 2, and 0.82 (0.64–1.06) for tertile 3, as compared with tertile 1,  $p$  for trend = 0.19. After adjustment for potential confounders (model 2), and further adjustment for multimorbidity-related medication profiles (model 3), associations became weaker. Similar findings were reported when using the non-imputed dataset ( $n = 1,858$ ; Table 3) or the ACT categorised into three categories (etable 2).

In analyses stratified on BMI, similar associations were reported, and the interaction term between the AHEI-2010 and BMI was not statistically significant (Fig. 3) ( $p$  for interaction = 0.34). Using SEM, we still reported no significant association between the AHEI-2010 and uncontrolled asthma, as well a significant negative relationship between the AHEI-2010 and BMI, and a significant positive association between BMI and uncontrolled asthma (eFigure 2).

After stratification for smoking, associations between the AHEI-2010 and uncontrolled asthma remained of similar magnitude in each category with no statistical significance, except for AHEI-tertile 2 in never smokers (Fig. 3) ( $p$  for interaction = 0.64).

### Association between AHEI-2010 and multimorbidity-related medication profiles

Among women with ever asthma, 44.7% belonged to the “Few multimorbidity-related medications”, 33% belonged to the “predominantly metabolic multimorbidity-related



**Table 1** Baseline characteristics of women according to quintiles of the AHEI-2010 diet score ( $n = 12,991$ )

	AHEI-2010 diet score					<i>P</i> for trend	<i>P</i> for trend <sup>a</sup>
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5		
AHEI-2010 diet score, min–max	13.0–40.4	40.5–45.3	45.4–49.5	49.6–54.3	54.4–77.0		
AHEI-2010 diet score	35.9 (3.8)	43.1 (1.4)	47.4 (1.2)	51.8 (1.3)	58.8 (3.7)		
<i>Component score of AHEI-2010</i>							
Vegetables, servings/d	5.4 (2.7)	6.2 (2.6)	6.6 (2.5)	6.9 (2.6)	7.4 (2.5)	< 0.0001	< 0.0001
Fruits, servings/d	1.4 (0.8)	1.7 (0.9)	1.9 (1.0)	2.1 (1.0)	2.5 (1.1)	< 0.0001	< 0.0001
Cereal fibres, g/d	2.2 (2.5)	2.7 (2.9)	3.2 (3.2)	3.8 (3.4)	4.7 (3.7)	< 0.0001	< 0.0001
Sugar-sweetened drinks and fruit juice, servings/d	0.8 (0.7)	0.6 (0.6)	0.5 (0.6)	0.4 (0.5)	0.3 (0.4)	< 0.0001	< 0.0001
Nuts and legumes, servings/d	0.5 (0.5)	0.7 (0.6)	0.7 (0.7)	0.8 (0.7)	1.0 (0.8)	< 0.0001	< 0.0001
Red and processed meat, servings/d	1.4 (0.6)	1.2 (0.6)	1.1 (0.5)	1.0 (0.5)	0.9 (0.5)	< 0.0001	< 0.0001
Long-chain n-3 fatty acids, mg/d	38.8 (24.3)	41.9 (27.0)	43.4 (28.9)	45.2 (30.0)	50.3 (36.3)	< 0.0001	< 0.0001
PUFA, % of energy	5.1 (1.3)	5.5 (1.3)	5.9 (1.4)	6.3 (1.5)	6.9 (1.7)	< 0.0001	< 0.0001
Sodium, mg/d	2,971 (841)	2,816 (795)	2,729 (763)	2,605 (719)	2,460 (679)	< 0.0001	< 0.0001
Alcohol, drinks/d	2.1 (2.2)	1.6 (1.7)	1.4 (1.4)	1.2 (1.1)	1.0 (0.8)	< 0.0001	< 0.0001
Age (years)	63.1 (6.2)	63.1 (6.1)	63.4 (6.2)	63.6 (6.2)	63.4 (5.9)	<b>0.01</b>	
Energy intake (kcal/d)	2,413 (565)	2,345 (549)	2,274 (525)	2,206 (494)	2,166 (480)	< 0.0001	< 0.0001
Leisure-time physical activity (METs/week)	58.8 (50.7)	61.1 (50.4)	61.9 (52.1)	60.5 (48.1)	63.3 (49.2)	<b>0.03</b>	<b>0.01</b>
<i>Smoking status</i>							
Never smoker	1205 (46.6)	1291 (49.7)	1237 (47.8)	1269 (49.3)	1324 (50.0)		
Occasional ex-smoker	276 (10.7)	299 (11.5)	311 (12.0)	307 (11.9)	284 (10.7)		
Regular ex-smoker	647 (25.0)	659 (25.4)	722 (27.9)	749 (29.1)	784 (29.6)		
Occasional current smoker	35 (1.4)	32 (1.2)	30 (1.2)	24 (1.0)	34 (1.3)		
Regular current smoker	172 (6.7)	147 (5.7)	123 (4.8)	83 (3.2)	105 (3.9)		
Missing	249 (9.6)	170 (6.5)	162 (6.3)	142 (5.5)	119 (4.5)		
<i>Educational level</i>							
< high school diploma						0.14	0.07
High school to 2-level university	256 (9.9)	251 (9.7)	239 (9.3)	445 (9.4)	498 (8.0)		
3- to 4-level university	1257 (48.7)	1286 (49.5)	1301 (50.3)	1343 (52.2)	1340 (50.5)		
3- to 4-level university	504 (19.5)	471 (18.1)	480 (18.6)	477 (18.5)	517 (19.5)		
≥ 5-level university	481 (18.6)	522 (20.1)	483 (18.7)	445 (17.3)	498 (18.8)		
Missing	86 (3.3)	68 (2.6)	82 (3.1)	66 (2.6)	84 (3.2)		
<i>Marital status</i>							
No						0.19	0.65
Yes	438 (17.0)	424 (16.3)	379 (14.7)	400 (15.5)	428 (16.2)		
Missing	2044 (79)	2098 (80.8)	2112 (81.7)	2098 (81.5)	2123 (80.1)		
Missing	102 (4.0)	76 (2.9)	94 (3.6)	76 (3.0)	99 (3.7)		
<i>Having farmer parents</i>							
No						< 0.0001	< 0.0001
Yes	2304 (89.1)	2253 (86.7)	2202 (85.2)	2228 (86.6)	2249 (84.9)		
Missing	206 (8.0)	269 (10.4)	298 (11.5)	278 (10.8)	332 (12.5)		
Missing	74 (2.9)	76 (2.9)	85 (3.3)	68 (2.6)	69 (2.6)		
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>							
< 20						< 0.0001	< 0.0001
20–24.9	288 (11.1)	309 (11.9)	312 (12.1)	314 (12.2)	362 (13.6)		
20–24.9	1354 (52.4)	1408 (54.2)	1435 (55.5)	1468 (57.0)	1570 (59.3)		
25–29.9	716 (27.7)	673 (25.9)	658 (25.5)	628 (24.4)	594 (22.4)		
≥ 30	226 (8.8)	208 (8.0)	180 (6.9)	164 (6.4)	124 (4.7)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 (4.1)	24.1 (4.0)	24.0 (4.0)	23.8 (3.7)	23.4 (3.5)	< 0.0001	< 0.0001
<i>Asthma symptom score<sup>a</sup></i>							
0						< 0.0001	< 0.0001
1	1502 (58.1)	1540 (59.3)	1560 (60.3)	1581 (61.4)	1704 (64.3)		
1	680 (26.3)	733 (28.2)	693 (26.8)	661 (25.7)	678 (25.6)		
2	178 (6.9)	170 (6.5)	185 (7.2)	180 (7.0)	129 (4.9)		
≥ 3	224 (8.7)	155 (6.0)	147 (5.7)	152 (5.9)	139 (5.2)		

**Table 1** (continued)

	AHEI-2010 diet score					P for trend	P for trend <sup>d</sup>
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5		
<i>Asthma control test<sup>e</sup></i>						0.20	0.13
> 19	490 (75.3)		501 (79.2)		440 (76.7)		
≤ 19	161 (24.7)		132 (20.8)		134 (23.3)		
<i>Multimorbidity-related medication profiles<sup>f</sup></i>						0.07	<b>0.03</b>
"Few multimorbidity-related medications"	510 (43.3)		508 (44.0)		532 (46.6)		
"Predominantly allergic multimorbidity-related medications"	391 (33.2)		380 (32.9)		376 (32.9)		
"Predominantly metabolic multimorbidity-related medications"	276 (23.5)		267 (23.1)		234 (20.5)		

P < 0.05 values are presented in bold

Data are presented as n (%) or mean (SD) unless otherwise stated. P for trend were calculated using the quintile median values

<sup>a</sup>Age-adjusted models

<sup>b</sup>Asthma symptom score: number of respiratory symptoms during the past 12 months: 1) breathless while wheezing; 2) woken up with chest tightness; 3) attack of shortness of breath at rest; 4) attack of shortness of breath after exercise; and 5) woken by attack of shortness of breath. Each item is scored from zero to one and the total asthma symptom score ranges from zero to five [21]

<sup>c</sup>For ACT and multimorbidity-related medications profiles, distributions are given according to tertiles of the AHEI-2010 diet core (instead of quintiles)

ACT: asthma control test, based on five questions in the last 4 weeks on: 1. activity limitations (does asthma keep you from getting as much done at work, school or at home, "some of the time" to "all of the time"); 2. shortness of breath ("three to six times per week" to "more than once daily"); 3. woken up by asthma symptoms at night ("once per week" to "every night"); 4. use of a β-agonist inhaler ("two times per week" to "three or more times daily"); and 5. self-rated asthma control ("somewhat controlled" to "not controlled at all"). Each item is scored from one to five and the total ACT score ranges from five to 25. Asthma control was classified into two categories based on ACT score (> 19: controlled vs. ≤ 19: uncontrolled) [22]

Multimorbidity-related medications profiles: using a clustering method, we previously identified three multimorbidity profiles among women with asthma: a "Few multimorbidity-related medications" profile, a "Predominantly allergic multimorbidity-related medications" profile, and a "Predominantly metabolic multimorbidity-related medications" profile [23]

**Table 2** Association between the AHEI-2010 diet score (quintiles) and the asthma symptom score (n = 12,991)

	N	AHEI-2010, mean (sd)	Age-adjusted model 1 MSR (95% CI)	Multivariable-adjusted model 2 <sup>a</sup> MSR (95% CI)	Multivariable-adjusted model 3 <sup>b</sup> MSR (95% CI)
<i>AHEI-2010 diet score</i>	12,991				
Quintile 1	2,584	35.9 (3.8)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Quintile 2	2,598	43.1 (1.4)	<b>0.91 (0.83–0.99)</b>	<b>0.92 (0.84–1.00)</b>	<b>0.92 (0.85–1.00)</b>
Quintile 3	2,585	47.4 (1.2)	<b>0.85 (0.78–0.93)</b>	<b>0.85 (0.78–0.93)</b>	<b>0.87 (0.80–0.95)</b>
Quintile 4	2,574	51.8 (1.3)	<b>0.86 (0.79–0.94)</b>	<b>0.87 (0.79–0.95)</b>	<b>0.90 (0.82–0.98)</b>
Quintile 5	2,650	58.8 (3.7)	<b>0.77 (0.71–0.84)</b>	<b>0.80 (0.73–0.88)</b>	<b>0.82 (0.75–0.90)</b>
P for trend			<b>&lt; 0.0001</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

P < 0.05 values are presented in bold

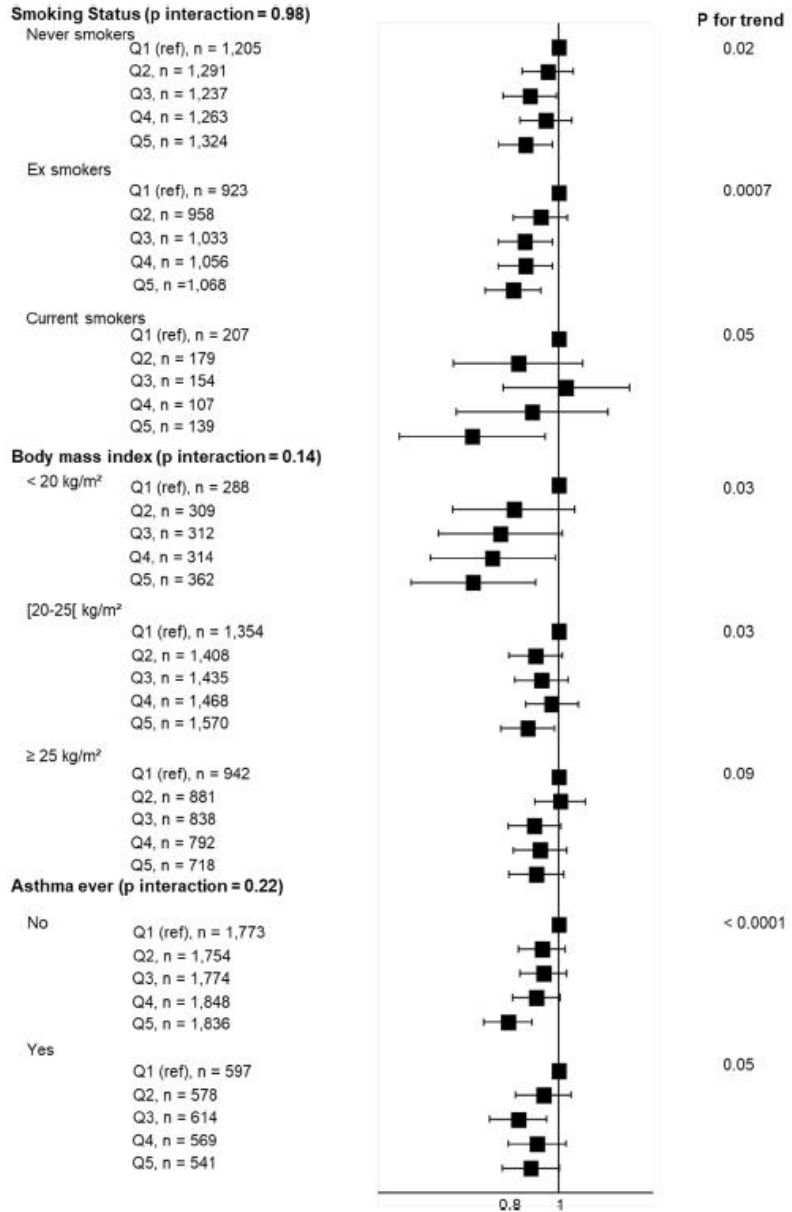
MSR mean score ratio

P for trend were calculated using the quintile median values

<sup>a</sup>Multivariable-adjusted model 2 includes age, energy intake, physical activity, smoking, educational level, marital status and having farmer parents

<sup>b</sup>Multivariable-adjusted model 3 includes model 2 variables (see above) plus ever asthma

**Fig. 2** Associations between quintiles of the AHEI-2010 diet score and the asthma symptom score, stratified according to smoking status, body mass index (BMI) and ever asthma. Models were adjusted for age, energy intake, physical activity, smoking (excepted in models stratified by smoking status), educational level, marital status, and having farmer parents. The first quintile (Q1) serves as reference. Asthma symptom score ranges from 0 to 5



medications” profile, and 22.3% to the “predominantly allergic multimorbidity-related medications” profile. After adjustment for age (Table 4), women with higher AHEI-2010 score were at a lower risk to belong to the “Predominantly metabolic multimorbidity-related medications” profile compared to the “Few multimorbidity-related

medications” profile: ORs (95% CI) were 0.94 (0.76–1.17) for tertile 2 and 0.75 (0.60–0.93) for tertile 3 vs. tertile 1 (*p* trend=0.01). Results remained similar after further adjustment for potential confounders. By contrast, the AHEI-2010 was not associated with the “predominantly allergic multimorbidity-related medications” profile.

