

UNIVERSITE PARIS 13

EQUIPE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE

Année 2018

N°

**THESE**

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 13**

*Discipline : Epidémiologie - Santé Publique*

Présentée et soutenue publiquement le 07 Novembre 2018 par

**Moufidath Adjoke ADJIBADE**

**Etude des déterminants nutritionnels de la santé  
mentale dans deux cohortes françaises : SU.VI.MAX  
et NutriNet-Santé**

Thèse dirigée par :

**Madame le Docteur Emmanuelle KESSE-GUYOT**

JURY :

Madame le Docteur Emmanuelle KESSE-GUYOT

Directrice de thèse

Madame le Docteur Cécilia SAMIERI

Rapporteur

Monsieur le Professeur Jean-François HUNEAU

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL

Examineur

Monsieur le Professeur Cédric LEMOGNE

Examineur

Madame le Docteur Raphaëlle VARRASO

Examineur

Monsieur le Professeur Serge HERCBERG

Examineur



## REMERCIEMENTS

---

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Emmanuelle Kesse-Guyot pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et pour avoir été présente et disponible durant ces trois années. T'avoir eu comme encadrante a été pour moi une grande chance, non seulement pour tes qualités scientifiques, mais également pour ton écoute, ta gentillesse et ta confiance, qui m'ont aidée à mener à bien ce travail. Tu es cette encadrante que toute personne rêverait d'avoir.

J'adresse également mes sincères remerciements au Pr Serge Hercberg et au Dr Pilar Galan de m'avoir accueillie au sein de leur Équipe.

J'exprime mes remerciements au Pr Jean-François Huneau et au Dr Cécilia Samieri d'avoir accepté la charge de rapporter cette thèse, ainsi qu'au Dr Raphaëlle Varraso et aux Pr Serge Hercberg, Pierre Lombrail, et Cédric Lemogne d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. En particulier, je remercie le Pr Cédric Lemogne pour sa contribution à l'ensemble de mes travaux et pour les échanges que nous avons pu avoir au cours de cette thèse.

Je remercie également les Pr Vincent Lorent, Dominique Ledoux et Olivier Bodini de m'avoir accueillie au sein de l'école doctorale Galilée, ainsi que pour l'allocation doctorale qui m'a permis de réaliser cette thèse.

Je remercie tous les chercheurs de l'EREN pour leur accueil et leur sympathie, et tout particulièrement les Dr Chantal Julia, Valentina Andreeva et Mathilde Touvier pour leur contribution à mes travaux, et le Dr Benjamin Allès pour son soutien et ses conseils. Je remercie également le personnel administratif, les informaticiens, les diététiciens et les ingénieurs, en particulier Jagatjit Mohinder pour sa sympathie et son soutien informatique ainsi que Khaled et Fatoumata. Une mention spéciale à Rose et à Marie qui m'ont beaucoup soutenue et conseillée au cours de ces trois années. Un grand merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur contagieuse. Je n'oublie pas bien sûr Nazneen, par qui mon aventure à l'EREN a débuté, au cours de mon Master 2. Merci pour ta gentillesse et pour toutes les fois où tu as eu à m'aider.

Je remercie également tous les volontaires des études SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, ainsi que toutes les personnes ayant participé, de loin, ou de près à ces études qui m'ont permis de réaliser ce travail de thèse.

Un immense merci au Pr Anin Atchibri, au Dr Mitchikpè et au Pr Soumanou pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée, leurs encouragements et surtout de m'avoir motivée à faire une thèse. Une pensée particulière au Dr Dossa (mon prof d'agro qui m'a donné goût à la nutrition) qui est parti trop tôt.

Un grand merci à l'ensemble des doctorants de l'équipe : Abou, Aurélie, Bernard, Camille, Dan, Julia, Karen, Louise, Lucie, Manon, Marc, Mélanie, Pauline, Philippine, Roland, Solia, Valentin et Wendy pour leur amitié, leur soutien et pour tous nos moments de fous-rires qui me laisseront de bons souvenirs. Une mention spéciale à ma Juju pour les ondes positives que je recevais généralement quand j'en avais le plus besoin, à mon Valou pour sa bonne humeur et son attention à mon égard, à Soso, Wendychou et au Dr Roro pour leur soutien et leurs encouragements. Je vous remercie vraiment du fond du cœur.

Je tiens aussi à remercier mes amis Aïda, Anne, Anicette, Aubin, Faisal, Freta, Gloria, Haffizou, Herbert, Kassirath, Keffilath-Lay, Margueritte, Patricia, Rachade, Rachid, Rodia, Sofiath, Zhourath, mon pépé Lawal, ... qui m'ont soutenue et qui ont tous contribué à leur manière à l'aboutissement de cette thèse. Je remercie également le Dr Kassie « mon compagnon de guerre » comme on aime si bien s'appeler. Merci de m'avoir communiqué cette envie de faire une thèse et merci pour tes encouragements. Un merci particulier à Aldo N'dah Kouagou, Bernard Wannou et à Hans Sounde « mes frères d'une autre mère » pour leurs encouragements et leur sympathie à mon égard.

Un immense merci à Francis pour sa patience, son écoute et ses encouragements. Il avait toujours les mots pour me remonter le moral et je lui en suis très reconnaissante.

Enfin, je remercie profondément mes parents d'avoir cru en moi et d'avoir su m'encourager. Merci à mes frères, mes sœurs, ainsi qu'à toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements. Je pense particulièrement à mon « chou » Nanzif, ma petite Hipimane, ma nounou Zeynab, Albarath, les 2 Oulfath, Mat, Affiss, mes princesses Sonia, Kenza et Samira ainsi qu'à ma Razidounette qui a été si présente, surtout pendant la dernière ligne droite. J'adresse une mention très spéciale à ma sœur Olaïdé qui a connu mes moments de stress, de désespoirs, ainsi que de joie, et qui a toujours cru en moi. Merci à toi « mon soutien moral », comme tu aimes si bien le dire. Je ne pourrais pas rêver mieux comme sœur, tu es juste formidable.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	1
<b>VALORISATION SCIENTIFIQUE</b> .....	7
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	10
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	11
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	12
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	14
<b>PREAMBULE</b> .....	16
<b>INTRODUCTION ET ETAT DE L'ART</b> .....	18
1 Troubles de la santé mentale.....	18
1.1 Définition et différents troubles de santé mentale .....	18
1.2 La dépression : Un problème majeur de santé publique.....	19
1.2.1 Définition et outils d'évaluation ou de diagnostic .....	19
1.2.2 Prévalence de la dépression .....	21
1.2.3 Facteurs associés à la dépression .....	24
2 Aspects méthodologiques en épidémiologie nutritionnelle .....	28
2.1 Recueil des données.....	28
2.1.1 Données de santé.....	28
2.1.2 Données alimentaires .....	30
2.2 Evaluation des comportements alimentaires .....	33
2.2.1 Investigation d'un aliment ou nutriment isolé .....	34
2.2.2 Approche globale de l'alimentation : typologies alimentaires .....	34
3 Facteurs nutritionnels en relation avec la dépression ou les symptômes dépressifs.....	39
3.1 Aliments et nutriments spécifiques.....	40
3.1.1 Aliments.....	40

3.1.2 Nutriments.....	41
3.2 Alimentation globale .....	42
3.2.1 Typologies « <i>a posteriori</i> ».....	42
3.2.2 Scores nutritionnels « <i>a priori</i> » .....	43
3.2.3 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire.....	49
4 Modes de vie « sains » combinés et risque de dépression ou symptômes dépressifs.....	52
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>55</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>57</b>
1 Populations et données disponibles .....	57
1.1 L'étude SU.VI.MAX .....	57
1.1.1 Contexte et objectifs de l'essai .....	57
1.1.2 Population .....	58
1.1.3 Collecte et traitement des données.....	58
1.1.4 Principaux résultats de l'essai.....	62
1.1.5 L'étude SU.VI.MAX 2 : Suivi observationnel .....	62
1.2 L'étude NutriNet-Santé .....	63
1.2.1 Présentation générale de l'étude .....	63
1.2.2 Inclusion et suivi des sujets.....	64
1.2.3 Collecte et traitement des données.....	65
2 Méthodes statistiques .....	72
2.1 Sélection des échantillons d'étude.....	72
2.2 Définition des cas incidents de symptômes dépressifs dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.....	72
2.3 Indicateurs de la qualité globale du régime alimentaire et indice de mode de vie « sain » .....	73
2.3.1 Scores d'adéquation à une alimentation méditerranéenne.....	73

2.3.2 Scores d'adéquation à des recommandations nutritionnelles .....	75
2.3.3 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire.....	78
2.3.4 Indice de mode de vie « sain » ou « <i>Healthy Lifestyle Index</i> ».....	79
2.4 Gestion des données manquantes .....	80
2.5 Analyses statistiques.....	82
2.5.1 Statistiques descriptives .....	82
2.5.2 Modèles statistiques .....	82
2.5.3 Mesure d'impact potentiel : Risque attribuable dans la population (analyses spécifiques à l'article portant sur le HLI) .....	86
2.5.4 Inverse probability weighting .....	86
<b>RESULTATS - PUBLICATIONS</b> .....	<b>88</b>
1 Adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou à des recommandations nutritionnelles et risque de symptômes dépressifs incidents .....	89
1.1 Association prospective entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte SU.VI.MAX .....	89
1.2 Association prospective entre l'adéquation à des recommandations nutritionnelles et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé .....	91
2 Association prospective entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs incidents .....	93
3 Association prospective entre des indicateurs de mode de vie « sain » combinés et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé.....	96
4 Travaux additionnels.....	98
4.1 Association prospective entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé .....	98
4.2 Association prospective entre l'adéquation au régime MIND et le risque de plaintes de mémoire subjectives dans la cohorte NutriNet-Santé.....	99
<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>100</b>
1.1 Adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou à des recommandations nutritionnelles et risque de symptômes dépressifs.....	100

1.2 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire et risque de symptômes dépressifs incidents.....	103
1.3 Indicateurs de mode de vie « sain » combinés et risque de symptômes dépressifs incidents.....	104
2 Mécanismes biologiques relatives aux associations observées entre la nutrition et la dépression .....	106
2.1 Inflammation, stress oxydatif et perturbation de la neurotransmission.....	106
2.2 Axe intestin-cerveau .....	108
3 Considérations méthodologiques .....	109
3.1 Erreurs de mesure et validité des données.....	109
3.1.1 Données relatives à la symptomatologie dépressive.....	109
3.1.2 Données alimentaires .....	109
3.1.3 Données anthropométriques et indicateurs de mode de vie.....	110
3.1.4 Limites liées aux scores nutritionnels .....	111
3.2 Biais de causalité inverse et biais de confusion.....	112
3.3 Représentativité des échantillons d'étude et généralisation des résultats.....	112
3.4 Aspects spécifiques aux analyses portant sur les modes de vies « sains » combinés...	113
4 Perspectives de recherche .....	114
4.1 Associations entre le chômage, les facteurs de mode de vie et la dépression .....	114
4.2 Association bidirectionnelle entre l'alimentation et la dépression .....	114
4.3 Rôle de l'alimentation dans la récurrence des symptômes dépressifs.....	115
4.4 Association entre l'adéquation aux nouvelles recommandations nutritionnelles françaises et le risque de symptômes dépressifs.....	115
<b>CONCLUSION</b> .....	117
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	118
<b>ANNEXES</b> .....	146



# VALORISATION SCIENTIFIQUE

---

## Publications internationales

### ➤ Faisant l'objet du travail de thèse

**Adjibade M.**, Assmann K E., Andreeva V A., Lemogne C., Hercberg S., Galan P. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *European Journal of Nutrition*, 57(3):1225-1235.