**Table 3** Association between the AHEI-2010 diet score (tertiles) and uncontrolled asthma

	<i>n</i>	AHEI-2010, mean (sd)	Age-adjusted model 1 OR (95% CI)	Multivariable-adjusted model 2 <sup>b</sup> OR (95% CI)	Multivariable-adjusted model 3 <sup>c</sup> OR (95% CI)
<i>Uncontrolled asthma (after imputation)<sup>a</sup></i>					
AHEI-2010 tertile 1	895	38.3 (4.4)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
AHEI-2010 tertile 2	884	47.4 (2.0)	<b>0.73 (0.56–0.94)</b>	<b>0.72 (0.55–0.94)</b>	<b>0.73 (0.55–0.98)</b>
AHEI-2010 tertile 3	808	56.1 (4.3)	0.82 (0.64–1.06)	0.84 (0.65–1.10)	0.86 (0.65–1.12)
<i>P</i> for trend			0.11	0.19	0.24
<i>Uncontrolled asthma (before imputation)</i>					
AHEI-2010 tertile 1	651	38.2 (4.5)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
AHEI-2010 tertile 2	633	47.4 (2.0)	<b>0.76 (0.57–1.00)</b>	<b>0.75 (0.57–1.00)</b>	<b>0.76 (0.57–1.00)</b>
AHEI-2010 tertile 3	574	55.9 (4.2)	0.87 (0.66–1.14)	0.89 (0.67–1.18)	0.92 (0.69–1.2)
<i>P</i> for trend			0.32	0.39	0.51

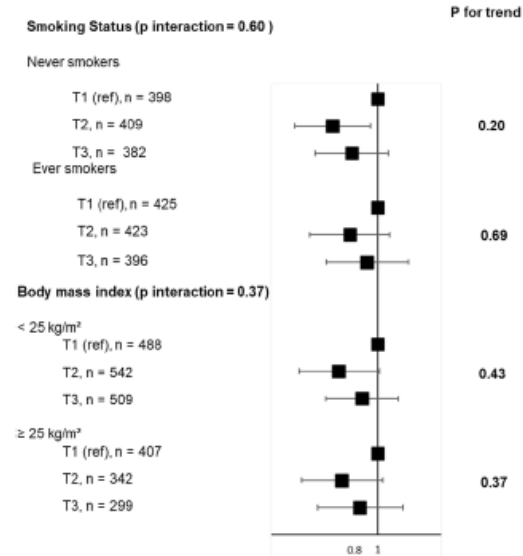
*P* < 0.05 values are presented in bold

*P* for trend were calculated using the tertile median values

<sup>a</sup>Analysis after using multiple imputation to estimate ACT missing values, as in previous analyses in this population [40]. See online supplement for details

<sup>b</sup>Multivariable-adjusted model 2 includes age, energy intake, physical activity, smoking, educational level, marital status and having farmer parents

<sup>c</sup>Multivariable-adjusted model 3 includes model 2 variables (see above) plus multimorbidity-related medication profiles



**Fig. 3** Associations between tertiles of the AHEI-2010 diet score and uncontrolled asthma, stratified according to smoking status and BMI. Models were adjusted for age, energy intake, physical activity, smoking (excepted in models stratified by smoking status), educational level, marital status and having farmer parents. The first tertile (T1) serves as reference

After stratification for smoking (Fig. 4), similar associations were reported between the AHEI-2010 and multimorbidity-related medication profiles among never and ever smokers, with no interaction between the AHEI-2010 and the smoking status (*p* = 0.29 for the allergic profile, and 0.23 for the metabolic profile).

**Discussion**

In this large study of more than 12,000 elderly women, a stronger adherence to a healthy diet evaluated by the AHEI-2010 was associated with a lower asthma symptom score, and among women with asthma, with disease characteristics associated with better asthma prognosis. These findings strengthen evidence supporting the promotion of a healthy diet to target reduction in asthma respiratory symptoms among elderly women, and confirm the importance of considering diet in the relation between asthma and comorbidities, especially cardiovascular diseases.

To our knowledge, five studies have investigated the association between the AHEI-2010 and asthma outcomes, among young [39] to middle-aged adults [17, 18, 40, 41], and using a dichotomous [39–41] or a continuous [17, 18] definition of asthma, and they reported mixed findings. The three studies that used a dichotomous definition of asthma, namely wheezing (yes/no), incident asthma (yes/no), or at

**Table 4** Association between the AHEI-2010 diet score (tertiles) and multimorbidity-related medication profiles ( $n = 3474$ )

	Multimorbidity-related medication profiles								
	"Few multimorbidity-related medications" profile			"Predominantly allergic multimorbidity-related medications" profile			"Predominantly metabolic multimorbidity-related medications" profile		
	<i>n</i>	AHEI-2010, mean (sd)	OR (95% CI)	<i>n</i>	AHEI-2010, <i>m</i> (sd)	OR (95% CI)	<i>n</i>	AHEI-2010, <i>m</i> (sd)	OR (95% CI)
<i>Age-adjusted model 1</i>	1550			1147			777		
AHEI-2010 tertile 1	510	38.7 (4.1)	1.00 (ref)	391	38.1 (4.5)	1.00 (ref)	276	38.1 (4.3)	1.00 (ref)
AHEI-2010 tertile 2	508	47.3 (2.0)	1.00 (ref)	380	47.5 (2.1)	0.97 (0.80–1.17)	267	47.3 (2.0)	0.94 (0.76–1.17)
AHEI-2010 tertile 3	532	56.4 (4.4)	1.00 (ref)	376	56.2 (4.3)	0.91 (0.75–1.10)	234	55.5 (4.2)	<b>0.75 (0.60–0.93)</b>
<i>P</i> for trend						0.32	<b>0.01</b>		
<i>Multivariable-adjusted model 2<sup>a</sup></i>	1550			1147			777		
AHEI-2010 tertile 1	510	38.7 (4.1)	1.00 (ref)	391	38.1 (4.5)	1.00 (ref)	276	38.1 (4.3)	1.00 (ref)
AHEI-2010 tertile 2	508	47.3 (2.0)	1.00 (ref)	380	47.5 (2.1)	0.99 (0.81–1.20)	267	47.3 (2.0)	0.96 (0.77–1.21)
AHEI-2010 tertile 3	532	56.4 (4.4)	1.00 (ref)	376	56.2 (4.3)	0.96 (0.79–1.17)	234	55.5 (4.2)	<b>0.80 (0.63–1.00)</b>
<i>P</i> for trend						0.64	<b>0.05</b>		

*P* < 0.05 values are presented in bold

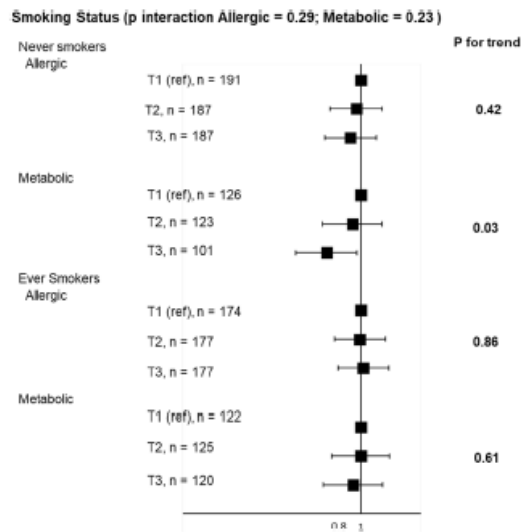
*P* for trend were calculated using the tertile median values

<sup>a</sup>+ Multivariable-adjusted model 2 includes age, energy intake, physical activity, smoking, educational level, marital status and having farmer parents

least one out of three current asthma symptoms (yes/no), reported conflicting results. Using the asthma symptom score, two previous studies have investigated its association with the AHEI-2010 and reported that a healthy diet was associated with lower asthma symptoms [17, 18]. Regarding other dietary scores (a priori approach), the most studied are the Mediterranean diet score based on recommended foods or nutrients for disease prevention (such as the AHEI-2010) and the Dietary Inflammatory Index (DII) which relates to pathophysiological processes relevant to asthma (i.e. inflammation). To our knowledge, only one cross-sectional study reported a positive association between the Mediterranean diet and the asthma symptoms score in adults [18]. For the DII, one case-control [42] and two cross-sectional studies [41, 43] investigated associations with asthma in adults, and they all reported that a higher DII was associated with asthma [42] or current asthma [41, 43]. By contrast, using the a posteriori approach to derive data-driven dietary patterns (i.e., statistically derived independently of their relevance to any disease), at least 13 studies have looked at the association between dietary patterns, mostly derived using principal component analysis (PCA), and asthma symptoms

or incidence in adults, and they have yielded mixed findings [44–47]. Our current findings are consistent with those based on younger populations and support the likely impact of a healthy diet in the prevention of asthma in elderly women. They extend results obtained from younger population and provide first evidence for the impact of a healthy diet in the prevention of asthma over the life course.

Regarding the impact of an overall healthy diet as a disease modifier, a healthier diet was associated in our study with a lower risk of uncontrolled asthma but the association did not reach statistical significance. Five studies have been published so far, all among middle-aged adults and overall, they reported mixed findings as follows: three studies reported an association between an overall healthy diet and lower uncontrolled asthma [48–50], one reported no association [51], and one reported a borderline significant association in women [18]. Published studies are very heterogeneous in term of tools used to evaluate asthma control as follows: two used the ACT [18, 50] and three used the asthma control questionnaire (ACQ) [48, 49, 51]; in terms of tools used to collect dietary data, three used 24-h dietary records [18, 48, 50], and two used a FFQ [49, 51]; and in



**Fig. 4** Associations between tertiles of the AHEI-2010 diet score and multimorbidity-related medication profiles, stratified according to smoking status. Models were adjusted for age, energy intake, physical activity, educational level, marital status and having farmer parents. The first tertile (T1) serves as reference

terms of tools used to estimate the overall diet, one used the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) score [48], one used the DII [50], two used the Mediterranean diet score [49, 51], and one used the AHEI-2010 [18]. All five studies used dietary data collected at the same time as asthma control data or in the year before. In our study, diet was evaluated by two validated semi-quantitative food history questionnaires administered in 1993 and 2005, whereas asthma control was evaluated in 2011. The assessment of diet does not cover the ACT window of exposure and it is likely that participants may have modified their diet between 1993 and 2011. Anyhow, it has been shown that diet remains globally stable in this specific population, namely elderly women with a high level of education [52], and we used the average diet between 1993 and 2005 which is likely more representative of the usual diet as compared to one assessment only. Although diet might be a modifiable risk factor that could be targeted to help reduce asthma exacerbations and reach a good level of asthma control, its potential role on asthma control remains unclear, particularly among elderly women.

Besides allergic-related morbidities, that are common especially in childhood asthma, it has been more recently reported that mechanisms involved in adult-onset asthma also include several metabolic and inflammatory pathways also related to other chronic conditions such as obesity, the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or CVD [53].

Although the underlying mechanisms remain unknown, it has been suggested that asthma and CVD share common risk factors such as smoking, obesity, or more recently reported, air pollution exposure [54], consistent with common etiological pathways. The AHEI-2010 is based on a comprehensive review to identify foods and nutrients that have been consistently associated with lower risks of CVD, cancer, and type 2 diabetes in clinical and epidemiological investigations [16]. The AHEI-2010 also captures additional information on diet quality that may further decrease the risk of metabolic diseases [16]. Our findings provide further evidence for a major role of an unhealthy diet as a common risk factor between asthma and CVD. A better understanding of the role of a healthy diet could lead to risk management strategies for patients with asthma to reduce their CVD risk.

Several hypotheses and mechanisms have been raised to explain the role of diet in asthma, including oxidative stress and inflammation, and more recently, vitamin D, epigenetic regulation, and imbalance in the gut microbiome [55]. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, and endogenous reactive oxygen species have been implicated in its pathogenesis [56]. It has been extensively reported that a better quality diet (high in fruit, vegetables, whole grains, and legumes as reflected by a high AHEI-2010) is associated with lower inflammatory biomarkers [57], and more recently with a reduction in short-chain fatty acids [58] (produced by bacteria in the gut during fermentation of fibre from dietary plant matter) known to reduce airway inflammation [59]. In this manner, a dietary intervention based on a fibre-rich healthy diet might be relevant for both primary and secondary prevention of asthma.

Diet, physical activity, and body composition are nutritional factors that are not only closely interrelated (at a given time  $t$ ) but also time-dependent, which makes it difficult to disentangle their separate effects on asthma outcome [60]. Regarding interrelations (at a given time  $t$ ), although obesity can result from multiple factors (e.g., genetic predispositions, certain disease status, or medication use), it is most often a result of unhealthy lifestyle, including excessive dietary energy intakes and insufficient physical activity [61]. It has been shown that individuals with lower overall diet quality have higher risk of obesity [36]. The established evidence that links diet to obesity and that links obesity to asthma [10] and asthma control [62] can illustrate the role of obesity as a potential mediator in the diet–asthma association [60]. In this context, several studies provided results with and, in addition, without adjustment for BMI [63, 64] but it could lead to biased results [65]. Some novel analyzing approaches, such as the counterfactual approach, provide a new tool to face the above issues in mediation analysis [66]. To our knowledge, only two studies were conducted in the context of nutritional factors and asthma, suggesting that BMI partly mediates the association between high cured meat intake and worsening

asthma symptoms over time [67], but does not mediate the association between overall diet quality—assessed using the AHEI-2010—and improved asthma symptoms [17]. From a longitudinal perspective, interrelations between nutritional factors and asthma are also time-dependent. Indeed, in addition to the potential role of each nutritional factor at a given time  $t$  on asthma at a time  $t + 1$ , asthma at time  $t - 1$  may have modified nutritional factors at time  $t$  (e.g., asthma can lead to a decrease in physical activity), and each nutritional factor at time  $t - 1$  may have modified another nutritional factor at time  $t$  (e.g., overweight/obesity can lead to modifying dietary and/or physical activity behaviours). To our knowledge, only one study has been conducted in the context of the time-dependent associations between physical activity, BMI and asthma (also using data from the E3N study) and suggested an independent causal deleterious effect of overweight and obesity on current asthma, but no independent causal effect of physical activity on current asthma [30]. Although longitudinal data are warranted to fully address these issues, our models stratified according to BMI yielded to similar associations between diet and asthma outcomes, and estimates obtained from SEM and those obtained from standard models are very close, showing that BMI is unlikely a major modifier or mediator in the association between diet with asthma outcomes.