**Adjibade M.**, Andreeva V A., Lemogne C., Touvier M., Shivappa N., Hébert J R, Wirth M D., Hercberg S., Galan P., Julia C, Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2017). The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *The Journal of Nutrition*, 147(5):879-887.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *British Journal of Nutrition*, 120(3):290-300.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Journal of Affective Disorders*, 238:554-562.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Touvier M., Hercberg S., Galan P., Julia C, Assmann K E. & Kesse-Guyot E. Prospective association between the inflammatory potential of the diet and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort (**soumis**).

### ➤ Autres publications au cours de la thèse

**Adjibade M.**, Julia C., Allès B., Touvier M., Lemogne C., Srouf B., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort (**soumis**).

**Adjibade M.**, Assmann K E., Julia C., Galan P., Hercberg S. & Kesse-Guyot E. Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort (**soumis**).

Ruhunehewa I., **Adjibade M.**, Andreeva V A., Galan P., Hercberg S., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2017). Prospective Association between Body Mass Index at Midlife and Healthy Aging among French Adults. *Obesity*, 25(3):1254-1262.

Assmann, K E., Ruhunehewa I., **Adjibade M.**, Li Z., Varraso R., Hercberg S., Galan P. & Kesse-Guyot E. (2018). The Mediating Role of Overweight and Obesity in the Prospective Association between Overall Dietary Quality and Healthy Aging. *Nutrients*, 10(4):515.

Assmann, K E., **Adjibade M.**, Andreeva V A., Hercberg S., Galan P. & Kesse-Guyot E. Association Between Adherence to the Mediterranean Diet at Midlife and Healthy Aging in a Cohort of French Adults. (2018). *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Science*, 73(3):347-354.

Assmann K E., **Adjibade M.**, Shivappa N., Hébert J R., Wirth M D., Touvier M., Akbaraly T., Hercberg S., Galan P., Julia C. & Kesse-Guyot E. (2018). The Inflammatory Potential of the Diet at Midlife Is Associated with Later Healthy Aging in French Adults. *The Journal of Nutrition*, 148(3):437-444.

Nathalie A., **Adjibade M.**, Lelong H., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2018). How Healthy Lifestyle Factors at Midlife Relate to Healthy Aging. *Nutrients*, 10(7):854.

Andrianasolo R M., Kesse-Guyot E., **Adjibade M.**, Hercberg S., Galan P. & Varraso R. (2018). Associations between Dietary Scores with Asthma Symptoms and Asthma Control in Adults. *The European Respiratory Journal*, 52: 1702572; DOI: 10.1183/13993003.02572-2017.

Lavalette C., **Adjibade M.**, Srour B., Sellem L., Fiolet T., Hercberg S., Latino-Martel P., Fassier P., Deschasaux M., Kesse-Guyot E. & Touvier M. Cancer-Specific and General Nutritional Scores and Cancer Risk: Results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort. (2018). *Cancer Research*, 78(15):4427-4435.

## Communications effectuées dans le cadre de congrès

### ➤ **Orale**

Ruhunehewa I., **Adjibade M.\***, Andreeva V A., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Montpellier, Décembre 2016. Association prospective entre la corpulence en milieu de la vie et le vieillissement en bonne santé : résultats de l'étude SU.VI.MAX 2.

### ➤ **Affichées**

**Adjibade M.\***, Andreeva V A., Lemogne C., Touvier M., Shivappa N., Hébert J R, Wirth M D., Hercberg S., Galan P., Julia C, Assmann K E. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Montpellier, Décembre 2016. Potentiel inflammatoire de l'alimentation et risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte française SU.VI.MAX.

**Adjibade M.\***, Assmann K E., Andreeva V A., Lemogne C., Hercberg S., Galan P. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Montpellier, Décembre 2016. Association prospective entre adhésion au régime méditerranéen et risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte française SU.VI.MAX.

**Adjibade M.**, Assmann K E., Andreeva V A., Galan P., Hercberg S., Baudry J. & Kesse-Guyot E\*. *International Congress of Nutrition (IUNS 21<sup>st</sup> ICN)* Argentine, Octobre 2017. Combined healthy lifestyle and risk of incident depressive symptoms in the NutriNet-Santé cohort.

**Adjibade M.\***, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Nantes, Décembre 2017. Modes de vie « sains » combinés et risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé.

**Adjibade M\*.**, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Nantes, Décembre 2017. Association prospective entre adhésion aux recommandations nutritionnelles et risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé.

Nathalie A., **Adjibade M.\***, Lelong H., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Nantes, Décembre 2017. Modes de vie « sains » combinés et vieillissement réussi, résultats de l'étude SU.VI.MAX.

Assmann K E., **Adjibade M.\***, Shivappa N., Hébert J R., Wirth M D., Touvier M., Akbaraly T., Hercberg S., Galan P., Julia C. & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Nantes, Décembre 2017. Le potentiel inflammatoire du régime alimentaire : un facteur clé impliqué dans la promotion d'un vieillissement en bonne santé.

Assmann K E., Baudry J., Hercberg S., Galan P., **Adjibade M.\*** & Kesse-Guyot E. *Journées Francophones de la Nutrition*. Nantes, Décembre 2017. Association prospective entre la qualité de l'alimentation et le vieillissement en bonne santé. Résultats de l'étude NutriNet-Santé.

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

Tableau 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en fonction de l'âge et du sexe en France : Résultats des enquêtes Baromètre santé 2005 et 2010 .....	24
Tableau 2 : Etudes portant sur le lien entre l'adéquation à des recommandations nutritionnelles et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs .....	46
Tableau 3 : Etudes portant sur le lien entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs .....	50
Tableau 4 : Etudes portant sur le lien entre des modes de vie « sains » combinés et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs .....	53
Tableau 5 : Définition des scores d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne considérés dans nos travaux .....	74
Tableau 6 : Calcul de l'indice de mode de vie « sain » (HLI, Healthy Lifestyle Index) <sup>1</sup> .....	80
Tableau 7 : Description des principales analyses statistiques réalisées dans le cadre des travaux relatives aux objectifs de la thèse .....	84

## **LISTE DES FIGURES**

---

Figure 1 : Fréquence de la déclaration des symptômes dépressifs dans les pays européens en 2014: Résultats de l'enquête EHIS-ESPS .....	22
Figure 2 : Prévalence des symptômes dépressifs en fonction de l'âge et du sexe en France en 2014 : Résultats de l'enquête EHIS-ESPS .....	23
Figure 3 : Exemple de photographie pour l'estimation des tailles de portions, Etude NutriNet-Santé .....	33
Figure 4 : Pyramide de l'alimentation méditerranéenne .....	37
Figure 5 : Synthèse des objectifs de ce travail de thèse .....	56
Figure 6 : Conception des études SU.VI.MAX et SU.VI.MAX 2 et données collectées .....	63
Figure 7 : Exemple de saisie d'aliments et de boissons dans l'outil d'enregistrement alimentaire de 24 h, NutriNet-Santé.....	68
Figure 8 : Définition et calcul des scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises, mPNNS-GS et PANDiet .....	76
Figure 9 : Définition du Diet Quality Index-International (DQI-I).....	78

# LISTE DES ANNEXES

---

Annexe 1 : Echelle « Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale ».....	146
Annexe 2 : Définition des composantes et calcul du score d'adéquation aux recommandations du PNNS, le PNNS-GS .....	148
Annexe 3 : Points de coupure utilisés pour le calcul du MEDI-LITE (Literature-based adherence score to the Mediterranean diet).....	150
Annexe 4 : Valeurs de référence utilisées pour les nutriments inclus dans le calcul du PANDiet.....	151
Annexe 5 : Coefficients utilisés pour le calcul de l'ADII .....	153
Annexe 6 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort » ..	154
Annexe 7 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort » .....	183
Annexe 8 : Texte intégral, de l'article « The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population ».....	215
Annexe 9 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between the inflammatory potential of the diet and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort » .....	243
Annexe 10 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort » .....	267
Annexe 11 : Texte intégral, de l'article « Association prospective entre la consommation d'aliments ultra-transformés et les symptômes dépressifs incidents dans la cohorte française NutriNet-Santé » .....	292

Annexe 12 : Texte intégral, de l'article « Association prospective entre l'adéquation au régime MIND et les plaintes mnésiques dans la cohorte française NutriNet-Santé » ..... 323

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ADII, Alternate Dietary Inflammatory Index

AGPI, Acides gras polyinsaturés

AHEI-2010, Alternative Healthy Eating Index-2010

ANC, Apports nutritionnels conseillés

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARFS, Australian Recommended Food Score

CCPPRB, Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale

CDS, Cognitive Difficulties Scale

CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale

CIDI, Composite International Diagnostic Interview

CIM, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

CNIL, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DBI, Beck Depression Inventory