Our study has several strengths and limitations. First, our analysis was cross-sectional. However, our findings are based on a large sample size, which allows accounting for several potential confounders and performing stratified analyses to address the robustness of the findings. Secondly, diet was evaluated in 1993 and 2005, and asthma in 2011. Although participants may have modified their diet between 1993 and 2011, it has been shown that the diet remains globally stable in this specific population of elderly women with a high level of education [52]. Although a substantial proportion of women did not complete the ACT (28%), analyses with and without imputed data yielded similar results. Besides, associations were consistent in several sub-populations and after adjustment for many potential confounders. In addition, we used validated tools to estimate asthma symptoms [24, 25] and asthma control [26] as well as the diet [68]. Secondly, we acknowledge that the main source of disease misclassification among this population of elderly women is probably misdiagnosis of COPD, and that potential overlap between asthma and COPD may have contributed to the association between the AHEI-2010 and asthma. However, we used the asthma symptom score that measures specific symptoms of asthma (and not of COPD) rather than a dichotomous definition of asthma which is more likely to include COPD patients. Moreover, similar associations were observed whatever the smoking status, especially among never smokers who are less likely to suffer from COPD. We also acknowledge that the association between a healthy diet and the “Predominantly metabolic

multimorbidity-related medications” profile might be due in part, to obesity. Indeed, obesity (e.g., BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) was included in the LCA to identify asthma groups, and whereas the “Few multimorbidity-related medications” profile and the “Predominantly allergic multimorbidity-related medications” include respectively 3.4% and 1.5% of obese women, the “Predominantly metabolic multimorbidity-related medications” profile includes 34% of obese women. Finally, the relative homogeneity of the studied population (e.g., elderly women with mostly high educational levels) actually helps with causal inferences about the relation between healthy diet and asthma outcomes because the comparability of the high and low dietary score groups will be higher than in a more heterogeneous populations (i.e., less potential for residual confounding).

In this elderly female population, we observed that a healthier dietary intake was associated with lower asthma symptoms, and among women with asthma, lower risk to belong to a metabolic multimorbidity-related medication profile. Overall, our findings show that a healthy diet may play an important role in the prevention and management of asthma over the life course. There is a need for longitudinal studies and RCTs to help understand better the role of the AHEI-2010 diet for the primary and secondary prevention of asthma among elderly. More studies are also warranted to better understand the role of a healthy diet as a common risk factor for patients with asthma to better reduce their CVD risk, which could lead to risk management strategies among those patients. Lastly, as the investigation of nutritional factors as a whole (diet, physical activity, obesity) is highly relevant in the etiology of asthma and its control, both in terms of understanding the underlying mechanisms and in terms of guiding efficient multidimensional public health interventions, there is a crucial need for further prospective studies to address this issue.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02815-0>.

**Acknowledgements** The authors would like to thank the E3N team and especially M Fangon, M Niravong, LA Hoang, M Valdenaire, S Eltaief, R Gomes, F Wilm, C Kernaleguen, W Tello, C Laplanche, P Gerbouin-Rérolle, R Chaït, G Esselma, and F Clavel-Chapelon (Inserm U1018 CESP, Villejuif, France) for the implementation and management of the E3N study. They are indebted to all participants, without whom the study would not have been possible, for their high involvement in the E3N study.

**Author contributions** WAH, MCB and RV designed and conducted the research; WAH, AB, SC, OD, NL, NLM, BL, CM, VS, MCB and RV provided essential reagents or provided essential materials; WAH and RV analysed data or performed statistical analysis; WAH, MCB and RV wrote the manuscript and had primary responsibility for final content; WAH, AB, OD, VS, MCB and RV were involved in interpreting the results and editing the manuscript for important intellectual content; All authors read, edited and approved the final manuscript.

**Funding** This work was supported by the Institut pour la Recherche en Santé Publique (IRESP/PM/MG-2013-0189), and of the joint help of Direction Générale de la Santé (DGS), the Mission recherche de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (Mire-DREES), the Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Régime Social des Indépendants (RSI) & Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA). The E3N-E4N cohort is supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN); the French League against Cancer (LNCC); Gustave Roussy; and the French Research Agency (ANR grant, ANR-10-COHO-0006). WHA was supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale de Santé Publique, Paris-Saclay University, France.

**Availability of data and material** Requests for access to data, statistical code, questionnaires, and technical processes may be made by contacting the corresponding author at marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr.

## Declarations

**Conflict of interest** All authors have completed the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. None were reported except by Dr. Chanoine who reports non-financial support from Novartis, non-financial support from Astellas, non-financial support from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work.

**Code availability** Statistical Analysis Software (SAS) were used.

**Ethics approval** The E3N study was authorized by the French National Commission for Data Protection and Privacy (CNIL n°106.246). E3N data enrichment with the MGEN database was granted ethical approval (CCTIRS n°13.794) and was authorized by the CNIL (n°327346V14).

**Consent to participate** All participants signed informed consent in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés).

**Consent for publication** All participants signed informed consent in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés).

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- von Mutius E, Smits HH (2020) Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 396:854–866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31861-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31861-4)
- Braido F, Brusselle G, Guastalla D et al (2016) Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res* 17:51. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0374-z>
- Fuhlbrigge A, Reed ML, Stempel DA et al (2009) The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc* 30:529–533. <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3276>
- Venter C, Agostoni C, Arshad SH et al (2020) Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: a systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 31:889–912. <https://doi.org/10.1111/pai.13303>
- Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME (2018) Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy* 73:284–294. <https://doi.org/10.1111/all.13258>
- Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N (2016) Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* 12:18–28. <https://doi.org/10.1183/20734735.002816>
- Curto E, Crespo-Lessmann A, González-Gutiérrez MV et al (2019) Is asthma in the elderly different? Functional and clinical characteristics of asthma in individuals aged 65 years and older. *Asthma Res Pract* 5:2. <https://doi.org/10.1186/s40733-019-0049-x>
- Yáñez A, Cho S-H, Soriano JB et al (2014) Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J* 7:1–16. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-8>
- Baptist AP, Hamad A, Patel MR (2014) Older women with asthma: special challenges in treatment and self-management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 113:125–130. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.05.013>
- Peters U, Dixon AE, Forno E (2018) Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 141:1169–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
- Camargo CA, Weiss ST, Zhang S et al (1999) Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 159:2582–2588. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2582>
- van der Plaats DA (2020) Mendelian randomisation supports causal link between obesity and asthma. *Thorax* 75:194–195. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214164>
- Song W-J, Cho S-H (2015) Challenges in the management of asthma in the elderly. *Allergy Asthma Immunol Res* 7:431–439. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.5.431>
- Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P (2016) Emerging comorbidities in adult asthma: risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediat Inflamm* 2016:1–23. <https://doi.org/10.1155/2016/3690628>
- Cespedes EM, Hu FB (2015) Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr* 101:899–900. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110213>
- Chiuvè SE, Fung TT, Rimm EB et al (2012) Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease 123. *J Nutr* 142:1009–1018. <https://doi.org/10.3945/jn.111.157222>
- Li Z, Kesse-Guyot E, Dumas O et al (2017) Longitudinal study of diet quality and change in asthma symptoms in adults, according to smoking status. *Br J Nutr* 117:562–571. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000368>
- Andrianasolo RM, Kesse-Guyot E, Adjibade M et al (2018) Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02572-2017>
- Pekkanen J, Sunyer J (2008) Problems in using incidence to analyze risk factors in follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 23:581–584. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9280-0>







20. Carter P, Lagan J, Fortune C et al (2019) Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol* 73:2166–2177. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.063>
21. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al (2000) Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343:16–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007063430103>
22. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C et al (1997) E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale*. *Eur J Cancer Prev* 6:473–478
23. Lucas F, Niravong M, Villeminot S et al (1995) Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Hum Nutr Diet* 8:65–74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.1995.tb00296.x>
24. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM et al (2005) Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J* 26:28–35. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00120104>
25. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R et al (2007) Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy* 62:142–148. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01184.x>
26. Schatz M, Sorkness CA, Li JT et al (2006) Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 117:549–556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.011>
27. Dumas O, Wiley AS, Quinot C et al (2017) Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J* 50:1700237. <https://doi.org/10.1183/13993003.00237-2017>
28. Chanoine S, Sanchez M, Pin I et al (2018) Multimorbidity medications and poor asthma prognosis. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02114-2017>
29. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) (2013) Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual. In: CIQUAL. <https://ciqual.anses.fr/>. Accessed 22 Nov 2021
30. Bédard A, Serra I, Dumas O et al (2017) Time-dependent associations between body composition, physical activity, and current asthma in women: a marginal structural modeling analysis. *Am J Epidemiol* 186:21–28. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx038>
31. Varraso R, Oryszczyn MP, Mathieu N et al (2012) Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur Respir J* 39:67–75. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115010>
32. WHO Consultation on Obesity (1997) Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO. World Health Organization, Geneva
33. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B et al (2009) Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J* 34:834–842. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138208>
34. Temam S, Chanoine S, Bédard A et al (2019) Low socioeconomic position and neighborhood deprivation are associated with uncontrolled asthma in elderly. *Respir Med* 158:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.010>
35. Boulet L-P (2013) Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 43:8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x>
36. Boggs DA, Rosenberg L, Rodríguez-Bernal CL, Palmer JR (2013) Long-term diet quality is associated with lower obesity risk in young African American women with normal BMI at baseline. *J Nutr* 143:1636–1641. <https://doi.org/10.3945/jn.113.179002>
37. Bédard A, Dumas O, Kauffmann F, et al (2012) Potential confounders in the asthma-diet association: how causal approach could help? *Allergy* 67:1461–1462; author reply 1462–1463. <https://doi.org/10.1111/all.12025>
38. VanderWeele TJ (2012) Invited commentary: structural equation models and epidemiologic analysis. *Am J Epidemiol* 176:608–612. <https://doi.org/10.1093/aje/kws213>
39. Menezes AMB, Schneider BC, Oliveira VP et al (2020) Longitudinal association between diet quality and asthma symptoms in early adult life in a Brazilian birth cohort. *J Asthma Allergy* 13:493–503. <https://doi.org/10.2147/JAA.S261441>
40. Varraso R, Chiuve SE, Fung TT et al (2015) Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ* 350:h286. <https://doi.org/10.1136/bmj.h286>
41. Han Y-Y, Jerschow E, Forno E et al (2020) Dietary patterns, asthma, and lung function in the hispanic community health study/study of Latinos. *Ann Am Thorac Soc* 17:293–301. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-629OC>
42. Wood LG, Shivappa N, Berthon BS et al (2015) Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 45:177–183. <https://doi.org/10.1111/cea.12323>
43. Han Y-Y, Forno E, Shivappa N et al (2018) The Dietary inflammatory index and current wheeze among children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6:834–841.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.029>
44. Takaoka M, Norback D (2008) Diet among Japanese female university students and asthmatic symptoms, infections, pollen and furry pet allergy. *Respir Med* 102:1045–1054. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.01.023>
45. Lv N, Xiao L, Ma J (2014) Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 7:105–121. <https://doi.org/10.2147/JAA.S49960>
46. Bédard A, Garcia-Aymerich J, Sanchez M et al (2015) Confirmatory factor analysis compared with principal component analysis to derive dietary patterns: a longitudinal study in adult women. *J Nutr* 145:1559–1568. <https://doi.org/10.3945/jn.114.204479>
47. Brigham EP, Steffen LM, London SJ et al (2018) Diet pattern and respiratory morbidity in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Am Thorac Soc* 15:675–682. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201707-571OC>
48. Ma J, Strub P, Lv N et al (2016) Pilot randomised trial of a healthy eating behavioural intervention in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 47:122–132. <https://doi.org/10.1183/13993003.00591-2015>
49. Barros R, Moreira A, Fonseca J et al (2008) Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 63:917–923. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01665.x>
50. Özbey Ü, Uçar A, Shivappa N, Hebert JR (2019) The relationship between dietary inflammatory index, pulmonary functions and asthma control in asthmatics. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 18:605–614. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i6.2173>
51. Sexton P, Black P, Metcalf P et al (2013) Influence of mediterranean diet on asthma symptoms, lung function, and systemic inflammation: a randomized controlled trial. *J Asthma* 50:75–81. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.740120>
52. Willet W (1998) *Nutritional epidemiology*, 2nd edn. Oxford University Press, New York
53. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE et al (2015) Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:1520–1525. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305452>
54. Jeong A, Fiorito G, Keski-Rahkonen P et al (2018) Perturbation of metabolic pathways mediates the association of air pollutants with asthma and cardiovascular diseases. *Environ Int* 119:334–345. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.025>
55. Guilleminault L, Williams EJ, Scott HA et al (2017) Diet and asthma: is it time to adapt our message? *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9111227>

56. Barnes PJ (1990) Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 9:235–243. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90034-g](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90034-g)
57. Fung TT, McCullough ML, Newby PK et al (2005) Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 82:163–173. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.163>
58. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L et al (2016) High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 65:1812–1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
59. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K et al (2014) Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 20:159–166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
60. Bédard A, Li Z, Ait-hadad W et al (2021) The role of nutritional factors in asthma: challenges and opportunities for epidemiological research. *Int J Environ Res Public Health* 18:3013. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063013>
61. Hruby A, Manson JE, Qi L et al (2016) Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health* 106:1656–1662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303326>
62. Juel CT-B, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS (2012) Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review. *J Asthma Allergy* 5:21–26. <https://doi.org/10.2147/JAA.S32232>
63. Mekary RA, Giovannucci E, Cahill L et al (2013) Eating patterns and type 2 diabetes risk in older women: breakfast consumption and eating frequency. *Am J Clin Nutr* 98:436–443. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.057521>
64. Ley SH, Sun Q, Willett WC et al (2014) Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr* 99:352–360. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.075663>
65. MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS (2007) Mediation analysis. *Annu Rev Psychol* 58:593–614. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085542>
66. Valeri L, Vanderweele TJ (2013) Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods* 18:137–150. <https://doi.org/10.1037/a0031034>
67. Li Z, Rava M, Bédard A et al (2017) Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax* 72:206–212. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208375>
68. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F et al (1997) Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 26(Suppl 1):S128–136. [https://doi.org/10.1093/ije/26.suppl\\_1.s128](https://doi.org/10.1093/ije/26.suppl_1.s128)

Article

# Plant-Based Diets and the Incidence of Asthma Symptoms among Elderly Women, and the Mediating Role of Body Mass Index

Wassila Ait-hadad <sup>1</sup>, Annabelle Bédard <sup>1</sup> , Rosalie Delvert <sup>1</sup>, Laurent Orsi <sup>1</sup> , Sébastien Chanoine <sup>2</sup>, Oriane Dumas <sup>1</sup> , Nasser Laouali <sup>3,\*</sup> , Nicole Le Moual <sup>1</sup>, Bénédicte Leynaert <sup>1</sup>, Valérie Siroux <sup>2</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault <sup>3</sup> and Raphaëlle Varraso <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Université Paris-Sud, Inserm, Equipe d'Epidémiologie Respiratoire Intégrative, CESP, 94805 Villejuif, France

<sup>2</sup> Team of Environmental Epidemiology Applied to the Development and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

<sup>3</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Université Paris-Sud, Inserm, Gustave Roussy, Equipe "Exposome et Hérité", CESP, 94805 Villejuif, France

\* Correspondence: nasser.laouali@inserm.fr

**Abstract:** We aimed to test the hypothesis that adherence to a healthful plant-based diet (hPDI) is associated with a subsequent decrease in the incidence of asthma symptoms, with an opposite association with adherence to an unhealthy plant-based diet (uPDI). In addition, we evaluated a potential mediating role of body mass index (BMI) and the modifying effect of smoking. Among 5700 elderly women from the French Asthma-E3N study with dietary data in 1993 and 2005, we assessed the incidence of asthma symptoms in 2018 among women with no asthma symptoms in 2011. BMI was evaluated in 2008. Mediation analyses in the counterfactual framework were used to disentangle total, direct, and indirect effects mediated by BMI. We found that both healthful and unhealthy plant-based diets were associated with a lower incidence of asthma symptoms over time, mediated by BMI (OR (95%CI) for the indirect effect: 0.94 (0.89–1.00) for hPDI and 0.92 (0.70–1.00) for uPDI). Associations with both healthful and unhealthy PDIs were mediated by changes in BMI by 33% and 89%, respectively. Plant-based diets (healthful and unhealthy) were associated with subsequently reduced incidences of asthma symptoms over time, partly or almost totally mediated by BMI according to their nutritional quality.