DHA, Acide docosahexaénoïque

DII, Dietary Inflammatory Index

DQI-I, Diet Quality Index-International

DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders

EDM, Episode dépressif majeur

EDC, Episode dépressif caractérisé

EPA, Acide eicosapentaénoïque

ET, Ecart type

GDS, Geriatric Depression Scale

HEI, Healthy Eating Index

HLI, Healthy Lifestyle Index

HR, Ratio de risques instantanés (Hazard Ratio)

IC, Intervalle de confiance

Kcal, kilocalories



IMC, Indice de masse corporelle

INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPAQ, Questionnaire international validé d'activité physique (International Physical Activity Questionnaire)

IPW, Inverse Probability Weighting

MD, Mediterranean Diet Score

MCV, Maladies cardio-vasculaires

MEDI-LITE, Literature-Based Adherence Score to the Mediterranean Diet

MIND, Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay

MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview

mPNNS-GS, modified French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score

NIR, Numéro d'Identification au Répertoire

OMS, Organisation Mondiale de la Santé

PANDiet, Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score

PAR, Population attributable risk

PNNS, Programme National Nutrition Santé

PNNS-GS, Programme National Nutrition Santé-Guideline Score

RC, Rapports de cotes

rMED, relative Mediterranean diet score

RRR, Régression à rang réduit

SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants

SNIIRAM, Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

## PREAMBULE

---

La dépression est un trouble mental courant qui concerne plus de 300 millions de personnes dans le monde et qui représente la première cause d'incapacité dans le monde (WHO, 2013). Selon les estimations, environ 7% de la population française serait touchée par des symptômes dépressifs (Pisarik et Rochereau, 2017). La dépression a été associée à une mauvaise qualité de vie, un déclin physique, un risque plus élevé de décès prématuré et elle induit des coûts directs et indirects qui engendrent un impact socioéconomique considérable (Doris et al., 1999; Wang et al., 2003; WHO, 2013). Dans ce contexte, elle constitue un problème de santé publique mondial majeur, et il est de ce fait essentiel de réduire sa prévalence en agissant sur les facteurs de style de vie modifiables (incluant l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme) qui y sont potentiellement associés (WHO, 2004).

Plusieurs études ont en effet examiné les associations entre les facteurs nutritionnels et la dépression ou la symptomatologie dépressive, mais la plupart de ces études ont porté sur l'effet d'un nutriment ou d'un aliment isolé, alors que ce type d'approche présente des limites conceptuelles et méthodologiques, puisqu'il existe une synergie entre les aliments ingérés lors d'un repas (Jacobs et al., 2009). Par ailleurs, les études qui se sont intéressées à l'alimentation dans sa globalité ont pour la plupart utilisé des typologies « *a posteriori* » pour évaluer la qualité de l'alimentation, alors que les profils alimentaires qui en découlent dépendent des habitudes alimentaires de la population étudiée et ne sont donc pas facilement reproductibles dans d'autres populations d'études. Des résultats issus d'études prospectives, en population générale et explorant les associations avec des scores ou indices nutritionnels définis « *a priori* » sont donc nécessaires pour augmenter le niveau de preuve.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est d'étudier le lien entre la qualité globale du régime alimentaire, évaluée à l'aide de divers scores nutritionnels « *a priori* » et le risque de développer une dépression (plus précisément ici une symptomatologie dépressive), à partir de données issues des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.

Dans un premier temps, nous aborderons l'état des connaissances actuelles sur le sujet, puis nous présenterons les objectifs spécifiques de ce travail de thèse. Dans un second temps, nous présenterons les deux cohortes dont sont issues les données utilisées dans le cadre de nos travaux, les méthodes de collecte et de traitements de données disponibles, et enfin, les analyses statistiques effectuées. Les différents travaux (résumés et articles originaux)

effectués au cours de cette thèse seront ensuite présentés et les résultats seront discutés. Ce travail sera conclu par la proposition de pistes de recherches ultérieures.

# INTRODUCTION ET ETAT DE L'ART

---

## 1 Troubles de la santé mentale

### 1.1 Définition et différents troubles de santé mentale

La santé mentale, composante essentielle de la santé, est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un état de bien-être permettant à chaque personne de réaliser son potentiel, de faire face au stress normal de la vie, d'accomplir un travail productif et de contribuer à la vie de sa communauté (WHO, 2013). On parle donc de troubles mentaux lorsque cet état de bien-être est altéré.

Les troubles mentaux désignent un ensemble d'affections diverses qui se caractérisent généralement par une combinaison de pensées, d'émotions, de comportements et d'interactions sociales anormales. Ils comprennent entre autres : les troubles de l'humeur (dépression, troubles maniaques ou bipolaires), les troubles de la personnalité (personnalité antisociale, borderline, narcissique), les troubles anxieux (anxiété généralisée, phobies), les troubles liés à l'usage de l'alcool ou des drogues, les troubles du comportement alimentaire (boulimie, anorexie mentale), les troubles du sommeil (insomnie, somnambulisme), les troubles psychotiques et la schizophrénie.

A ce jour, il existe deux principales classifications pour ces pathologies, reposant sur un système de codage semblable mais avec quelques nuances dans les diagnostics définis : la *classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision* : *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (CIM-10)* publiée par l'OMS (WHO, 2003b) et celle proposée par l'Association Américaine de Psychiatrie dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (American Psychiatric Association, 2013).

Selon l'OMS, les troubles mentaux représentent près de 12% de la charge de morbidité mondiale, et d'ici à 2020, ils seront responsables de près de 15% de la perte d'années de vie corrigées de l'incapacité, constituant ainsi un lourd fardeau (OMS, 2004). Selon une étude menée en 2010, ils toucheraient chaque année 38,2% de la population européenne (Wittchen et al., 2011). En France, la prévalence des troubles mentaux (estimée à partir du SF-36) était estimée à 18,4% selon l'enquête nationale de santé 2002 (Chevreul et al., 2013).

Parmi les troubles mentaux les plus courants, la dépression représente à elle seule 4,3% de la charge mondiale de morbidité et est considérée par l’OMS comme la première cause d’incapacité dans le monde, toutes maladies confondues (WHO, 2008, 2013).

## **1.2 La dépression : Un problème majeur de santé publique**

### **1.2.1 Définition et outils d’évaluation ou de diagnostic**

La dépression est une affection courante qui se caractérise selon l’OMS par une tristesse, une perte d’intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité ou une faible estime de soi, des troubles du sommeil ou un appétit perturbé (soit augmenté, soit diminué), une sensation de fatigue et un manque de concentration (OMS, 2012).

Il existe deux principales approches concernant les instruments d’évaluation de la dépression. L’une est « catégorielle » et permet surtout d’établir un diagnostic selon les critères fixés par l’OMS (CIM-10) et l’Association Américaine de Psychiatrie (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013; WHO, 2003b); tandis que l’autre est « dimensionnelle » et sert généralement d’indicateur dans le suivi de la symptomatologie (en considérant les niveaux de sévérité) ou d’outil de dépistage. Il est à noter que la 11<sup>ème</sup> version de la CIM (CIM-11) a été publiée en juin 2018, mais son adoption par les États membres est prévue pour mai 2019, et elle n’entrera en vigueur que le 1<sup>er</sup> janvier 2022.

#### **➤ Approche catégorielle**

En considérant cette approche, l’épisode dépressif majeur (EDM), encore appelé épisode dépressif caractérisé (EDC) est la forme la plus sévère de la dépression. Le diagnostic est généralement établi lors d’un entretien réalisé par un clinicien ou un professionnel de santé formé. Comme outil d’entretien, nous pouvons citer le *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* (Robins et al., 1988), le *Structured clinical interview for the DSM* (Spitzer et al., 1992) et le *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)* (Hergueta et Weiller, 2013; Sheehan et al., 1998).

Les critères de diagnostic de l’épisode dépressif selon le DSM-5 sont les suivants :

- humeur triste, dépressive ;
- anhédonie (diminution marquée de l’intérêt ou du plaisir pour les activités quotidiennes, même celles habituellement attractives) ;

- modification significative du poids (diminution en l'absence de régime ou augmentation), ou réduction ou augmentation de l'appétit ;
- troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) ;
- diminution des capacités de réflexion ou de concentration ou indécision ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- asthénie (état de fatigue généralisée) ;
- sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée ;
- pensées de mort et idées suicidaires récurrentes.

Pour que le diagnostic de l'EDM puisse être posé, le patient doit présenter au moins 5 des symptômes listés ci-dessus, presque tous les jours depuis au moins 2 semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste. De plus, ces symptômes doivent représenter un changement par rapport à l'état antérieur du patient et ne doivent pas résulter de l'utilisation d'une substance ou d'une autre affection médicale.

#### ➤ *Approche dimensionnelle*

Cette approche se base sur l'utilisation d'échelles d'évaluation clinique, qui consiste à évaluer une ou plusieurs caractéristiques non mesurables directement, au moyen d'indicateurs ou d'items directement mesurables. Pour ce faire, une valeur numérique est attribuée à chaque item et les points obtenus sont additionnés afin d'avoir un score global. Le niveau de sévérité est généralement défini à l'aide de seuils. Selon l'utilisateur (clinicien ou patient), nous distinguons les instruments d'hétéro-évaluation (échelles utilisées par les cliniciens) et les instruments d'auto-évaluation (questionnaires complétés par les patients).

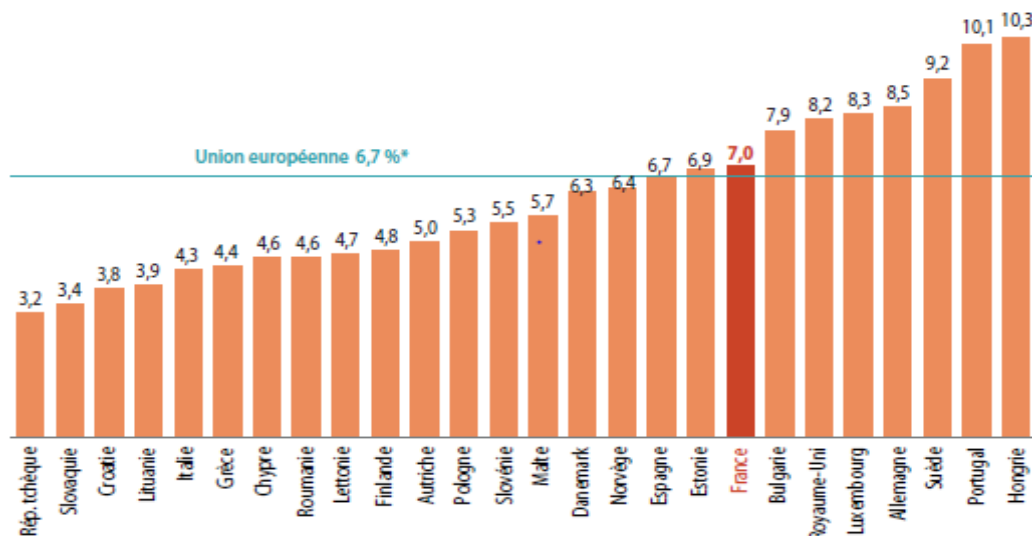
Les échelles d'hétéro-évaluation sont généralement utilisées par le clinicien pour évaluer la symptomatologie dépressive et suivre l'évolution de l'intensité des symptômes. Parmi les échelles d'hétéro-évaluation, nous pouvons citer la *Montgomery & Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) qui comporte 10 items notés de 0 à 6 (Montgomery et Asberg, 1979), et l'*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) pour lequel il existe plusieurs versions incluant de 17 à 26 items ayant 3 à 5 choix de réponses (Hamilton, 1960).

Les questionnaires d'auto-évaluation sont quant à eux généralement utilisés dans une optique de dépistage des troubles dépressifs. Nous pouvons par exemple citer le *Beck Depression Inventory* (BDI) et sa version révisée pour tenir compte des critères du DSM-4 (BDI-II) qui comportent 21 items notés de 0 à 3 (Beck et al., 1961, 1996), la *Center for Epidemiologic*

*Studies Depression scale* (CESD) qui comporte 20 items notés de 0 à 3 (Radloff, 1977) et qui existe en diverses versions (Andresen et al., 1994; Irwin et al., 1999), et la *Geriatric Depression Scale* (GDS) dans sa forme originale à 30 items et ses versions courtes à 10, 15 et 4 items, spécialement conçue pour le dépistage des troubles dépressifs chez les personnes âgées (D'Ath et al., 1994; van Marwijk et al., 1995; Yesavage et al., 1982).

### **1.2.2 Prévalence de la dépression**

Selon l'OMS, la dépression touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et est responsable d'environ 11% des années de vie vécues avec une incapacité, en particulier chez les femmes (WHO, 2008, 2013). Aux États-Unis, une étude réalisée en 2006 a rapporté que 15,7% d'adultes âgés de 18 ans ou plus (soit 11% des hommes et 20,6% des femmes) avaient déjà reçu un diagnostic de troubles dépressifs au cours de leur vie et que cette prévalence pourrait atteindre 35% d'ici 2050 (Heo et al., 2008). D'après les résultats de l'« Enquête européenne par entretien sur la santé - Enquête santé et protection sociale ESPS » (EHIS-ESPS) 2014, environ 6,7% de la population européenne âgée de 15 ans ou plus a présenté des symptômes dépressifs dans les deux semaines précédant l'enquête (Célan et al., 2017; Pisarik et Rochereau, 2017). Dans le cadre de cette enquête, les symptômes dépressifs ont été mesurés à l'aide des questions du module *Eight-item Patient Health Questionnaire depression scale* (PHQ-8) (Kroenke et al., 2009). Plus précisément en France, la prévalence était de 7% (soit 5% chez les hommes et 9% chez les femmes) (Pisarik et Rochereau, 2017), plaçant ainsi la France au huitième rang des 26 pays pour lesquels les données étaient disponibles (Figure 1).



#### EHIS-ESPS 2014, Drees-Irdes

\*Moyenne « Union européenne » pondérée en fonction de la population de chaque pays (Belgique et Pays-Bas non inclus)  
Population âgée de 15 ans ou plus résidant en ménages ordinaires dans les pays européens concernés. Symptômes dépressifs (dans les deux semaines précédant l'enquête) mesurés à l'aide du PHQ-8

**Figure 1 : Fréquence de la déclaration des symptômes dépressifs dans les pays européens en 2014: Résultats de l'enquête EHIS-ESPS**

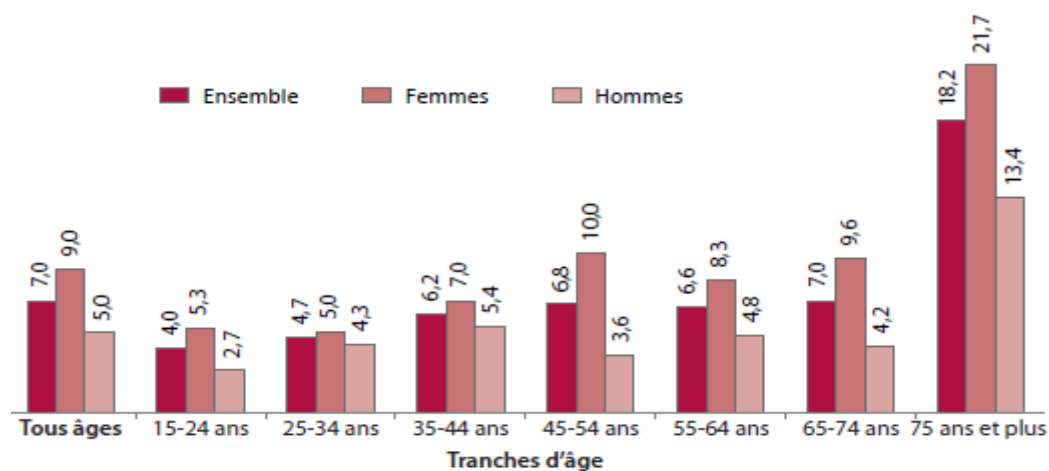
Cette prévalence est similaire à celle de l'EDM estimée dans les enquêtes « Baromètre santé 2005 » et « Baromètre santé 2010 » de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) (Beck et al., 2007; Beck et Guignard, 2012). En 2010, la prévalence de l'EDM (tel que défini par le *Composite International Diagnostic Interview - Short Form (CIDI-SF)*) au cours de l'année précédente était de 7,8% chez les personnes âgées de 15 à 75 ans (soit 5,6% chez les hommes et 10% chez les femmes) et cette prévalence apparaît stable comparée à celle de l'année 2005 (5,1% chez les hommes et 10,4% chez les femmes) (Beck et al., 2007; Beck et Guignard, 2012). Dans l'enquête « Anadep 2005 » portant sur un échantillon de la même tranche d'âge et ayant utilisé la même méthode d'évaluation de la dépression, la prévalence de l'EDM au cours de l'année précédente était estimée à 5% (7,1% chez les femmes et 2,7% chez les hommes). Les résultats de cette enquête indiquent également que 17,8% (23,5% des femmes et 12% des hommes) de la population d'étude auraient vécu un EDM au moins une fois dans leur vie, et que le premier épisode apparaît en moyenne à 30 ans, avec une fréquence de ces épisodes qui augmente avec l'âge (Chan Chee et al., 2009).

Des études antérieures ont également estimé la prévalence de la dépression en France, dans des échantillons d'adultes âgés de 18 ans ou plus (Lépine et al., 2005; Vaiva et al., 2008). Dans l'enquête « The European Study of Epidemiology of Mental Disorders/Mental Health



Disability » (ESEMED) réalisée en 2001-2003, la prévalence de l'EDM chez les adultes non institutionnalisés (tel que défini par le *World Mental Health Composite International Diagnostic Interview* (WMH-CIDI)) au cours de l'année précédant l'enquête était estimée à 6% (Lépine et al., 2005) ; tandis que dans l'enquête « Santé mentale en population générale » (SMPG) réalisée en 1999-2003, la prévalence de l'EDM tel que défini par le MINI au cours du mois précédent était de 11% (Vaiva et al., 2008).

En France, comme dans la plupart des pays, la prévalence de la dépression ou des symptômes dépressifs varie non seulement selon le sexe, mais également selon l'âge (Figure 2 et Tableau 1) et divers autres facteurs sociaux tels que le statut face à l'emploi, la période sans activité professionnelle, la catégorie socioprofessionnelle et le revenu, entre autres (Beck et Guignard, 2012; Pisarik et Rochereau, 2017).



*EHIS-ESPS 2014, Drees-Irdes*  
Symptômes dépressifs (dans les deux semaines précédant l'enquête) mesurés à l'aide du PHQ-8

**Figure 2 : Prévalence des symptômes dépressifs en fonction de l'âge et du sexe en France en 2014 : Résultats de l'enquête EHIS-ESPS**

**Tableau 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en fonction de l'âge et du sexe en France : Résultats des enquêtes Baromètre santé 2005 et 2010**

	Ensemble		Hommes		Femmes	
	2005	2010	2005	2010	2005	2010
	n=16 883	n=8 238	n=7 078	n=3 686	n=9 805	n=4 552
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Total 15-75 ans</b>	7,8	7,8	5,1	5,6	10,4	10,0
<b>15-19 ans</b>	7,0	6,4	4,5	3,7	9,7	9,3
<b>20-34 ans</b>	9,1	10,1	6,4	7,0	11,9	13,2
<b>35-54 ans</b>	8,9	9,0	5,4	7,3	12,3	10,7
<b>55-75 ans</b>	5,3	4,7	3,6	2,6	6,8	6,6

*Baromètre santé 2005 et Baromètre santé 2010, INPES  
Épisode dépressif caractérisé (l'année précédant l'enquête) mesuré à l'aide du CIDI-SF*

Au-delà de sa prévalence élevée, la dépression est associée à une mauvaise qualité de vie, un déclin physique, un risque accru de décès prématuré, une diminution des performances cognitives, ainsi qu'à un fardeau économique considérable, et représente donc une préoccupation majeure de santé publique (Doris et al., 1999; Luppá et al., 2007; Marvel et Paradiso, 2004; Saragoussi et al., 2018; Wells et al., 1989; WHO, 2013).

### **1.2.3 Facteurs associés à la dépression**

Comme pour la plupart des maladies, la dépression est multifactorielle. Divers facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer une dépression ont été identifiés dans la littérature, avec certaines relations qui semblent plus causales que d'autres. Les données existantes suggèrent que la dépression serait la conséquence de facteurs la favorisant (facteurs génétiques et traumatismes affectifs pendant l'enfance par exemple), combinés à des facteurs environnementaux qui déclenchent son apparition (autres facteurs psychosociaux, facteurs démographiques, physiques, cliniques, génétiques et de mode de vie) (Caspi et al., 2003; Kessler et Bromet, 2013; Lohoff, 2010; Pereira et al., 2018; Sullivan et al., 2000; Wong et al., 2012).