**Keywords:** healthful plant-based diet index; unhealthy plant-based diet index; body mass index; obesity; incidence of asthma symptoms; asthma prevention; mediation analyses; counterfactual framework; smoking



**Citation:** Ait-hadad, W.; Bédard, A.; Delvert, R.; Orsi, L.; Chanoine, S.; Dumas, O.; Laouali, N.; Le Moual, N.; Leynaert, B.; Siroux, V.; et al. Plant-Based Diets and the Incidence of Asthma Symptoms among Elderly Women, and the Mediating Role of Body Mass Index. *Nutrients* **2023**, *15*, 52. <https://doi.org/10.3390/nu15010052>

Academic Editors: Anremie M. W. J. Schols and Rosanne J. H. C. G. Beijers

Received: 18 November 2022

Revised: 13 December 2022

Accepted: 16 December 2022

Published: 22 December 2022



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/>).

## 1. Introduction

Asthma is one of the most common chronic diseases, affecting roughly 262 million people in the world [1]. It is a heterogeneous disease with different phenotypes and symptoms that may vary over time [2]. Among adults over 65 years, the worldwide prevalence of asthma ranges from 4–13% [3], a rate probably underestimated because of frequent underdiagnosis in that age group [4]. The burden of asthma is higher in the elderly than in younger adults [5,6], with higher rates of hospitalizations [4,6] and poorer health-related quality of life [3,4,6]. Therefore, asthma in the elderly is a phenotype of interest, especially in older women, where it tends to be more prevalent and more severe than in older men [7].

Investigating the role of modifiable lifestyle factors such as diet for the primary prevention of this highly prevalent disease is warranted, especially among older women. Indeed, epidemiological studies on the effect of diet on asthma outcomes have widely

focused on children and young to middle-aged adults [8]. Overall, these studies suggested a beneficial impact of certain plant foods such as fruit and vegetables [9] or dietary fiber from whole grains [10] and a deleterious impact of animal foods such as processed meats [11]. However, studying foods only raises several conceptual and methodological concerns since we consume foods in the form of complex combinations (i.e., meals), which leads to interactions between foods and influences the bioavailability and absorption of nutrients. Therefore, considering dietary patterns and, more particularly, dietary scores, which enables accounting for correlations and interactions between foods and nutrients, is likely a more accurate approach to evaluating the impact of dietary habits on asthma [12].

The term “plant-based diets” encompasses a wide range of dietary patterns that contain low amounts of animal products and high amounts of plant products and are becoming increasingly popular [13,14]. It has been shown that a plant-based diet that favors “healthy” plant foods (such as whole grains, fruit, and vegetables) over less-healthy plant foods (such as refined grains), as evaluated by the “*healthful* Plant-based Diet Index” (hPDI), was associated with substantially lower risk of chronic diseases such as diabetes and coronary heart disease (CHD); in the opposite, a plant-based diet which favors less-healthy plant foods over healthier plant-foods, as estimated by the “*unhealthful* Plant-based Diet Index” (uPDI), has been found associated with higher rates of chronic diseases [15,16]. Therefore, distinguishing plant foods based on their nutritional quality seems essential, and despite the apparent protective effect of plant foods such as fruit and vegetables [9] against asthma risk, it remains unknown whether the overall intake of plant foods is beneficial.

Obesity is now an established risk factor for asthma [17,18], with recent studies supporting the hypothesis that obesity is causally related to asthma [19], especially in older women [20]. As better diet quality has been associated with a lower risk of obesity [21], obesity could lie in the causal pathway between diet and asthma, and body mass index (BMI) could act as a mediator rather than a confounder in this association [22]. Therefore, longitudinal data are needed to properly disentangle the direct effect of diet on asthma incidence (i.e., independently of BMI) from its indirect effect (i.e., explained by BMI). To our knowledge, no study has investigated the association between plant-based diets and the incidence of asthma symptoms. A previous study in middle-aged adults reported that better diet quality, evaluated through the Alternate-Healthy Eating index-2010 (AHEI-2010), was associated with improved asthma symptoms over time, and the association was not mediated by BMI [23]. In addition, that study reported the association only in never smokers, suggesting a modifying effect of smoking. Indeed, diet may also interact with other factors, such as smoking, that could modify the pulmonary oxidant/antioxidant balance [24]. Therefore, addressing a potential modifying effect of smoking in the diet-asthma incidence association is further warranted.

Our aims were to determine whether adherence to the healthful version of the plant-based diet (e.g., hPDI) would be associated with a decreased incidence of asthma symptoms, whereas adherence to the unhealthful version (e.g., uPDI) with an increased incidence of asthma symptoms, while accounting for a potential mediating role of BMI and a modifying effect of smoking.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

The E3N study (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale [MGEN]) is a prospective cohort conducted in 1990 among 98,997 women enrolled in a French national health insurance plan covering mostly teachers [25]. Since 1990, information on lifestyle and medical history has been collected approximately every two years by means of self-administered questionnaires, and dietary information was collected twice by validated semi-quantitative food history questionnaires (1993 and 2005).

Participants were women from the asthma-E3N study, a nested case-control study on asthma within the E3N cohort. Briefly, 7100 women who answered positively to the single question “Have you ever had an asthma attack?” in the main E3N questionnaires at least

once between 1992 and 2008 were selected as “asthma cases,”; and 14,200 women who never reported any asthma attack between 1992 and 2008 as “age-matched women without asthma.” They have been contacted to fill in a validated questionnaire on respiratory health. [26,27] (Figure S1). Out of those 21,300 women, 19,404 completed the respiratory questionnaire (91% response rate), allowing us to evaluate the asthma symptoms score in 2011. In 2018, through the main E3N follow-up questionnaire, new data were collected regarding the asthma symptoms score, and out of these 19,404 women, 15,301 returned in 2018 (Q12).

We applied several exclusion criteria: first, women who answered the asthma symptoms scored neither in 2011 nor in 2018 ( $n = 5004$ ). Then, women who completed the dietary questionnaire neither in 1993 nor in 2005 or had an implausibly high (top 1% of the ratio between energy intake and energy requirement (EIER)) or low (bottom 1% of the EIER ratio) total energy intake in 1993 or in 2005 ( $n = 1676$ ). Finally, and as our main aim was to investigate the incidence of asthma symptoms over time (and not prevalent asthma symptoms), women who reported at least one asthma symptom in 2011 were excluded ( $n = 2921$ ). Our analytic population included 5700 women. A comparison of excluded vs. included participants is presented in Method S1 and Table S1.

The French Institutional Ethics Committee approved the study protocol, and all participants provided their written informed consent.

## 2.2. Diet Assessment

Two validated semi-quantitative food history questionnaires administered in 1993 and 2005 were used to collect dietary data. The first part of the questionnaire, a semi-quantitative questionnaire, assessed consumption frequencies and portion sizes for eight potential daily meals ((1) breakfast, (2) morning snack, (3) aperitif before lunch, (4) lunch, (5) afternoon snack, (6) pre-dinner aperitif, (7) dinner, and (8) after dinner snack) for 66 foods or food groups. Frequency was expressed in 11 potential categories: never or less than once a month; 1, 2, or 3 times a month; and 1 to 7 times a week. A photo booklet was also sent to facilitate the estimation of portion sizes [28]. The second part of the questionnaire was qualitative and allowed detailed consumption of specific foods within the food groups mentioned in the first part of the questionnaire.

As previously described, we derived the plant-based diet index (PDI) and the healthful and unhealthful versions of the score [16] for each food history questionnaire (1993 and 2005) based on the intake of 18 food groups (Table S2). As limited information was available for whole grains intake, we used data from fiber from cereal products instead. Food groups were ranked into quintiles of consumption, or a non-consumer category (if concerning over 20% of women) plus quartiles among consumers; for creating the PDI, positive scores were given to plant food groups, and reverse scores to animal food groups; for creating the hPDI, positive scores were given to healthful plant food groups and reverse scores to unhealthful plant food groups and animal food groups; for the uPDI, positive scores were given to unhealthful plant food groups and reverse scores to healthful plant food groups and animal food groups. The 18 food group scores were summed up to obtain the indices (ranging from 18 to 90), and high scores for the three indices reflected low animal food intakes. We used the mean of the 1993 and 2005 scores categorized either into quintiles when sample size allowed it or into tertiles. The correlation between hPDI and uPDI was 0.27.

## 2.3. Assessment of Asthma Symptoms Incidence

The asthma symptoms score, a previously validated continuous measure of asthma in epidemiological studies, was used to evaluate the incidence of asthma symptoms over time [29,30]. Ranging from 0–5, the score is based on the number of respiratory symptoms during the past 12 months: breathless while wheezing; woken up with chest tightness; attacks of shortness of breath at rest; attacks of shortness of breath after exercise; woken up by attacks of shortness of breath. Women with no asthma symptoms in 2011 and in 2018

served as the reference group ( $n = 5149$ ), and women with no symptoms in 2011 and at least one symptom in 2018 as “incident” ( $n = 551$ ).

#### 2.4. Body Mass Index

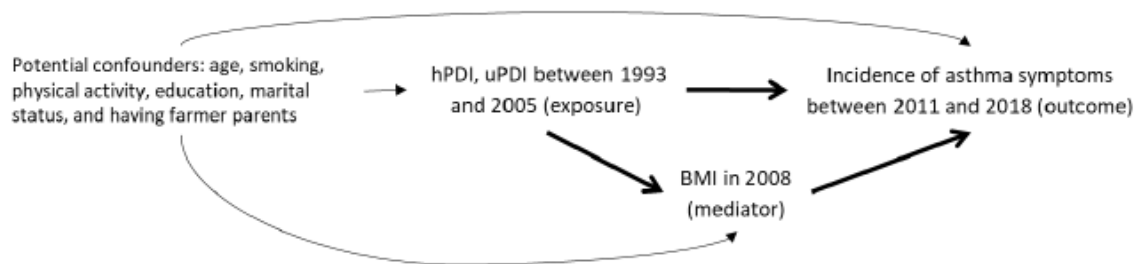
Height was collected in 1990. Current weight was collected at each questionnaire since inclusion. BMI was calculated from self-reported current weight and height in 2008, expressed in  $\text{kg}/\text{m}^2$ , and analyzed as a continuous variable. BMI was also calculated in 2005 and 2011.

#### 2.5. Other Variables

Socio-demographic and lifestyle characteristics were collected by self-administered questionnaires. Physical activity was assessed in 2005 using data from several questions on different activities [31] and expressed in metabolic equivalent of tasks (METs) per week (MET-hours/week). Smoking status assessed in 2005 was categorized into 3 classes: never, former, or current smoker. Educational level collected in 1992 was categorized into 4 classes: < high school diploma, high school to 2-level university, 3–4-level university, and  $\geq 5$ -level university. Marital status (married: yes or no) was collected in 1990. Having farmer parents was collected in 2007 [32].

#### 2.6. Statistical Analyses

The “last observation carried forward” method was used to impute missing data. We used a graph to represent our mediation model and hypotheses (Figure 1).



**Figure 1.** Conceptual model of the association between healthy Plant-based Diet Index (hPDI) and unhealthy Plant-based Diet Index (uPDI) and incidence of asthma symptoms considering BMI as a potential mediator.

Several methods of mediation analysis in a counterfactual approach have been proposed to disentangle the direct and indirect effects in the longitudinal context [33]. We applied marginal structural models, as proposed by Lange et al. [34], to dissociate the direct effect of a plant-based diet on the incidence of asthma symptoms ( $OR_{DE}$ ) from the indirect effect mediated by BMI ( $OR_{IE}$ ). The mediation analysis was implemented with the following steps: (i) for PDI scores considered as categorical, we created a new data set by repeating each observation from the original data set, five times for quintiles and three times for tertiles, and by including a new variable  $A^*$ , equal to the original exposure for the first replication, and equal to all the possible values for the other replications; for PDI scores considered as continuous, we created a new data set by repeating each observation from the original data set 10 times (a minimum of 5 draws being recommended [34]), and by including a new variable  $A^*$ , equal to the original exposure for the first replication, and equal to randomly drawn values from a normal distribution with the mean and standard deviation matching the observed PDI scores; (ii) a generalized linear regression model was applied to the new data set to estimate the association between PDI scores and BMI (i.e., mediator model), first using the original variable  $A$  and then the new variable  $A^*$ ; (iii) using predicted probabilities from the mediator model with  $A$  and  $A^*$ , we derived the

individual stabilized weights as  $W_i^c = \frac{P(M = M_i | A = A_i^*, C = C_i)}{P(M = M_i | A = A_i, C = C_i)}$ , where  $C$  represents all potential confounders, and  $M$  the mediator (BMI); and (iv) a weighted logistic regression model was applied to estimate the association between PDI scores ( $A$  and  $A^*$ ) and incidence of asthma symptoms (i.e., by modelling the incidence of asthma symptoms according to  $A$  and  $A^*$  in the weighted population). Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated for an increase of 1 quintile (or tertile) or per 10 points increment in PDI scores; 95% CI were obtained from 500 bootstrap samples. To evaluate the total effect ( $OR_{TE}$ ), we calculated  $OR_{TE} = OR_{DE} \times OR_{IE}$ . When direct and indirect effects operated in the same direction [35], we calculated the “proportion explained” by BMI as  $(OR_{TE} - OR_{DE}) / (OR_{TE} - 1)$  [36].

We assumed that the following conditions were satisfied for the application of mediation analysis [34]: no unmeasured confounder for the associations between (i) PDI scores and incidence of asthma symptoms, (ii) BMI and incidence of asthma symptoms, (iii) PDI scores and BMI; and (iv) no confounders in the BMI-incidence of asthma symptoms association affected by PDI scores. We considered age, smoking, physical activity, education, marital status, and having farmer parents as potential confounders and included those variables in the multivariate models. To account for potential residual confounding by smoking (never vs. ever smokers), we conducted stratified analyses by smoking status and formally tested the statistical significance of the interaction terms between smoking and the PDI scores on asthma incidence.

We also conducted several sensitivity analyses: (1) as in the main analyses, models were not adjusted for total energy intake to avoid an isocaloric substitution among foods [37]; we additionally performed analyses further adjusted for total energy intake; (2) instead of using BMI collected in 2008, we conducted analyses using BMI collected in 2005 or in 2011; (3) we further excluded women with cancers or cardiovascular diseases (CVD) at baseline (1993); and (4) we investigated the association between the “Plant-based Diet Index” (PDI), which does not account for the nutritional quality of the plant-based diet [15], in relation with incident asthma symptoms.

All analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc.).

### 3. Results

#### 3.1. Participant Characteristics

Women were aged 62 years on average at baseline, and 9.7% of women with no symptoms in 2011 reported at least one asthma symptom in 2018. After adjustment for age, women in the highest quintile of the hPDI consumed less energy, were less likely to be current smokers, had a higher educational level, and were less often overweight or obese, as compared to women in the lowest quintile of the hPDI (Table 1). After adjustment for age, women in the highest quintile of the uPDI consumed less energy, were less physically active, were more likely to be current smokers, and were less often overweight or obese, as compared to women in the lowest quintile of the uPDI (Table 2).

**Table 1.** Baseline characteristics of women according to quintiles of the healthy Plant-based Diet Index (hPDI) (n = 5700).

	hPDI Diet Score					Age-Adjusted <i>p</i> for Trend
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	
hPDI diet score, min-max	31–50.5	51–54	54.5–57.5	58–61	61.5–78.5	
hPDI diet score, m(sd)	47.5 (2.7)	52.6 (1.03)	55.9 (1.01)	59.4 (1.00)	64.5 (2.7)	
uPDI diet score, m (sd)	54.0 (5.8)	52.7 (6.0)	51.8 (5.9)	50.7 (5.9)	49.3 (5.6)	
Component score of hPDI (g/d)						
Fiber in whole grains	2.0 (2.5)	2.6 (2.9)	3.3 (3.3)	4.0 (3.2)	4.9 (3.7)	<0.0001
Fruits	223.2 (128.3)	260.3 (142.2)	283.2 (140.2)	312.9 (153.1)	361.1 (161.0)	<0.0001
Vegetables	16.9 (67.7)	29.3 (102.7)	18.3 (78.2)	21.5 (96.1)	28.8 (113.4)	0.01
Nuts	7.0 (8.0)	7.2 (8.7)	6.9 (8.4)	7.7 (9.7)	8.9 (11.9)	<0.0001
Legumes	23.0 (21.4)	23.8 (22.3)	23.7 (22.2)	23.6 (22.5)	27.6 (27.6)	<0.0001
Vegetable oils	21.4 (9.5)	23.2 (10.5)	24.7 (10.3)	25.4 (10.9)	30.2 (12.1)	<0.0001
Tea and coffee	436.7 (243.1)	487.0 (279.9)	509.8 (270.9)	551.2 (294.8)	622.7 (317.3)	<0.0001
Fruit juices	97.2 (92.9)	76.7 (88.2)	67.4 (84.3)	57.3 (74.7)	46.0 (80.6)	<0.0001
Refined grains	223.7 (89.3)	198.0 (94.8)	173.7 (88.4)	151.0 (86.5)	123.4 (73.1)	<0.0001
Potatoes	87.7 (46.7)	72.6 (41.5)	66.3 (42.5)	55.1 (36.8)	46.6 (36.1)	<0.0001
Sugar-sweetened beverages	12.6 (33.3)	7.7 (27.7)	3.7 (15.2)	2.1 (9.3)	1.5 (8.4)	<0.0001
Sweets and desserts	78.7 (40.6)	68.0 (39.1)	62.9 (38.2)	56.1 (37.7)	48.3 (36.8)	<0.0001
Animal fat	22.4 (16.9)	18.9 (16.8)	15.3 (15.2)	13.2 (13.9)	10.2 (12.4)	<0.0001
Dairy	341.2 (164.9)	318.9 (178.6)	305.4 (160.9)	307.0 (176.0)	268.4 (160.8)	<0.0001
Egg	30.0 (18.9)	25.4 (17.5)	22.3 (15.5)	19.5 (15.0)	17.6 (14.3)	<0.0001
Fish or Seafood	44.6 (24.4)	41.9 (25.9)	39.8 (23.9)	37.9 (24.6)	35.7 (25.0)	<0.0001
Meat	127.8 (43.8)	113.1 (42.2)	104.4 (40.1)	94.1 (40.9)	81.6 (42.2)	<0.0001
Miscellaneous animal-based food	104.7 (52.9)	87.1 (48.8)	70.5 (40.8)	62.6 (39.3)	48.5 (34.5)	<0.0001
Age (years)	61.3 (5.3)	61.8 (5.5)	62.3 (5.7)	62.6 (5.5)	62.7 (5.5)	
Energy intake (kcal/d)	2581 (518)	2376 (497)	2233 (463)	2124 (443)	2020 (436)	<0.0001
Leisure-time physical activity (METs/week)	63.9 (48.9)	59.5 (49.7)	61.4 (49.3)	64.6 (53.2)	63.8 (48.7)	0.30
Smoking status						<0.0001
Never smoker	606 (56.2)	628 (56.0)	674 (53.8)	628 (53.8)	532 (49.3)	
Ex-smoker	396 (36.7)	411 (36.6)	499 (39.8)	464 (39.7)	477 (44.2)	
Current smoker	76 (7.1)	83 (7.4)	80 (6.4)	76 (6.5)	70 (6.5)	
Educational level						0.0003
<high school diploma	109 (10.1)	115 (10.3)	116 (9.3)	92 (7.9)	79 (7.3)	
High school to 2-level university	537 (49.8)	549 (48.9)	630 (50.3)	616 (52.7)	507 (47.0)	
3–4-level university	226 (20.1)	234 (20.8)	234 (18.7)	213 (18.2)	225 (20.9)	
≥5-level university	173 (16.1)	188 (16.8)	242 (19.3)	218 (18.7)	234 (21.7)	
Missing	33 (3.1)	36 (3.2)	31 (2.4)	29 (2.5)	34 (3.1)	
Marital status						0.36
No	257 (23.8)	245 (24.0)	302 (24.1)	284 (24.3)	273 (25.3)	
Yes	821 (76.2)	877 (78.2)	950 (75.8)	884 (75.7)	806 (74.7)	
Missing			1 (0.1)			
Having farmer parents						0.42
No	941 (87.3)	959 (85.4)	1086 (86.7)	1001 (85.7)	921 (85.4)	
Yes	109 (10.1)	143 (12.8)	142 (11.3)	149 (12.8)	125 (11.6)	
Missing	28 (2.6)	20 (1.8)	25 (2.0)	18 (1.5)	33 (3.0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						<0.0001
<20	147 (13.6)	185 (16.5)	202 (16.1)	223 (19.1)	233 (21.6)	
20–24.9	614 (57.0)	656 (58.5)	732 (58.4)	685 (58.6)	617 (57.2)	
25–29.9	261 (24.2)	240 (21.4)	265 (21.2)	217 (18.6)	194 (18.0)	
≥30	56 (5.2)	41 (3.6)	54 (4.3)	43 (3.7)	35 (3.2)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 (3.9)	23.2 (3.6)	23.3 (4.0)	23.0 (3.5)	22.7 (3.6)	<0.0001

Data are presented as n (%) or mean (SD) unless otherwise stated. *p* for trend was calculated using the quintile median values.



**Table 2.** Baseline characteristics of women according to quintiles of the unhealthy Plant-based Diet Index (uPDI) (n = 5700).

	uPDI Diet Score					Age-Adjusted <i>p</i> for Trend
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	
uPDI diet score, min-max	31–46.5	47–50.5	51–53.5	54–57	57.5–72.5	
uPDI diet score, m(sd)	43.4 (2.7)	48.8 (1.16)	52.2 (0.86)	55.5 (1.02)	60.5 (2.7)	
hPDI diet score, m(sd)	58.0 (2.7)	56.6 (6.0)	55.9 (6.0)	54.7 (5.7)	53.4 (5.5)	
Component score of uPDI (g/d)						
Fiber in whole grains	4.7 (3.6)	4.0 (3.4)	3.1 (3.1)	2.8 (3.1)	1.9 (2.4)	<0.0001
Fruits	349.0 (153.9)	317.7 (150.5)	291.4 (146.7)	258.3 (143.8)	219.0 (130.9)	<0.0001
Vegetables	36.9 (127.8)	19.4 (85.3)	18.4 (83.4)	17.0 (72.2)	23.2 (86.1)	0.0001
Nuts	10.5 (10.7)	8.3 (9.6)	7.4 (9.7)	6.1 (7.7)	4.3 (6.4)	<0.0001
Legumes	34.1 (27.0)	27.6 (24.3)	24.0 (23.2)	19.0 (18.2)	16.1 (17.9)	<0.0001
Vegetable oils	33.0 (10.9)	27.6 (10.7)	24.7 (9.8)	21.5 (8.8)	17.4 (8.0)	<0.0001
Tea and coffee	656.7 (317.2)	538.9 (279.5)	516.4 (287.0)	466.6 (255.8)	424.7 (245.3)	<0.0001
Fruit juices	60.1 (85.8)	68.4 (82.4)	66.1 (79.1)	70.8 (88.8)	78.4 (92.4)	<0.0001
Refined grains	157.1 (90.6)	164.8 (92.8)	176.2 (96.9)	179.3 (93.0)	193.4 (89.0)	<0.0001
Potatoes	65.0 (44.1)	65.3 (45.3)	63.8 (40.1)	64.9 (41.4)	68.8 (44.1)	0.07
Sugar-sweetened beverages	2.7 (13.7)	3.9 (17.5)	4.7 (16.9)	5.1 (16.4)	11.1 (35.3)	<0.0001
Sweets and desserts	57.1 (39.4)	60.6 (39.6)	62.3 (40.0)	63.7 (37.2)	70.4 (41.5)	<0.0001
Animal fat	23.1 (19.9)	17.4 (15.3)	15.1 (14.5)	13.1 (13.1)	10.7 (11.2)	<0.0001
Dairy	379.1 (185.8)	331.2 (172.0)	305.4 (165.3)	279.2 (146.4)	241.3 (141.7)	<0.0001
Egg	32.5 (18.9)	25.2 (17.5)	22.1 (15.4)	19.2 (13.9)	15.2 (12.2)	<0.0001
Fish or Seafood	55.8 (28.3)	45.1 (25.9)	37.2 (21.0)	33.7 (19.7)	26.7 (16.9)	<0.0001
Meat	122.3 (47.4)	109.2 (45.5)	103.4 (42.1)	95.2 (40.6)	89.4 (38.9)	<0.0001
Miscellaneous animal-based food	89.0 (54.1)	76.6 (47.0)	73.0 (45.6)	69.3 (45.4)	63.8 (41.7)	<0.0001
Age (years)	61.5 (5.1)	62.2 (5.5)	62.2 (5.5)	62.3 (5.6)	62.7 (6.0)	
Energy intake (kcal/d)	2553 (528)	2355 (495)	2238 (471)	2129 (443)	2027 (436)	<0.0001
Leisure-time physical activity (METs/week)	67.7 (54.1)	64.3 (50.4)	61.0 (46.2)	61.7 (48.1)	58.2 (50.6)	<0.0001
Smoking status						<0.0001
Never smoker	527 (47.7)	710 (54.3)	591 (55.0)	613 (54.7)	627 (57.4)	
Ex-smoker	502 (45.5)	513 (39.3)	421 (39.2)	439 (39.2)	372 (34.0)	
Current smoker	75 (6.8)	84 (6.4)	63 (6.9)	69 (6.2)	94 (8.6)	
Educational level						0.33
<high school diploma	100 (9.1)	111 (8.6)	89 (8.3)	95 (8.5)	115 (10.5)	
High school to 2-level university	546 (49.4)	657 (50.3)	547 (50.9)	571 (51.0)	518 (47.4)	
3–4-level university	216 (19.6)	259 (19.8)	217 (20.2)	212 (18.9)	228 (20.9)	
≥5-level university	206 (18.6)	232 (17.7)	197 (18.3)	219 (19.5)	201 (18.4)	
Missing	36 (3.3)	47 (3.6)	25 (2.3)	24 (2.1)	31 (2.8)	
Marital status						0.84
No	263 (23.8)	298 (22.8)	272 (25.3)	259 (23.1)	269 (24.6)	
Yes	841 (76.2)	1009 (77.2)	803 (74.7)	861 (76.8)	824 (75.4)	
Missing				1 (0.09)		
Having farmer parents						0.73
No	931 (84.3)	1120 (85.7)	929 (86.4)	967 (86.3)	961 (87.9)	
Yes	150 (13.6)	153 (11.7)	126 (11.7)	133 (11.8)	106 (9.7)	
Missing	23 (2.1)	34 (2.6)	20 (1.9)	21 (1.9)	26 (2.4)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						<0.0001
<20	148 (13.4)	195 (15.0)	201 (18.7)	218 (19.5)	228 (20.8)	
20–24.9	623 (56.4)	751 (57.5)	611 (56.8)	669 (59.7)	650 (59.5)	
25–29.9	265 (24.0)	304 (22.3)	218 (20.3)	200 (17.8)	190 (17.4)	
≥30	68 (6.2)	57 (4.4)	45 (4.2)	34 (3.0)	25 (2.3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 (3.9)	23.4 (3.8)	23.2 (3.9)	22.7 (3.5)	22.6 (3.5)	<0.0001

Data are presented as n (%) or mean (SD) unless otherwise stated. *p* for trend was calculated using the quintile median values.