#### **➤ Facteurs principaux**

##### **▪ Age**

La dépression est un trouble mental qui peut survenir à tout âge, avec un risque qui varie au cours de la vie et un pic d'incidence observé chez les jeunes adultes (Eaton et al., 1997, 2007; Kessler et al., 2007). Sa fréquence selon les groupes d'âge varie d'une étude à l'autre, mais la

tendance la plus commune semble être une augmentation de la prévalence avec l'âge (Kessler et al., 2010; Pisarik et Rochereau, 2017; Snowden, 2001). Toutefois, dans certaines études, les plus faibles prévalences de la maladie au cours de la vie ont été observées chez les adultes plus âgés, mais ces prévalences semblent augmenter à nouveau pour atteindre un nouveau pic à un âge plus avancé, suggérant une relation entre l'âge et la dépression en forme de U (Blanchflower et Oswald, 2008; Kessler et al., 1992, 2010; Nguyen et Zonderman, 2006). C'est le cas par exemple en France dans les enquêtes « Baromètre santé 2005 » et « Baromètre santé 2010 » dans lesquelles les plus faibles prévalences de l'EDM ont été observées dans la tranche d'âge allant de 55 à 75 ans (Beck et al., 2007; Beck et Guignard, 2012).

Il a été suggéré que la prévalence élevée de la dépression chez les personnes âgées serait attribuable à d'autres facteurs que l'âge. En effet, dans une méta-analyse effectuée chez les personnes âgées de 50 ans ou plus, l'âge n'était pas significativement associé à la survenue d'une nouvelle dépression, mais plutôt aux troubles du sommeil, à un deuil, à l'invalidité, à une dépression antérieure et au fait d'être une femme (Cole et Dendukuri, 2003).

#### ▪ **Sexe**

Les études épidémiologiques disponibles à ce jour montrent de manière cohérente que la prévalence des troubles dépressifs est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Chan Chee et al., 2009; Cole et Dendukuri, 2003; Kessler et Bromet, 2013; Pisarik et Rochereau, 2017; Van de Velde et al., 2010). Il a été suggéré que l'origine la plus probable de cette différence observée entre les sexes est de nature hormonale (Deecher et al., 2008; Gordon et al., 2015; Soares et Zitek, 2008). En effet, les périodes de plus grande vulnérabilité de la dépression chez la femme correspondent à des moments de fluctuations hormonales (phase lutéale du cycle menstruel, grossesse, période post-partum et transition ménopausique) qui affectent l'humeur de certaines femmes (Ghaedrahmati et al., 2017; Gordon et al., 2015; Noble, 2005; Soares et Zitek, 2008; Vivian-Taylor et Hickey, 2014). D'après les données disponibles, la prévalence de la dépression est approximativement 1,5 à 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme au cours de la vie reproductive (Deecher et al., 2008).

#### ▪ **Facteurs psychosociaux**

Plusieurs situations ou événements stressants ont été suggérés comme facteurs de risque de la dépression. Certains ont lieu pendant l'enfance (exposition à des événements traumatisants,

isolement social, faible niveau socioéconomique des parents, etc.); tandis que d'autres surviennent à l'âge adulte et contribuent en tant que facteurs déclenchants (Danese et al., 2009; Kessler et Bromet, 2013). Parmi ces derniers, nous pouvons citer le décès d'un proche, un divorce, la violence physique, un changement de situation professionnelle, la survenue d'une maladie, le faible niveau socioéconomique, ou encore des problèmes interpersonnels (Everson et al., 2002; Kendler et al., 1998; Kessler, 1997; Kessler et Bromet, 2013; Stroud et al., 2008). C'est aussi le cas des facteurs psycho-sociaux au travail qui sont de plus en plus cités, et qui constituent de nos jours un enjeu de santé publique et de santé au travail (Bonde, 2008; Melchior et al., 2007; Niedhammer et Chastang, 2015; Paterniti et al., 2002). Les données actuelles suggèrent que le stress dans l'environnement professionnel est associé à un risque accru de dépression (Madsen et al., 2017; Theorell et al., 2015), et ce risque semble être plus élevé chez les hommes que chez les femmes, notamment pour une importante demande de travail, accompagnée d'une latitude décisionnelle limitée (Bonde, 2008). Certains traits de personnalité, la faible estime de soi, les difficultés à faire face aux événements de la vie et le fait d'avoir peu ou pas de relations de soutien augmenteraient également le risque de développer une dépression (Bonde, 2008; Hakulinen et al., 2015; Niedhammer et Chastang, 2015; Paterniti et al., 2002).

#### ➤ **Facteurs génétiques**

La composante héréditaire joue également un rôle important dans la physiopathologie de la dépression (Kendler et al., 2001; Levinson, 2006; López-León et al., 2008; Sullivan et al., 2000). Ainsi, les enfants dont les parents ont souffert de dépression sont plus susceptibles de développer le trouble eux-mêmes au cours de leur vie. Dans une méta-analyse publiée en 2000, l'héritabilité de la dépression a été estimée à 37% (intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>)=31-42%) (Sullivan et al., 2000) et elle semblait plus élevée pour la dépression récurrente (Kendler et al., 1999). Cependant, la dépression est une pathologie complexe qui ne dépend pas d'un gène unique (Lohoff, 2010). Une récente méta-analyse portant sur la base génétique de la dépression a identifié 153 gènes et 44 loci indépendants et statistiquement associés à la dépression majeure, dont 30 étaient auparavant inconnus (Wray et al., 2018).

#### ➤ **Facteurs de risque physiques et cliniques**

Un mauvais état de santé réel ou perçu, une qualité de sommeil médiocre, ou le développement d'incapacités physiques ont été fortement associés aux troubles dépressifs, notamment avec l'avancée de l'âge. Diverses maladies graves ou chroniques telles que le

cancer, les maladies cardio-vasculaires (MCV), les douleurs chroniques, le diabète, etc., sont également considérées comme des facteurs de risque potentiels de dépression (Chang-Quan et al., 2010; Nouwen et al., 2010; Rotella et Mannucci, 2013).

### ➤ Facteurs de mode de vie et anthropométrie

Des associations entre la dépression et certains indicateurs de mode de vie (statut tabagique, consommation d'alcool, pratique d'activité physique et qualité du régime alimentaire) ont également été suggérées dans diverses études (Berk et al., 2013; Jacka, 2017; Jacka et al., 2014; Lopresti et al., 2013; Sarris et al., 2014). Parmi ceux-ci, la consommation de tabac (Boden et al., 2010; Flensburg-Madsen et al., 2011; Fluharty et al., 2017; Pasco et al., 2008; Wiesbeck et al., 2008) et l'abus d'alcool, ainsi que la dépendance à l'alcool (Boden et Fergusson, 2011; Grant et Harford, 1995; Kuria et al., 2012) ont été associés à une augmentation du risque de développer une dépression ; tandis que la pratique d'une activité physique (de niveau modéré à élevé) a été associée à une diminution du risque (Bailey et al., 2018; Krogh et al., 2011; Mammen et Faulkner, 2013; Silveira et al., 2013). La sédentarité constitue également un facteur de risque suggéré de la dépression dans certaines études (Teychenne et al., 2010).

Deux directions causales ont été suggérées concernant l'association entre le tabagisme et la dépression. Certaines études suggèrent une augmentation du risque de dépression avec la consommation de tabac, tandis que d'autres suggèrent plutôt une causalité inverse ou encore une bidirectionnalité. Dans une récente revue systématique, il a été indiqué que la littérature existante sur le sujet était incohérente en ce qui concerne la direction de l'association et que d'autres études étaient nécessaires (Fluharty et al., 2017).

Concernant l'alimentation, son association avec la dépression a été largement documentée, principalement en utilisant des méthodes « *a posteriori* » pour l'évaluation des profils alimentaires. Dans l'ensemble, les profils alimentaires plus « sains » ont été associés à une diminution du risque de dépression ; tandis que les profils alimentaires « malsains » ou de type « occidental » ont été associés à un risque accru de dépression (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). De plus, plusieurs études ont suggéré que la dépression pourrait induire des changements de comportements alimentaires (van der Pols, 2018). Il est de ce fait important que les études portant sur la relation entre l'alimentation et le risque de dépression soient de nature prospective. Divers aliments (poisson, fruits et légumes), nutriments (vitamines du groupe B, zinc, acides gras

oméga-3) et autres composés bioactifs (polyphénols) ont également été associés au risque de développer une dépression (Du et al., 2016; Grosso et al., 2014; Kingsbury et al., 2015; Li et al., 2015; Lim et al., 2016). Les données de la littérature portant sur les associations entre facteurs nutritionnels et risque de survenue d'une dépression seront développées plus en détail dans la suite du manuscrit.

L'obésité a également été associée à un risque plus élevé de dépression dans diverses études, mais les données disponibles suggèrent que la relation entre l'obésité et la dépression serait bidirectionnelle (Luppino et al., 2010; Mannan et al., 2016; Pereira-Miranda et al., 2017). Dans une récente méta-analyse, il a en effet été suggéré que l'obésité augmenterait le risque de dépression de 18% (IC<sub>95%</sub>=4-35%), et que la dépression augmenterait de 37% (IC<sub>95%</sub>=17-48%) le risque de développer une obésité (Mannan et al., 2016).

## **2 Aspects méthodologiques en épidémiologie nutritionnelle**

L'épidémiologie nutritionnelle a pour objectif principal l'étude des déterminants nutritionnels (alimentation et activité physique) des pathologies liées à la nutrition. Pour ce faire, elle s'appuie sur différents types d'enquêtes permettant d'obtenir des informations sur l'état de santé des populations, leurs caractéristiques sociodémographiques, de mode de vie, ainsi que leurs consommations alimentaires.

### **2.1 Recueil des données**

#### **2.1.1 Données de santé**

Dans les études épidémiologiques analytiques, les événements de santé constituent le critère de jugement principal. Dans la plupart des études épidémiologiques de grande ampleur, les événements de santé sont auto-déclarés à l'aide de questionnaires répétés au cours du temps. Il est de ce fait essentiel de s'assurer de leur validité. Ainsi, différents moyens peuvent être employés pour la validation des événements de santé. S'il s'agit d'un décès, les certificats de décès sont le plus souvent validés par un médecin et la cause de décès est codée selon la CIM (WHO, 2003b). En France, il existe un registre national des décès, le CepiDC de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

Pour la validation des pathologies, ce sont les bases de données médico-administratives qui sont le plus souvent utilisées. En France, il s'agit du Système National d'Information Inter

Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), dans lequel chaque individu est répertorié sous son numéro de sécurité sociale unique, le Numéro d'Identification au Répertoire (NIR) (Haut Conseil de la santé publique, 2012).

Des données pharmacologiques peuvent également être utilisées, car elles permettent de consolider les informations sur l'existence de certaines pathologies (le diabète par exemple). Ces données peuvent en outre être utilisées comme facteurs de confusion potentiels, ou pour effectuer des analyses de sensibilité chez les participants ne prenant pas de médicament. Dans le cas de la dépression par exemple, un traitement avec des antidépresseurs ou des anxiolytiques pourrait masquer la présence de symptômes dépressifs. Les données sur la prise de traitements hormonaux (contraceptifs ou thérapies hormonales de substitution à la ménopause) pourraient également être utiles dans certaines analyses spécifiques aux femmes.

Par ailleurs, il existe des questionnaires validés, utilisés dans les études épidémiologiques pour le diagnostic de certaines pathologies. Dans le cas de la dépression par exemple, plusieurs questionnaires sont disponibles, et le choix du questionnaire à utiliser doit tenir compte des objectifs de l'étude. Ainsi, les études portant un diagnostic de dépression selon les critères du DSM ou de la CIM utilisent des outils d'entretiens structurés ou semi-structurés tels que le CIDI, le MINI, etc. ; tandis que les autres études utilisent des questionnaires de dépistage de la symptomatologie dépressive conçu pour l'auto-évaluation tels que le DBI, la CES-D et la GDS, entre autres. Dans la plupart des études épidémiologiques de grande ampleur, ce sont les échelles d'auto-évaluation qui sont privilégiées, car elles ont l'avantage de pouvoir être administrées à de grands échantillons et à moindre coût. Parmi ces échelles, la plus utilisée dans des populations d'adultes est la CES-D.

Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation à 20 items développée par *Radloff et Locke* en 1977, permettant d'identifier une symptomatologie dépressive et d'évaluer son intensité en population générale (Radloff, 1977). Elle consiste à mesurer la fréquence avec laquelle l'individu a ressenti des symptômes ou comportements associés à la dépression au cours des sept derniers jours, à l'aide d'une échelle de Likert à 4 points :

- 0 : Jamais, très rarement (moins d'un jour) ;
- 1 : Occasionnellement (1 à 2 jours) ;
- 2 : Assez souvent (3 à 4 jours) ;
- 3 : Fréquemment, tout le temps (5 à 7 jours).

Les items de l'échelle peuvent être regroupés en 4 sous-échelles distinctes, que sont : l'humeur dépressive, les affects positifs, le ralentissement psychomoteur et somatique et les relations interpersonnelles. Au total, 16 items sont formulés négativement (par exemple « Je me suis senti(e) seul(e) ») ; et 4 items positivement (par exemple « J'ai profité de la vie »). Les points de tous les items de l'échelle sont additionnés pour donner un score global compris entre 0 et 60 points (la sévérité de la symptomatologie dépressive étant proportionnelle au score).

L'échelle CES-D a été traduite en plusieurs langues (y compris en français) et validée dans diverses populations (Führer et Rouillon, 1989; Myers et Weissman, 1980; Weissman et al., 1977). Radloff a proposé un seuil supérieur ou égal à 16 points pour identifier une symptomatologie dépressive, et ce seuil a été retenu dans la majorité des études (Radloff, 1977). La version française de l'échelle CES-D (Annexe 1) a été validée par Führer et Rouillon en population générale, chez des patients souffrant ou non d'un EDM et montrait une sensibilité de 0,76 et une spécificité de 0,71 (Führer et Rouillon, 1989). Dans les travaux de validation de la version française, un seuil de 17 pour les hommes et de 23 pour les femmes a été proposé pour identifier une symptomatologie dépressive. Un seuil non sexe-spécifique de 19 a par la suite été proposé pour l'identification d'une symptomatologie dépressive à l'aide de la version française de l'échelle (Morin et al., 2011).

### **2.1.2 Données alimentaires**

#### **➤ Types d'outils de recueil des données alimentaires**

En épidémiologie nutritionnelle, les données alimentaires sont le plus souvent auto-déclarées. Plusieurs types d'enquêtes alimentaires ont donc été proposés pour la collecte de ces informations. Au niveau individuel, nous distinguons les enquêtes qui recueillent les données de consommations alimentaires habituelles de l'individu (histoire alimentaire et questionnaires de fréquence de consommations alimentaires) et celles qui s'intéressent à la consommation alimentaire sur des jours définis (enregistrements alimentaires et rappels de 24 heures) (Shim et al., 2014; Thompson et Byers, 1994; Willett, 2012).

En fonction du type d'outil de recueil, un certain nombre de biais a été identifié. Il s'agit principalement des biais :

- de mémorisation ;



- de prévarication (déclaration des consommations non concordantes avec la réalité, due à divers facteurs tels que l'âge, le sexe, le comportement alimentaire, la corpulence, le niveau socioéconomique, la désirabilité sociale ou autres facteurs psychosociaux) conscients ou inconscients ;
- liés à l'imprécision de la méthode (questionnaire de fréquence comportant des questions fermées par exemple) ;
- liés à l'erreur d'estimation des portions consommées ;
- liés aux imprécisions des tables de composition nutritionnelles des aliments.

Aucun type d'enquête n'est idéal et ces méthodes possèdent toutes des avantages et des inconvénients. Le choix du type d'enquête repose donc sur les objectifs de l'étude, les caractéristiques de la population d'étude et des moyens disponibles.

#### ▪ **Histoire alimentaire**

Ce type d'enquête consiste à rapporter l'alimentation habituelle de l'individu sur une période de temps variable, correspondant par exemple à une semaine ou quinzaine typique, une saison typique ou une période précise de la vie. Il nécessite des enquêteurs bien formés qui orientent les enquêtés à l'aide de questions neutres et précises. Toutefois, ces enquêtes sont rarement utilisées dans les études épidémiologiques car elles sont sujettes au biais de désirabilité et sont très coûteuses.

#### ▪ **Questionnaire de fréquence de consommation**

Ce questionnaire est utilisé pour évaluer l'alimentation habituelle du participant, 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. Etant donné que la variabilité des choix alimentaires est très vaste et ne peut pas être représentée de manière exhaustive dans le questionnaire, il est nécessaire de choisir des items à inclure dans ce dernier, en couvrant les aliments constitutifs de l'alimentation de la population étudiée. Il est généralement conseillé de ne pas proposer un questionnaire trop long, car la qualité des données recueillies décroît avec la longueur de ce dernier (Cade et al., 2002). Pour qu'un item alimentaire soit informatif, il doit :

- être fréquemment consommé par une part importante de la population ciblée ;
- contenir en quantité suffisante le nutriment ou l'aliment à étudier ;
- être consommé de manière variable par les individus, pour que le questionnaire soit discriminant.

La connaissance préalable des habitudes alimentaires de la population d'étude est donc importante pour un choix pertinent d'items à inclure dans la liste. Il s'agit de la méthode d'enquête alimentaire la plus simple d'utilisation, mais elle demande un travail de préparation en amont. Lorsque le temps et les moyens le permettent, la création d'un questionnaire spécifique aux besoins de l'étude est préférable ; sinon, un questionnaire déjà disponible peut être utilisé et réadapté en fonction des besoins de l'étude. Notons que le choix ou la création du questionnaire dépend de la population ciblée, ainsi que de l'objectif de l'étude qui peut être d'évaluer la consommation d'aliments, de groupes d'aliments ou de nutriments (Cade et al., 2002).

#### ▪ **Rappel de 24 heures**

Ce type d'enquête est généralement réalisé au cours d'un entretien (en face-à-face ou par téléphone) pendant lequel l'enquêteur demande à l'enquêté de décrire tous les aliments et boissons qu'il a consommé au cours des 24 heures précédentes. Il permet d'effectuer une évaluation précise des aliments ainsi que des quantités consommées la veille, mais il peut être sujet à des biais de mémoire ou de désirabilité. Afin d'obtenir des données de bonne qualité à partir de ce type de recueil, les enquêteurs doivent être bien formés afin d'aider l'enquêté à rapporter ses consommations avec un maximum de précision, tout en évitant d'influencer ses réponses.

#### ▪ **Enregistrement alimentaire**

Dans ce type d'enquête, il est demandé au participant de noter dans un carnet, toutes les consommations d'aliments et de boissons (y compris les horaires et les quantités consommées) pendant une période définie. Les données peuvent également être déclarées à l'aide d'outil informatique. L'enregistrement alimentaire était principalement élaboré pour une période de 7 jours, de sorte à tenir compte des variabilités intra-individuelles. En pratique, il est le plus souvent réalisé sur une période de 3 ou 4 jours consécutifs (comprenant au moins un jour de weekend), mais il peut être réalisé sur des jours non consécutifs, afin d'éviter une trop grande corrélation des données.

Concernant les quantités, les estimations les plus précises sont obtenues par pesée des aliments à l'aide d'une balance, mais cette méthode nécessite une grande coopération et investissement de la part de l'enquêté, et risque de renforcer l'apparition du biais de déclaration ou d'influencer l'alimentation de ce dernier durant la période d'enregistrement. D'autres méthodes alternatives couramment utilisées sont les mesures ménagères ou encore la présentation de photographies de portions (Figure 3). Ces méthodes présentent un moins fort biais cité ci-dessus que la méthode par pesée et sont très précises.



**Figure 3 : Exemple de photographie pour l'estimation des tailles de portions, Etude NutriNet-Santé**

Au cours de l'enregistrement, il est conseillé aux participants de noter leurs consommations au fur et à mesure dans la journée. Les données recueillies à l'aide des enregistrements alimentaires sont plus précises que celles des fréquences de consommations alimentaires et de rappels de 24 heures, mais l'administration et le traitement de ces données est plus lourd et fastidieux.

## 2.2 Evaluation des comportements alimentaires

En épidémiologie nutritionnelle analytique, deux types d'approches peuvent être abordés : l'étude de la consommation d'un aliment ou d'un nutriment spécifique, ou l'étude de l'alimentation dans sa globalité.