### 3.2. Association between PDI Scores and the Incidence of Asthma Symptoms

#### 3.2.1. Healthful Plant-Based Diet Index

Regarding the association between the hPDI and the incidence of asthma symptoms (Table 3), we found a borderline significant inverse total effect (OR (95%CI) per 10 increments of the hPDI = 0.85 (0.73–1.01)) and a significant inverse indirect effect mediated by BMI (OR (95%CI) per 10 increments of the hPDI = 0.94 (0.89–1.00)), with a dose-response relationship (OR (95%CI) = 0.98 (0.95–0.99) for quintile 2 (Q2), 0.96 (0.91–0.98) for quintile 3 (Q3), 0.94 (0.89–0.98) for quintile 4 (Q4), and 0.93 (0.87–0.97) for quintile 5 (Q5) as compared with the first quintile (Q1)). Although the OR was lower than 1, the direct effect of the hPDI on incident asthma symptoms was not statistically significant (OR (95%CI) per 10 increments of the hPDI = 0.90 (0.76–1.06)). The proportion of the association between the hPDI and the incidence of asthma symptoms mediated by BMI accounted for one-third (33%) of the total effect. Further adjustment for energy intake (Table S3), considering BMI in 2005 (Table S4) or in 2011 (Table S5), or exclusion of women with cancers or CVD (Table S6), led to similar findings.

**Table 3.** Association between the healthy Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptoms, mediated by BMI.

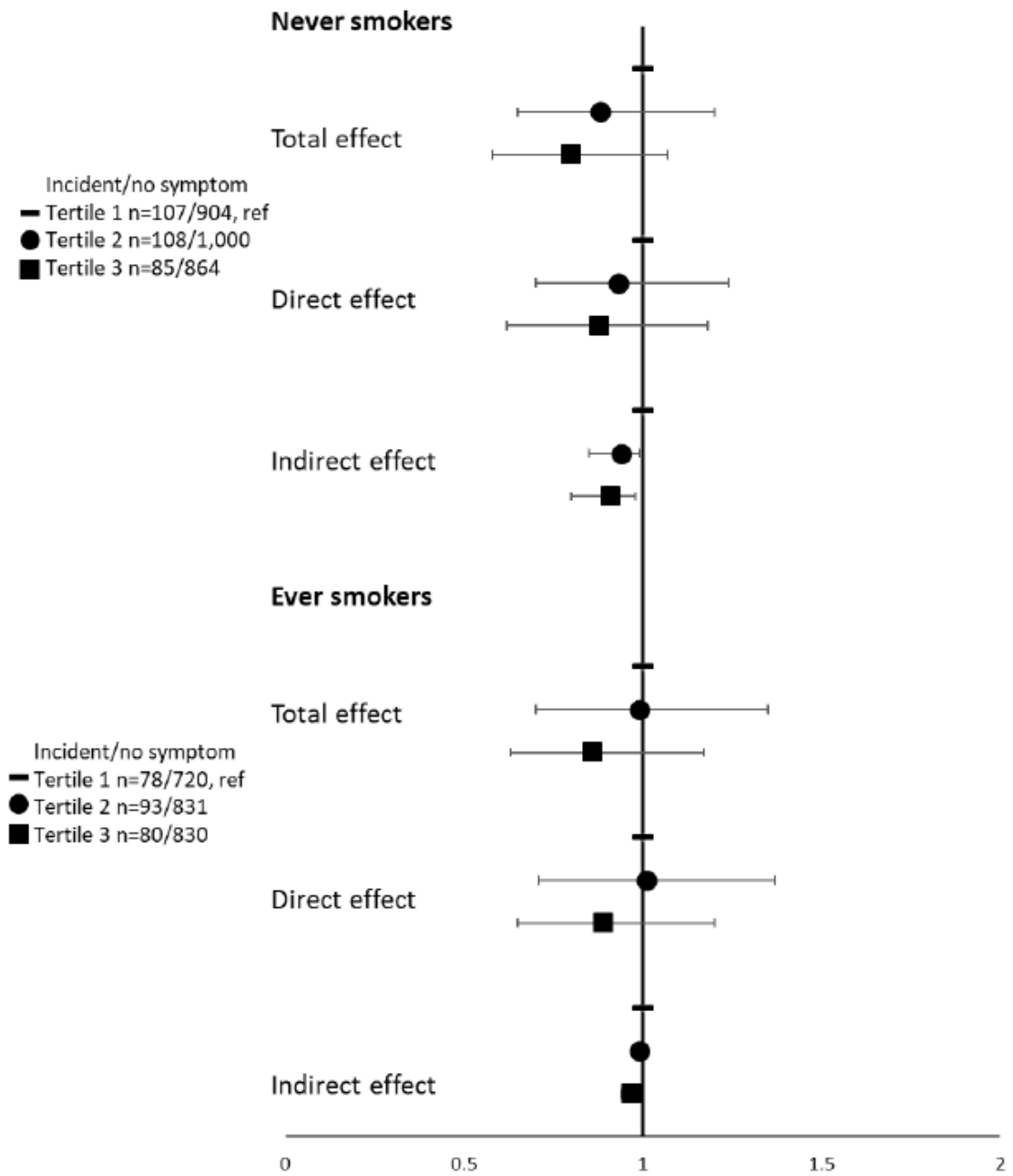
hPDI	No.	Total Effect	Direct Effect	Indirect Effect	Proportion Mediated
		OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	
Continuous	551/5149	0.85 (0.73–1.01)	0.90 (0.76–1.06)	0.94 (0.89–1.00)	33%
Quintile 1	107/969	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Quintile 2	108/1008	0.85 (0.63–1.11)	0.87 (0.65–1.14)	0.98 (0.95–0.99)	
Quintile 3	127/1119	0.87 (0.66–1.14)	0.91 (0.69–1.20)	0.96 (0.91–0.98)	40%
Quintile 4	110/1055	0.84 (0.62–1.09)	0.89 (0.66–1.16)	0.94 (0.89–0.98)	
Quintile 5	99/998	0.85 (0.62–1.11)	0.91 (0.66–1.22)	0.93 (0.87–0.97)	

Ref = referent values. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were estimated from marginal structural models for an increase of one quintile in the hPDI or per 10 increments of hPDI; 95% CI was obtained from 500 bootstrapped samples. The total effect represents the overall effect of the exposure (diet) on the disease (asthma); the indirect effect represents the effect passing through the mediator (body mass index); the direct effect represents the effect unexplained by the mediator. Models were adjusted for age, physical activity, smoking, educational level, marital status, and having farmer parents.

In analyses stratified according to the smoking status, ORs were similar to those of the main results in each category with a significant inverse indirect effect mediated by BMI (ORs (95%CI) for tertile 3 were 0.91 (0.80–0.98) in never smokers and 0.97 (0.94–0.99) in ever smokers (as compared with tertile 1), and the interaction term between the hPDI and smoking status was not statistically significant ( $p$  interaction = 0.99) (Figure 2). The proportion mediated by BMI in the association between the hPDI, and the incidence of asthma symptoms represented 40% of the total effect in never smokers and 21% in ever smokers.

#### 3.2.2. Unhealthful Plant-based Diet Index

When the plant-based diet was assessed by the uPDI (Table 4), we reported a significant inverse indirect effect mediated by BMI (OR per 10 increments of the uPDI (95%CI) = 0.92 (0.70–1.00)), with a dose-response relationship (OR (95%CI) = 0.96 (0.90–0.99) for Q2, 0.93 (0.85–0.98) for Q3, 0.91 (0.83–0.97) for Q4, and 0.90 (0.81–0.96) for Q5, as compared with Q1). The proportion mediated by BMI in the association between the uPDI and incidence of asthma symptoms accounted for 89% of the total effect. The direct and total effects were not statistically significant, but contrary to our hypothesis, ORs were below 1 (OR per 10 increments of the uPDI (95%CI) = 0.91 (0.73–1.09) for total effect and 0.99 (0.81–1.19) for direct effect). Further adjustment for energy intake (Table S7), considering the BMI in 2005 (Table S8) or in 2011 (Table S9), or exclusion of women with cancers or CVD (Table S10) led to similar results.



**Figure 2.** Associations between tertiles of the healthy Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptoms, according to smoking status. Models were adjusted for age, physical activity, educational level, marital status, and having farmer parents. The first tertile (T1) serves as a reference.

**Table 4.** Association between the unhealthy Plant-based Diet Index (uPDI) and the incidence of asthma symptoms, mediated by BMI.

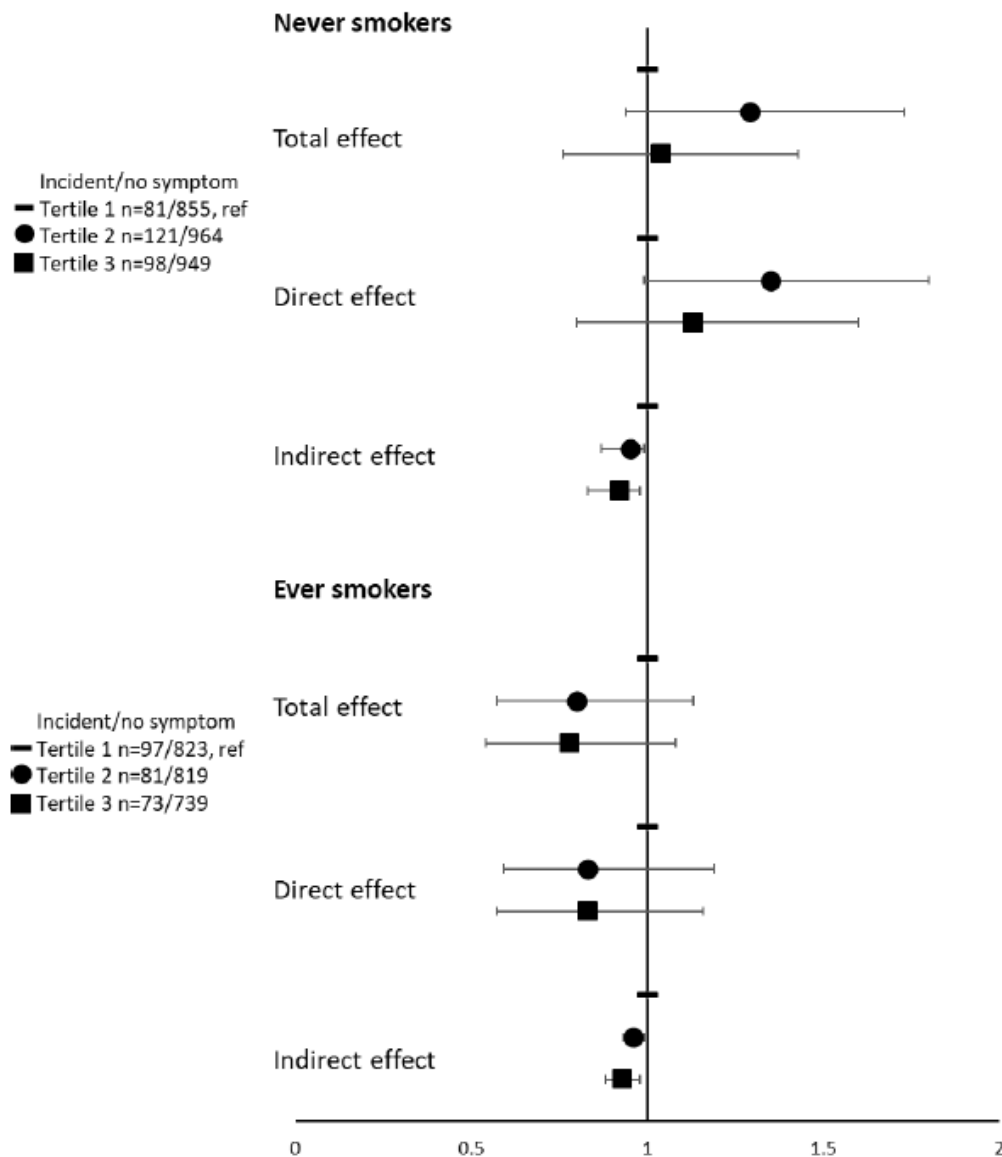
uPDI	No.	Total Effect	Direct Effect	Indirect Effect	Proportion Mediated
		OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	
Continuous	551/5149	0.91 (0.73–1.09)	0.99 (0.81–1.19)	0.92 (0.70–1.00)	89%
Quintile 1	106/1017	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	
Quintile 2	134/1138	1.07 (0.82–1.39)	1.11 (0.86–1.46)	0.96 (0.90–0.99)	
Quintile 3	98/973	0.91 (0.65–1.23)	0.97 (0.72–1.31)	0.93 (0.85–0.98)	83%
Quintile 4	109/1016	0.99 (0.73–1.30)	1.09 (0.77–1.45)	0.91 (0.83–0.97)	
Quintile 5	104/1005	0.88 (0.65–1.19)	0.98 (0.73–1.32)	0.90 (0.81–0.96)	

Ref = referent values. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were estimated from marginal structural models for an increase of 1 quintile in the uPDI or per ten increments of uPDI; 95% CI was obtained from 500 bootstrapped samples. The total effect represents the overall effect of the exposure (diet) on the disease (asthma); the indirect effect represents the effect passing through the mediator (body mass index); the direct effect represents the effect unexplained by the mediator. Models were adjusted for age, physical activity, smoking, educational level, marital status, and having farmer parents.

In analyses stratified according to the smoking status, ORs for the indirect effect remained below one both in never and ever smokers with a significant inverse indirect effect mediated by BMI (ORs (95%CI) for tertile 3 were of 0.92 (0.83–0.98) in never smokers and 0.93 (0.88–0.98) in ever smokers (as compared to tertile 1). Although the interaction between uPDI and smoking was not significant ( $p$  interaction = 0.72), ORs for direct and total effects were above 1 in never smokers only (Figure 3). The proportion mediated by BMI in the association between uPDI and the incidence of asthma symptoms represented 23% of the total effect in ever smokers but could not be calculated in never smokers since direct and indirect effects did not operate in the same direction.

### 3.2.3. Plant-Based Diet Index

When the plant-based diet was assessed by the PDI, we also found a significant inverse indirect effect mediated by BMI, with a significant dose-response relationship. Although the ORs were lower than 1, the direct effect of the PDI on incident asthma symptoms was not statistically significant (Table S11).



**Figure 3.** Associations between tertiles of the unhealthy Plant-based diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptoms, according to smoking status. Models were adjusted for age, physical activity, educational level, marital status, and having farmer parents.