### 2.2.1 Investigation d'un aliment ou nutriment isolé

Cette approche permet d'examiner l'effet de divers aliments, groupes d'aliments ou nutriments, pour la confirmation ou la suggestion d'hypothèses mécanistiques concernant les liens entre l'alimentation et certaines pathologies. Cependant, elle présente des limites conceptuelles puisqu'il existe une synergie entre les nutriments apportés par un repas (Jacobs et al., 2009). En effet, plusieurs variétés d'aliments (chacune source de divers nutriments) peuvent être consommées au cours d'un même repas, entraînant une combinaison complexe d'apports en nutriments, et une interaction de ces derniers dans la matrice alimentaire. Certaines des synergies qui en découlent auront un effet favorable (augmentation de la biodisponibilité, de l'efficacité ou de l'utilisation du nutriment) ou un effet défavorable (compétition entre les nutriments, ou diminution de leur absorption). La mise en évidence de l'effet d'un nutriment ou aliment isolé est donc compliquée, compte tenu de l'effet de confusion que pourraient avoir les autres nutriments ou aliments ingérés. Par conséquent, l'étude de l'alimentation dans sa globalité paraît plus appropriée (Hu, 2002; Jacobs et Steffen, 2003; Jacques et Tucker, 2001; Moeller et al., 2007).

### 2.2.2 Approche globale de l'alimentation : typologies alimentaires

Deux principales méthodes ont été proposées pour évaluer l'alimentation dans sa globalité : les méthodes « *a priori* » et les méthodes « *a posteriori* », encore appelées méthodes théoriques ou empiriques (Hu, 2002; Moeller et al., 2007; Newby et Tucker, 2004; Waijers et al., 2007). Toutefois, il existe une troisième méthode qui combine les 2 autres (analyse hybride) et qui consiste à détecter les combinaisons alimentaires en fonction des nutriments et des biomarqueurs conformément à l'hypothèse de leur association avec des résultats cliniques. L'approche la plus couramment utilisée dans le domaine de l'analyse hybride des habitudes alimentaires est la régression à rang réduit, ou « *reduced rank regression* » (RRR) (Hoffmann et al., 2004; Kant, 2010; Ocke, 2013; Wirfalt et al., 2013).

#### ➤ Typologies « *a posteriori* »

Cette approche repose sur des techniques d'analyse statistique multidimensionnelle permettant de définir empiriquement des profils alimentaires ou « *patterns alimentaires* ». Les méthodes les plus couramment utilisées sont (Moeller et al., 2007; Newby et Tucker, 2004; Ocke, 2013; Waijers et al., 2007; Wirfalt et al., 2013) :

- l'analyse en composantes principales ;

- l'analyse factorielle au sens strict ;
- l'analyse en clusters ou partition.

Le principal inconvénient des typologies alimentaires « *a posteriori* » réside dans le fait que les profils alimentaires extraits sont spécifiques à la population étudiée et il est difficile de les reproduire dans un autre échantillon d'étude (Jacques et Tucker, 2001). Deux principaux types de profils alimentaires sont fréquemment mis en évidence à travers cette méthode :

- les profils alimentaires « sains » qui sont caractérisés par une forte consommation de fruits, légumes, poissons, huiles végétales (le plus souvent l'huile d'olive), produits céréaliers complets et produits laitiers faibles en matières grasses ;
- les profils alimentaires « malsains » encore appelés profils alimentaires de type « occidental » qui sont caractérisés par une forte consommation de produits alimentaires gras, sucrés ou salés et de viande rouges et transformées.

#### ➤ **Typologies « *a priori* »**

Elles ont pour objectif de construire des indices ou des scores d'évaluation de la qualité de l'alimentation. Ces scores ou indices sont généralement élaborés en fonction d'un régime alimentaire spécifique qui est connu pour être favorable à la santé (le régime méditerranéen ou le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) par exemple) ou sur la base des recommandations nutritionnelles pour la population (Arvaniti et Panagiotakos, 2008; Gil et al., 2015; Kourlaba et Panagiotakos, 2009; Moeller et al., 2007; Newby et Tucker, 2004; Waijers et al., 2007; Wirt et Collins, 2009). Leur construction repose sur des connaissances ou hypothèses scientifiques dans le domaine de la nutrition, ce qui leur confère leur caractère « *a priori* ». Les scores ou indices « *a priori* » qui ont été élaborés à ce jour sont subdivisés en 3 principaux groupes, en fonction de la nature des composantes incluses. Ainsi, certains sont basés uniquement sur les consommations d'aliments ou de groupes d'aliments, d'autres uniquement sur les apports recommandés en nutriments, alors que d'autres encore combinent les deux types de composantes. D'autres indicateurs, tels que la variété alimentaire ou encore l'activité physique sont également pris en compte dans certains scores ou indices.

La principale limite de la plupart des scores et indices définis « *a priori* » réside dans le choix des composantes (y compris des éléments qui définissent ces composantes) qui ne sont pas forcément pertinents d'un pays à un autre, ainsi que des portions recommandées par

composante (parfois différentes d'un pays à l'autre) (Kourlaba et Panagiotakos, 2009). Le système de cotation pourrait également constituer une limite s'il n'est pas adéquat, car il est directement lié au classement des individus.

#### ▪ Scores d'adéquation à des recommandations nutritionnelles

Compte tenu de l'expansion des maladies chroniques liées à l'alimentation (telles que l'obésité, les MCV, le diabète ou certains cancers) et dans le but de prévenir ces pathologies, des recommandations en matière de nutrition ont été proposées dans divers pays.

Ainsi, en 2001, la France s'est dotée d'une politique nutritionnelle de santé publique : le Programme National Nutrition Santé (PNNS), visant à améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population. Un certain nombre de recommandations nutritionnelles portant sur la consommation de fruits, de légumes, d'alcool ; et les apports en lipides, glucides, calcium, ainsi que sur l'activité physique a donc été proposé pour l'ensemble de la population (Herberg et al., 2008). Ces recommandations ont été complétées par les « apports nutritionnels conseillés » (ANC), établis par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), et qui sont régulièrement mis à jour (Martin, 2001). Afin de mesurer l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises, le PNNS Guideline Score (PNNS-GS) et le Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score (PANDiet) ont été élaborés (Estaquio et al., 2009; Verger et al., 2012). Le PNNS-GS inclut 13 composantes (dont 12 composantes alimentaires et une composante « activité physique ») correspondant aux différentes recommandations du PNNS, ainsi qu'un système de pénalité permettant de prendre en compte la surconsommation (Annexe 2) (Estaquio et al., 2009). Notons que les recommandations nutritionnelles du PNNS ont été révisées récemment (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017). Un nouveau score sera donc élaboré à cet effet, mais n'a pas été utilisé dans le présent travail.

Le PANDiet inclut quant à lui les nutriments pour lesquels une limite à atteindre ou à ne pas dépasser a été définie (Martin, 2001; Verger et al., 2012).

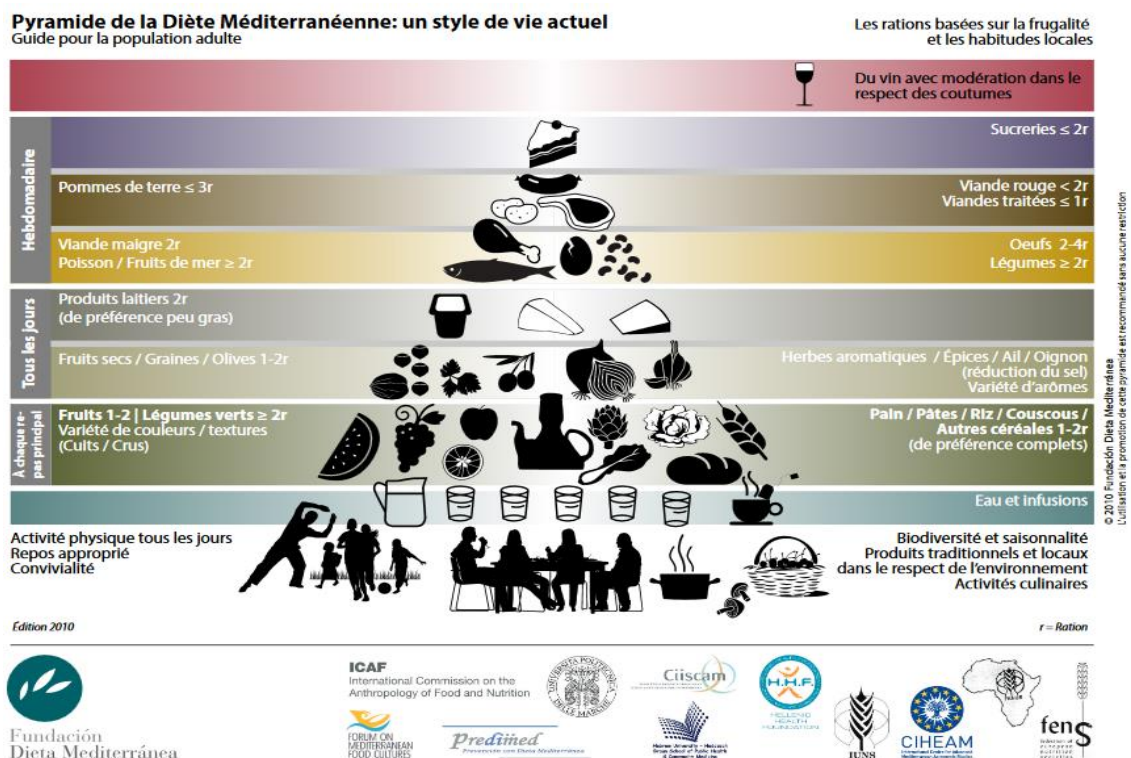
La plupart des autres scores et indices disponibles sont des dérivés des 3 principaux scores ci-après (Huijbregts et al., 1997; Kennedy et al., 1995; Patterson et al., 1994; WHO, 2003a):

- le Healthy Eating Index (HEI) qui mesure l'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines (*Kennedy et al., 1995*) ;
- le Diet Quality Index (DQI) (*Patterson et al., 1994*) ;

- le Healthy Diet Indicator (HDI) proposé par l'OMS (OMS, 2003 ; Huijbregts et al., 1997).