**4. Discussion**

In this prospective study of more than 5700 elderly women, better adherence to a plant-based diet was associated with a lower incidence of asthma symptoms over time. One-third of the association was mediated by BMI when women favored healthier plant foods over less healthy plant foods, and almost completely by BMI when women favored less-healthy plant foods over healthier plant foods. Contrary to our hypothesis, we found that adherence to an unhealthy plant-based diet was associated with a lower risk of asthma symptoms. However, the proportion of these associations mediated by BMI was different

when we accounted for the nutritional quality of plant-based diets, suggesting that a healthy plant-based diet is more directly related to a lower rate of asthma incidence than an unhealthy plant-based diet, for which the effect is almost totally explained by decreased BMI. Interestingly, and even if not statistically significant, our results among never smokers are consistent with our hypothesis, i.e., that adherence to the uPDI is associated with an increased incidence of asthma symptoms. Overall, our findings suggest that a plant-based diet is associated with a reduced risk of asthma incidence over time, and the risk reduction is partly mediated by BMI. Although the results were not statistically significant, the improved nutritional quality of a plant-based diet may have a direct impact on the incidence of asthma symptoms, especially in never smokers.

To the best of our knowledge, no study has investigated the relationship between PDI scores and asthma. Using data from the E3N study, we recently reported that both better adherence to the hPDI and the uPDI had direct and indirect effects through BMI on reducing the risk of type 2 diabetes among elderly women [38]. In addition, using generalized structural equation modeling on cross-sectional data, we found that both a healthier diet (AHEI-2010 diet score) and a lower BMI were associated with a lower asthma symptoms score [39]. By contrast, a longitudinal study that investigated the relationship between the AHEI-2010 and changes in asthma symptoms reported that better diet quality was associated with improved asthma symptoms over time in never smokers only, not mediated by BMI [23]. Although dietary scores are different, the discrepancies between the studies could rather be explained by the different populations (middle-aged men and women in the previous study vs. older women), as well as the difference in classification for the reference group. To our knowledge, six other studies investigated the association between different dietary scores (the AHEI-2010 [40–43], the Mediterranean diet score [43], or the Dietary Inflammatory Index (DII) [44,45]) and asthma outcomes among young [41] to middle-aged adults [40–45]. Studies using a dichotomous definition of asthma reported mostly inconclusive associations [40–42,44,45], whereas the study based on the continuous asthma symptoms score reported that a healthy diet (evaluated through the AHEI-2010 or the Mediterranean diet score) was associated with lower asthma symptoms [43]. Differences in findings may result from the assessment of asthma (continuous or dichotomous), the assessment of diet (dietary scores based on recommended foods or nutrients for disease prevention or related to pathophysiological processes relevant to asthma), or the role of BMI in the association (confounder vs. mediator).

Diet, physical activity, and body composition are nutritional factors that are closely interrelated, which makes it difficult to disentangle their separate effects on asthma outcomes. To date, few studies on the role of diet in asthma have adequately addressed the methodological challenges posed by the complexity of these interrelationships. The established evidence that links diet to obesity, and obesity to asthma [17], suggest obesity to be a potential mediator in the diet–asthma association [22] rather than a confounder. The traditional BMI-adjusted approach could over-adjust the association and lead to biased results. Mediation analysis in the counterfactual framework allows considering BMI correctly in such an association; however, it is based on strong assumptions, i.e., that there are no unmeasured confounders for the exposure–outcome, exposure–mediator or mediator–outcome, and there are no variables that are effects of exposure and that confound the relation between mediator–outcome [35]. This approach also provides a quantitative measurement of the proportion mediated through a given mediator, which could help us better understand the potential mechanisms involved in the observed associations. Nevertheless, this measurement is problematic when the natural direct effect and indirect effect operate in different directions since we can either obtain a proportion mediated greater than 100% or the proportion mediated is not calculable (for example, if the total effect is equal to 0) [35]. We acknowledge that mediation analyses in the counterfactual framework usually provide small estimates for indirect effects but allow disentangling the indirect effect from the total effect and interpreting both the strength of the association and the proportion mediated. Although several other methods have now been proposed to compute mediation analyses

in the counterfactual framework [33,46], we used the marginal structural model proposed by Lange et al. [34], which can be implemented in standard software for almost any type of variable (e.g., quintiles of dietary scores considered as exposure).

Several hypotheses and mechanisms have been suggested to explain the role of diet in the development and/or the progression of asthma, including oxidative stress and inflammation [47]. Indeed, asthma is a chronic inflammatory lung disease, and it has been shown that inflammatory agents such as reactive oxygen and/or nitrogen species play a major role in airway inflammation [48] and that asthma is related to a lack of antioxidants increasing susceptibility to oxidative stress inducing a systematic inflammation [48]. A plant-based diet (healthy or unhealthy) has been suggested to reduce pro-inflammatory markers while increasing anti-inflammatory markers [49,50], possibly through the reduction of animal foods such as processed meat; processed meat intake could increase inflammation and oxidative/nitrosative stress in the lungs [51]. Regarding obesity, increasing evidence suggests that elevated levels of inflammatory markers may contribute to the development of obesity [52]. In this manner, both preventing obesity and choosing a plant-based diet could be relevant for the prevention of asthma.

The role of smoking should be carefully addressed in studies on the diet-asthma association, as it is also likely that this association is impacted by other factors, such as smoking, that may modify the pulmonary oxidant/antioxidant balance [24]. Moreover, the diet-asthma association may result from residual confounding by smoking (e.g., smoking intensity and duration), and smoking is associated with a poorer lifestyle [53]. Although the total and direct effects were not statistically significant, we reported ORs lower than 1 for the association between the hPDI and incidence of symptoms both among never and ever smokers, whereas, for the uPDI, we reported ORs lower than 1 in ever smokers but greater than 1 in never smokers. These results suggest that among ever smokers, which already experience higher oxidative stress and/inflammation because of tobacco inhalation [54], choosing a plant-based diet regardless of its nutritional quality may be beneficial to reduce the risk of asthma, whereas among never smokers, only choosing healthy plant-based foods may be beneficial, while unhealthy plant-based foods would be deleterious. At least five studies investigated the association between an unhealthy plant-based diet and the risk of chronic diseases according to smoking status [16,55–58], and only one reported a positive association between the uPDI and the risk of type 2 diabetes in never smokers only [58].

Our study has several strengths and limitations. First, our study was longitudinal with a large sample size; this allowed for the accounting of several potential confounders and performing stratified analyses to address the robustness of the findings, although our analytic population represented only one-third of the Asthma-E3N study and subsample sizes were sometimes limited. Secondly, regarding temporality between the exposure, the mediator, and the outcome, we acknowledge some limitations: first, women may have modified their diet between 1993 and 2011; however, we used the mean of the 1993 and 2005 diet scores, estimated from validated food questionnaires [59]; second, asthma symptoms were evaluated in 2011 and 2018, which represents only two measurement points to assess changes in asthma symptoms, but, we used validated tools to estimate the asthma symptoms score [30]; finally, despite the relatively long time period between the assessment of diet and asthma symptoms, BMI was evaluated in-between, in 2008, which respects temporality. BMI may change during the study period; therefore, as we have self-reported weight and, therefore, BMI updated at each questionnaire, we performed sensitivity analyses using BMI in 2005 and 2011 (instead of 2008); findings were very similar to those of the main analyses. Although we acknowledge the limitations of self-reported information on BMI, self-reported anthropometry has proven reliable in a validation study within the E3N cohort [60]. The main source of disease misclassification in this population of elderly women is probably the misdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and we acknowledge that some potential overlap between asthma and COPD may have contributed to the association between the PDI scores and asthma. However, we used the asthma symptoms score that measures specific symptoms of asthma (and not of

COPD) rather than a dichotomous definition of asthma, which is more likely to include COPD patients [30] and may lead to misclassification and biased estimates [61]. In this context, we chose to use the asthma symptom score; it is a multi-categorical measurement based on several asthma symptoms; it is applicable to women both with and without asthma and reflects either the incidence of asthma (among women without asthma) or the temporal variability of the disease among women with asthma. It has been reported to be a more powerful tool for investigating risk factors for asthma [30]. Moreover, regarding diet, recent studies using the asthma symptom score as a continuous definition of asthma have shown evidence of associations, whereas no evidence was found using a binary definition for asthma [22]. As asthma-related multimorbidity is very common, especially among the elderly [20], we further excluded women with previous comorbidities (cancer and cardiovascular diseases) and observed similar associations, suggesting that diet may play a role on asthma beyond its association with other chronic diseases. Regarding the evaluation of PDI scores from food questionnaires, we also acknowledge that limited information was available for whole grains intake, as this type of food was not much eaten between 1990 and the early 2000s; this intake, which is likely underestimated in our study but essential to distinguish hPDI from uPDI, may have contributed to similar results for hPDI and uPDI. Finally, the relative homogeneity of the studied population (i.e., elderly women with mostly high educational levels) actually helps with causal inferences about the relationship between a healthy diet and asthma outcomes because the comparability of the high and low dietary score groups will be higher than in a more heterogeneous population (i.e., less potential for residual confounding).

## 5. Conclusions

Plant-based diets were associated with a reduced risk of asthma incidence over time, which was partly or almost completely mediated by BMI, depending on their nutritional quality. These results confirm that both preventing obesity and choosing a healthy diet, oriented towards greater consumption of plant-based foods, should be encouraged in multi-intervention programs for the primary prevention of asthma among elderly women.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15010052/s1>, Figure S1: Study design and flow chart of participants; Method S1: Characteristics of included and excluded women; Table S1: Baseline characteristics of included and excluded women; Table S2: Scoring criteria for the healthy Plant-based Diet Index (hPDI), unhealthy Plant-based Diet Index (uPDI) and Plant-based Diet Index (PDI); Table S3: Association between the healthy Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI, further adjusted for total energy intake (n = 8621); Table S4: Association between the *healthy* Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI assessed in 2005 (n = 8621); Table S5: Associations between the healthy Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptoms, mediated by BMI assessed in 2011 (n = 8621); Table S6: Association between the *healthy* Plant-based Diet Index (hPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI, after exclusion of women with cancers or CVD at baseline (n = 7140); Table S7: Association between the *unhealthy* Plant-Based Diet Index (uPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI, further adjusted for total energy intake (n = 8621); Table S8: Association between the *unhealthy* Plant-Based Diet Index (uPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI assessed in 2005 (n = 8621); Table S9: Associations between the unhealthy Plant-Based Diet Index (uPDI) and the incidence of asthma symptoms, mediated by BMI assessed in 2011 (n = 8621); Table S10: Association between the *unhealthy* Plant-Based Diet Index (uPDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI assessed in 2005 (n = 8621); Table S11: Association between the Plant-Based Diet Index (PDI) and the incidence of asthma symptom, mediated by BMI.



**Author Contributions:** Conceptualization, W.A.-h., R.V. and M.-C.B.-R.; methodology, W.A.-h., R.V. and M.-C.B.-R.; validation, R.V. and M.-C.B.-R.; formal analysis, W.A.-h. and R.V.; investigation, W.A.-h. and R.V.; resources, M.-C.B.-R.; data curation, M.-C.B.-R. and R.V.; writing—original draft preparation, W.A.-h., R.V. and M.-C.B.-R.; writing—review and editing, W.A.-h., A.B., R.D., L.O., S.C., O.D., N.L., N.L.M., B.L., V.S., M.-C.B.-R. and R.V.; visualization, W.A.-h. and R.V.; supervision, R.V. and M.-C.B.-R.; project administration, R.V.; funding acquisition, M.-C.B.-R., and R.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by the Institut pour la Recherche en Santé Publique (IReSP/JPM/MG-2013-0189), and of the joint help of Direction Générale de la Santé (DGS), the Mission recherche de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l’Evaluation et des Statistiques (Mire-DREES), the Caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Régime Social des Indépendants (RSI) & Caisse nationale de solidarité pour l’autonomie (CNSA). The E3N-E4N cohort is supported by the Mutuelle Générale de l’Education Nationale (MGEN); the French League against Cancer (LNCC); Gustave Roussy; and the French Research Agency (ANR grant, ANR-10-COHO-0006). WHA was supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale de Santé Publique, Paris-Saclay University, France.

**Institutional Review Board Statement:** The E3N study was authorized by the French National Commission for Data Protection and Privacy (CNIL n°106.246). E3N data enrichment with the MGEN database was granted ethical approval (CCTIRS n°13.794) and was authorized by the CNIL (n°327346V14).

**Informed Consent Statement:** All participants signed informed consent in compliance with the rules of the French National Commission for Computed Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés).

**Data Availability Statement:** Requests for access to data, statistical code, questionnaires, and technical processes may be made by contacting the corresponding author at nasser.laouali@inserm.fr.

**Acknowledgments:** Authors would like to thank the E3N team and especially M. Fangon, M. Niravong, L.A. Hoang, M. Valdenaire, S. Eltaief, R. Gomes, F. Wilm, C. Kernaeguen, W. Tello, C. Laplanche, P. Gerbouin-Rérolle, R. Chaït, G. Esselma, and F. Clavel-Chapelon (Inserm U1018 CESP, Villejuif, France) for the implementation and management of the E3N study. The authors would also like to thank Conor Macdonald (Inserm U1018 CESP, Villejuif, France) for valuable discussions on mediation analyses. They are indebted to all participants, without whom the study would not have been possible, for their high involvement in the E3N study.

**Conflicts of Interest:** All authors have completed the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflict of Interest. None were reported except by S.Chanoine.

## References

- Vos, T.; Lim, S.S.; Abbafati, C.; Abbas, K.M.; Abbasi, M.; Abbasifard, M.; Abbasi-Kangevari, M.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdelalim, A.; et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, *396*, 1204–1222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gauthier, M.; Ray, A.; Wenzel, S.E. Evolving Concepts of Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 660–668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dunn, R.M.; Busse, P.J.; Wechsler, M.E. Asthma in the Elderly and Late-Onset Adult Asthma. *Allergy* **2018**, *73*, 284–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Battaglia, S.; Benfante, A.; Spatafora, M.; Scichilone, N. Asthma in the Elderly: A Different Disease? *Breathe* **2016**, *12*, 18–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Curto, E.; Crespo-Lessmann, A.; González-Gutiérrez, M.V.; Bardagi, S.; Cañete, C.; Pellicer, C.; Bazús, T.; del Carmen Vennera, M.; Martínez, C.; Plaza, V. Is Asthma in the Elderly Different? Functional and Clinical Characteristics of Asthma in Individuals Aged 65 Years and Older. *Asthma Res. Pract.* **2019**, *5*, 2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yáñez, A.; Cho, S.-H.; Soriano, J.B.; Rosenwasser, L.J.; Rodrigo, G.J.; Rabe, K.F.; Peters, S.; Niimi, A.; Ledford, D.K.; Katial, R.; et al. Asthma in the Elderly: What We Know and What We Have yet to Know. *World Allergy Organ. J.* **2014**, *7*, 8. [[CrossRef](#)]
- Baptist, A.P.; Hamad, A.; Patel, M.R. Older Women with Asthma: Special Challenges in Treatment and Self-Management. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2014**, *113*, 125–130. [[CrossRef](#)]
- Alwarith, J.; Kahleova, H.; Crosby, L.; Brooks, A.; Brandon, L.; Levin, S.M.; Barnard, N.D. The Role of Nutrition in Asthma Prevention and Treatment. *Nutr. Rev.* **2020**, *78*, 928–938. [[CrossRef](#)]

9. Hosseini, B.; Berthon, B.S.; Wark, P.; Wood, L.G. Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2017**, *9*, 341. [\[CrossRef\]](#)
10. Andrianasolo, R.M.; Hercberg, S.; Kesse-Guyot, E.; Druesne-Pecollo, N.; Touvier, M.; Galan, P.; Varraso, R. Association between Dietary Fibre Intake and Asthma (Symptoms and Control): Results from the French National e-Cohort NutriNet-Santé. *Br. J. Nutr.* **2019**, *122*, 1040–1051. [\[CrossRef\]](#)
11. Li, Z.; Rava, M.; Bédard, A.; Dumas, O.; Garcia-Aymerich, J.; Leynaert, B.; Pison, C.; Le Moual, N.; Romieu, I.; Siroux, V.; et al. Cured Meat Intake Is Associated with Worsening Asthma Symptoms. *Thorax* **2017**, *72*, 206–212. [\[CrossRef\]](#)
12. Cespedes, E.M.; Hu, F.B. Dietary Patterns: From Nutritional Epidemiologic Analysis to National Guidelines. *Am. J. Clin. Nutr.* **2015**, *101*, 899–900. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Kane-Diallo, A.; Srouf, B.; Sellem, L.; Deschasaux, M.; Latino-Martel, P.; Hercberg, S.; Galan, P.; Fassier, P.; Guéraud, E.; Pierre, F.H.; et al. Association between a pro Plant-Based Dietary Score and Cancer Risk in the Prospective NutriNet-Santé Cohort. *Int. J. Cancer* **2018**, *143*, 2168–2176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Martínez-González, M.A.; Sánchez-Tainta, A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ros, E.; Arós, E.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; Lamuela-Raventós, R.M.; Schröder, H.; et al. A Provegetarian Food Pattern and Reduction in Total Mortality in the Prevención Con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100* (Suppl. S1), 320S–328S. [\[CrossRef\]](#)
15. Satija, A.; Bhupathiraju, S.N.; Rimm, E.B.; Spiegelman, D.; Chiuve, S.E.; Manson, J.E.; Sun, Q.; Hu, F.B. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med.* **2016**, *13*, e1002039. [\[CrossRef\]](#)
16. Satija, A.; Bhupathiraju, S.N.; Spiegelman, D.; Chiuve, S.E.; Manson, J.E.; Willett, W.; Rexrode, K.M.; Rimm, E.B.; Hu, F.B. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 411–422. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Peters, U.; Dixon, A.E.; Forno, E. Obesity and Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, *141*, 1169–1179. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Camargo, C.A.; Weiss, S.T.; Zhang, S.; Willett, W.C.; Speizer, F.E. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-Onset Asthma in Women. *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159*, 2582–2588. [\[CrossRef\]](#)
19. Van der Plaats, D.A. Mendelian Randomisation Supports Causal Link between Obesity and Asthma. *Thorax* **2020**, *75*, 194–195. [\[CrossRef\]](#)
20. Song, W.-J.; Cho, S.-H. Challenges in the Management of Asthma in the Elderly. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **2015**, *7*, 431–439. [\[CrossRef\]](#)
21. Boggs, D.A.; Rosenberg, L.; Rodríguez-Bernal, C.L.; Palmer, J.R. Long-Term Diet Quality Is Associated with Lower Obesity Risk in Young African American Women with Normal BMI at Baseline. *J. Nutr.* **2013**, *143*, 1636–1641. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Bédard, A.; Li, Z.; Ait-hadad, W.; Camargo, C.A.; Leynaert, B.; Pison, C.; Dumas, O.; Varraso, R. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3013. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Li, Z.; Kesse-Guyot, E.; Dumas, O.; Garcia-Aymerich, J.; Leynaert, B.; Pison, C.; Le Moual, N.; Romieu, I.; Siroux, V.; Camargo, C.A.; et al. Longitudinal Study of Diet Quality and Change in Asthma Symptoms in Adults, According to Smoking Status. *Br. J. Nutr.* **2017**, *117*, 562–571. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Rahman, I.; Biswas, S.K.; Kode, A. Oxidant and Antioxidant Balance in the Airways and Airway Diseases. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *533*, 222–239. [\[CrossRef\]](#)
25. Clavel-Chapelon, F.; van Liere, M.J.; Giubout, C.; Niravong, M.Y.; Goulard, H.; Le Corre, C.; Hoang, L.A.; Amoyel, J.; Auquier, A.; Duquesnel, E. E3N, a French Cohort Study on Cancer Risk Factors. E3N Group. Etude Epidémiologique Auprès de Femmes de l'Education Nationale. *Eur. J. Cancer Prev.* **1997**, *6*, 473–478. [\[PubMed\]](#)
26. Burney, P.G.; Luczynska, C.; Chinn, S.; Jarvis, D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* **1994**, *7*, 954–960. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Kauffmann, F.; Dizier, M.H.; Pin, I.; Paty, E.; Gormand, F.; Vervloet, D.; Bousquet, J.; Neukirch, F.; Annesi, I.; Oryszczyn, M.P.; et al. Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy: Phenotype Issues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, *156*, S123–S129. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Lucas, F.; Niravong, M.; Villemainot, S.; Kaaks, R.; Clavel-Chapelon, F. Estimation of Food Portion Size Using Photographs: Validity, Strengths, Weaknesses and Recommendations. *J. Hum. Nutr. Diet.* **1995**, *8*, 65–74. [\[CrossRef\]](#)
29. Pekkanen, J.; Sunyer, J.; Anto, J.M.; Burney, P. European Community Respiratory Health Study Operational Definitions of Asthma in Studies on Its Aetiology. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 28–35. [\[CrossRef\]](#)
30. Sunyer, J.; Pekkanen, J.; Garcia-Esteban, R.; Svanes, C.; Künzli, N.; Janson, C.; de Marco, R.; Antó, J.M.; Burney, P. Asthma Score: Predictive Ability and Risk Factors. *Allergy* **2007**, *62*, 142–148. [\[CrossRef\]](#)
31. Bédard, A.; Serra, I.; Dumas, O.; Basagaña, X.; Clavel-Chapelon, F.; Le Moual, N.; Sanchez, M.; Siroux, V.; Varraso, R.; Garcia-Aymerich, J. Time-Dependent Associations Between Body Composition, Physical Activity, and Current Asthma in Women: A Marginal Structural Modeling Analysis. *Am. J. Epidemiol.* **2017**, *186*, 21–28. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Varraso, R.; Oryszczyn, M.P.; Mathieu, N.; Le Moual, N.; Boutron-Ruault, M.C.; Clavel-Chapelon, F.; Romieu, I.; Kauffmann, F. Farming in Childhood, Diet in Adulthood and Asthma History. *Eur. Respir. J.* **2012**, *39*, 67–75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Valeri, L.; Vanderweele, T.J. Mediation Analysis Allowing for Exposure-Mediator Interactions and Causal Interpretation: Theoretical Assumptions and Implementation with SAS and SPSS Macros. *Psychol. Methods* **2013**, *18*, 137–150. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Lange, T.; Vansteelandt, S.; Bekaert, M. A Simple Unified Approach for Estimating Natural Direct and Indirect Effects. *Am. J. Epidemiol.* **2012**, *176*, 190–195. [\[CrossRef\]](#)
35. VanderWeele, T. *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2015.
36. Hafeman, D.M. “Proportion Explained”: A Causal Interpretation for Standard Measures of Indirect Effect? *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *170*, 1443–1448. [\[CrossRef\]](#)
37. Tomova, G.D.; Arnold, K.F.; Gilthorpe, M.S.; Tennant, P.W.G. Adjustment for Energy Intake in Nutritional Research: A Causal Inference Perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* **2022**, *115*, 189–198. [\[CrossRef\]](#)
38. Laouali, N.; Shah, S.; MacDonald, C.-J.; Mahamat-Saleh, Y.; El Fatouhi, D.; Mancini, F.; Fagherazzi, G.; Boutron-Ruault, M.-C. BMI in the Associations of Plant-Based Diets with Type 2 Diabetes and Hypertension Risks in Women: The E3N Prospective Cohort Study. *J. Nutr.* **2021**, *151*, 2731–2740. [\[CrossRef\]](#)
39. Ait-hadad, W.; Bédard, A.; Chanoine, S.; Dumas, O.; Laouali, N.; Le Moual, N.; Leynaert, B.; Macdonald, C.; Siroux, V.; Boutron-Ruault, M.-C.; et al. Healthy Diet Associated with Better Asthma Outcomes in Elderly Women of the French Asthma-E3N Study. *Eur. J. Nutr.* **2022**, *61*, 2555–2569. [\[CrossRef\]](#)
40. Han, Y.-Y.; Jerschow, E.; Forno, E.; Hua, S.; Mossavar-Rahmani, Y.; Ferreira, K.M.; Sotres-Alvarez, D.; Afshar, M.; Punjabi, N.M.; Thyagarajan, B.; et al. Dietary Patterns, Asthma, and Lung Function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2020**, *17*, 293–301. [\[CrossRef\]](#)
41. Menezes, A.M.B.; Schneider, B.C.; Oliveira, V.P.; Prieto, F.B.; Silva, D.L.R.; Lerm, B.R.; da Costa, T.B.; Bouilly, R.; Wehrmeister, F.C.; Gonçalves, H.; et al. Longitudinal Association Between Diet Quality and Asthma Symptoms in Early Adult Life in a Brazilian Birth Cohort. *J. Asthma Allergy* **2020**, *13*, 493–503. [\[CrossRef\]](#)
42. Varraso, R.; Chiave, S.E.; Fung, T.T.; Barr, R.G.; Hu, F.B.; Willett, W.C.; Camargo, C.A. Alternate Healthy Eating Index 2010 and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among US Women and Men: Prospective Study. *BMJ* **2015**, *350*, h286. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Andrianasolo, R.M.; Kesse-Guyot, E.; Adjibade, M.; Herberg, S.; Galan, P.; Varraso, R. Associations between Dietary Scores with Asthma Symptoms and Asthma Control in Adults. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1702572. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Han, Y.-Y.; Forno, E.; Shivappa, N.; Wirth, M.D.; Hébert, J.R.; Celedón, J.C. The Dietary Inflammatory Index and Current Wheeze among Children and Adults in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2018**, *6*, 834–841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Wood, L.G.; Shivappa, N.; Berthon, B.S.; Gibson, P.G.; Hebert, J.R. Dietary Inflammatory Index Is Related to Asthma Risk, Lung Function and Systemic Inflammation in Asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 177–183. [\[CrossRef\]](#)
46. Valente, M.J.; Rijnhart, J.J.M.; Smyth, H.L.; Muniz, F.B.; MacKinnon, D.P. Causal Mediation Programs in R, Mplus, SAS, SPSS, and Stata. *Struct. Equ. Model.* **2020**, *27*, 975–984. [\[CrossRef\]](#)
47. Guilleminault, L.; Williams, E.J.; Scott, H.A.; Berthon, B.S.; Jensen, M.; Wood, L.G. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients* **2017**, *9*, 1227. [\[CrossRef\]](#)
48. Sahiner, U.M.; Birben, E.; Erzurum, S.; Sackesen, C.; Kalayci, O. Oxidative Stress in Asthma. *World Allergy Organ. J.* **2011**, *4*, 151–158. [\[CrossRef\]](#)
49. Kahleova, H.; Matulek, 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. [\[CrossRef\]](#)
50. Haghghatdoost, F.; Bellissimo, N.; Totosty de Zepetnek, J.O.; Rouhani, M.H. Association of Vegetarian Diet with Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Public Health Nutr.* **2017**, *20*, 2713–2721. [\[CrossRef\]](#)
51. Varraso, R.; Camargo, C.A. Processed Meat Consumption and Lung Health: More Evidence for Harm. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 943–946. [\[CrossRef\]](#)
52. Wang, Y.B.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Page, A.J.; Gill, T.K.; Melaku, Y.A. Association between Dietary Inflammatory Index, Dietary Patterns, Plant-Based Dietary Index and the Risk of Obesity. *Nutrients* **2021**, *13*, 1536. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Masood, S.; Cappelli, C.; Li, Y.; Tanenbaum, H.; Chou, C.-P.; Spruijt-Metz, D.; Palmer, P.H.; Johnson, C.A.; Xie, B. Cigarette Smoking Is Associated with Unhealthy Patterns of Food Consumption, Physical Activity, Sleep Impairment, and Alcohol Drinking in Chinese Male Adults. *Int. J. Public Health* **2015**, *60*, 891–899. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Van der Vaart, H.; Postma, D.; Timens, W.; Ten, H. Acute Effects of Cigarette Smoke on Inflammation and Oxidative Stress: A Review. *Thorax* **2004**, *59*, 713–721. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Song, S.; Lee, K.; Park, S.; Shin, N.; Kim, H.; Kim, J. Association between Unhealthful Plant-Based Diets and Possible Risk of Dyslipidemia. *Nutrients* **2021**, *13*, 4334. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Baden, M.Y.; Shan, Z.; Wang, F.; Li, Y.; Manson, J.E.; Rimm, E.B.; Willett, W.C.; Hu, F.B.; Rexrode, K.M. Quality of Plant-Based Diet and Risk of Total, Ischemic, and Hemorrhagic Stroke. *Neurology* **2021**, *96*, e1940–e1953. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
57. Sotos-Prieto, M.; Struijk, E.A.; Fung, T.T.; Rodríguez-Artalejo, F.; Willett, W.C.; Hu, F.B.; Lopez-García, E. Association between the Quality of Plant-Based Diets and Risk of Frailty. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2022**, *13*, 2854–2862. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Chen, Z.; Drouin-Chartier, J.-P.; Li, Y.; Baden, M.Y.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Voortman, T.; Hu, F.B.; Bhupathiraju, S.N. Changes in Plant-Based Diet Indices and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men: Three U.S. Prospective Cohorts. *Diabetes Care* **2021**, *44*, 663–671. [\[CrossRef\]](#)

59. Van Liere, M.J.; Lucas, F.; Clavel, F.; Slimani, N.; Villeminot, S. Relative Validity and Reproducibility of a French Dietary History Questionnaire. *Int. J. Epidemiol.* **1997**, *26* (Suppl. S1), S128–S136. [[CrossRef](#)]
60. Tehard, B.; van Liere, M.J.; Com Noug e, C.; Clavel-Chapelon, F. Anthropometric Measurements and Body Silhouette of Women: Validity and Perception. *J. Am. Diet. Assoc.* **2002**, *102*, 1779–1784. [[CrossRef](#)]
61. Pekkanen, J.; Sunyer, J. Problems in Using Incidence to Analyze Risk Factors in Follow-Up Studies. *Eur. J. Epidemiol.* **2008**, *23*, 581–584. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.