- **Scores d'adéquation à un régime alimentaire spécifique**

Parmi ces scores, les plus courants sont ceux qui mesurent l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne. L'alimentation méditerranéenne est caractérisée par une consommation élevée d'aliments d'origine végétale (céréales complètes, fruits, légumes, légumineuses, noix, et olives) ; des consommations modérées à élevées de poisson et de fruits de mer ; une consommation modérée d'œufs, de volaille et de produits laitiers ; une consommation faible à modérée de vin (pendant les repas) ; et une faible consommation de viande rouge et de produits transformés (Bach-Faig et al., 2011). L'huile d'olive constitue la principale source de matières grasses ajoutées. Les principes de l'alimentation méditerranéenne sont représentés sous forme d'une pyramide (Willett et al., 1995), comme le montre la figure 4.



**Figure 4 : Pyramide de l'alimentation méditerranéenne**

Le premier score d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne, le Mediterranean Diet Score (MDS) a été développé en 1995 par *Trichopoulou et al.* (Trichopoulou et al., 1995). Depuis, plusieurs autres scores ont été développés (Bamia et al., 2017; Buckland et al., 2010; Gerber,

2006; Hernández-Ruiz et al., 2018; Milà-Villaruel et al., 2011; Rumawas et al., 2009; Sánchez-Villegas et al., 2002; Sofi et al., 2014). Parmi ces scores, nous pouvons citer :

- le Mediterranean Dietary Pattern (MDP) (*Sanchez-Villegas et al., 2002*) ;
- le Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS) (*Rumawas et al., 2009*) ;
- le relative Mediterranean diet (rMED) (*Buckland et al., 2010*) ;
- le Literature-based adherence score to the Mediterranean diet : (MEDI-LITE) (*Sofi et al., 2014*);
- Le Mediterranean-Dietary Quality Index (Med-DQI) (*Gerber, 2006*).

Les autres scores sont ceux qui mesurent l'adéquation à certains régimes spécifiquement recommandés pour la prévention de certaines maladies chroniques (Fung et al., 2008; Millen et al., 2001; Moore et al., 2001; Morris et al., 2015; Quatromoni et al., 2002; Romaguera et al., 2012). Parmi ceux-ci, nous pouvons citer :

- le Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH), pour la diminution de la pression artérielle (*Fung et al., 2008*) ;
- le Framingham Nutritional Risk Score (FNRS), pour la diminution des risques cardiovasculaires (*Millen et al., 2001*) ;
- l'American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), qui est spécifique aux recommandations nutritionnelles proposées pour la prévention du cancer (*Romaguera et al., 2012*) ;
- le Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND diet score), pour la protection du cerveau et plus précisément pour la prévention des maladies neurodégénératives comme les démences et la maladie d'Alzheimer (*Morris et al., 2015*).

#### ▪ **Autres types de scores**

Il existe également certains scores ou indices nutritionnels qui ne font référence ni aux recommandations nutritionnelles, ni à un régime particulier, mais sont considérés comme étant des indicateurs de la qualité nutritionnelle globale de l'alimentation (Alkerwi, 2014). Parmi ces scores, nous pouvons citer le Dietary inflammatory index (DII) dans ses diverses



versions, qui permettent de mesurer le potentiel inflammatoire du régime alimentaire (Cavicchia et al., 2009; Julia et al., 2017; Shivappa et al., 2014; van Woudenberg et al., 2013). La version la plus utilisée dans la littérature est celle développée par *Shivappa et al.* en 2014, qui inclut 45 paramètres liés à des biomarqueurs inflammatoires (parmi lesquels des nutriments, des aliments spécifiques et des composés bioactifs) (Shivappa et al., 2014). Une version alternative de cet indice (l'Alternate Dietary inflammatory index (ADII)) a récemment été développée par des chercheurs de notre laboratoire (Julia et al., 2017). L'ADII est calculé sur la base de la version du DII développée par *Cavicchia et al.*, et suit la méthodologie établie par *van Woudenberg et al.* (Cavicchia et al., 2009; Julia et al., 2017; van Woudenberg et al., 2013). Il inclut 34 paramètres du DII et a été positivement associé à la protéine C-réactive (CRP) chez les participants plus jeunes de la cohorte SU.VI.MAX (Julia et al., 2017).

### **3 Facteurs nutritionnels en relation avec la dépression ou les symptômes dépressifs**

De nombreuses études ont mis en évidence l'influence des facteurs nutritionnels sur le risque de développer une dépression. D'un point de vue mécanistique, les données disponibles suggèrent que l'inflammation, le stress oxydatif, la plasticité cérébrale et l'axe intestin-cerveau (incluant le microbiote intestinal) seraient les voies biologiques impliquées dans les associations observées entre l'alimentation et la santé mentale (Jacka, 2017). Dans l'ensemble, la plupart des études ayant exploré les associations entre facteurs nutritionnels et dépression ou symptômes dépressifs ont porté sur l'effet d'un aliment ou nutriment isolé ou encore des profils alimentaires « *a posteriori* » ; et quelques études se sont intéressées à l'effet de l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou à des recommandations nutritionnelles sur la survenue de la dépression ou des symptômes dépressifs. De plus, compte tenu du fait que l'inflammation chronique (pouvant être influencée par l'alimentation) a été mise en évidence dans la physiopathologie de la dépression, quelques études ont examiné les associations entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de survenue d'une dépression ou de symptômes dépressifs.

## 3.1 Aliments et nutriments spécifiques

### 3.1.1 Aliments

Divers aliments considérés comme « favorables » à la santé et vecteurs de nombreux vitamines et minéraux ont été individuellement associés à la dépression. Dans une récente méta-analyse de 27 études (16 études transversales, 9 cohortes et 2 études cas-témoins), la consommation de fruits et de légumes était inversement associée au risque de dépression, de sorte que chaque augmentation de 100g de fruits et de légumes consommés était associée à une réduction du risque de développer une dépression de 3% (IC<sub>95%</sub>=1-5%) pour les fruits et 3% (IC<sub>95%</sub>=2-5%) pour les légumes (Saghafian et al., 2018). Une méta-analyse plus ancienne incluant 10 études avait également montré un effet bénéfique des fruits et légumes concernant le risque de dépression (Liu et al., 2016).

Concernant le poisson, il a été suggéré que les grands consommateurs avaient 17% (IC<sub>95%</sub>=7-26%) de moins de risque de développer une dépression, comparés aux consommateurs modérés (Li et al., 2015). L'huile de poisson, souvent utilisée dans les essais d'intervention testant l'efficacité des acides gras oméga-3 a également montré un effet bénéfique dans le traitement des troubles dépressifs majeurs (Grosso et al., 2016b; Mocking et al., 2016). À l'inverse, des études prospectives ont suggéré que la consommation de viande serait associée à une augmentation de 13% (IC<sub>95%</sub>=3-24%) du risque de dépression (Zhang et al., 2017).

Le thé, le café et la caféine ont également été associés à la dépression. Dans la méta-analyse de *Dong et al.*, la consommation de thé était inversement associée au risque de dépression, avec une diminution du risque de dépression de 37% (IC<sub>95%</sub>=29-45%) chez les participants consommant 3 tasses par jour, comparés aux non-consommateurs (Dong et al., 2015). Une autre méta-analyse a suggéré que de fortes consommations de café étaient associées à une réduction de 24% (IC<sub>95%</sub>=9-36%) du risque de dépression (Grosso et al., 2016a). Dans cette étude, l'association était à la limite de la significativité pour la consommation de thé (risque relatif=0,70 ; IC<sub>95%</sub>=0,48-1,01) et l'effet bénéfique de la caféine était observé uniquement dans les études prospectives (risque relatif=0,84 ; IC<sub>95%</sub>=0,75-0,93) (Grosso et al., 2016a).

### 3.1.2 Nutriments

De nombreux nutriments ont été étudiés en lien avec le risque de dépression, à savoir les acides gras oméga-3, les vitamines du groupe B, la vitamine D et des vitamines et minéraux antioxydants (Anglin et al., 2013; Du et al., 2016; Gilbody et al., 2007; Petridou et al., 2016; Tarleton et al., 2017).

#### ➤ Acides gras

Les données disponibles suggèrent qu'une insuffisance d'apports en acides gras oméga-3, notamment en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA) serait associée à un risque plus élevé de dépression (McNamara, 2016). De plus, de faibles niveaux en acides gras oméga-3 ont été observés chez des personnes présentant un trouble dépressif (Lin et al., 2010). Par ailleurs, les méta-analyses des essais cliniques portant sur les acides gras oméga-3 chez les patients souffrant de dépression ont amené à tirer des conclusions contradictoires. Certains auteurs ont rapporté qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 n'apportait pas de bénéfice significatif concernant les symptômes dépressifs (Appleton et al., 2015, 2016; Bloch et Hannestad, 2012), alors que d'autres ont observé des effets bénéfiques significatifs pour l'EPA (Hallahan et al., 2016; Martins, 2009; Mocking et al., 2016).

À l'inverse, des apports élevés en acides gras *trans* ont été associés à un risque plus élevé de dépression dans une étude menée dans une population espagnole (Sanchez-Villegas et al., 2011).

#### ➤ Vitamines du groupe B

Il a été suggéré que de faibles taux sériques de folates et de vitamine B12 augmenteraient le risque de survenue d'une dépression (Bender et al., 2017; Gilbody et al., 2007). Les données existantes suggèrent que les mécanismes sous-jacents seraient liés à l'homocystéinémie. En effet, un déficit ou une insuffisance d'apport en ces vitamines limiterait la conversion de l'homocystéine en méthionine, alors que l'hyperhomocystéinémie a été associée à un risque plus élevé de dépression. Par ailleurs, la supplémentation en folates et en vitamine B12 contribuerait à diminuer la concentration en homocystéine (Clarke, 2000). Dans l'ensemble, le lien entre la supplémentation en folates et en vitamine B12 a rarement été évalué dans des essais randomisés, et les données disponibles sont peu concluantes (Schefft et al., 2017). Toutefois, une méta-analyse de 11 essais randomisés contrôlés contre placebo a suggéré que la supplémentation en folates et en vitamine B12 sur une courte durée ne contribuerait pas à

améliorer les symptômes dépressifs chez les adultes atteints de dépression majeure et traités avec des antidépresseurs, mais qu'une consommation plus prolongée pourrait réduire le risque de rechute (Almeida et al., 2015).

#### ➤ **Autres vitamines et minéraux**

De faibles niveaux de vitamine D ont été associés à un risque plus élevé de dépression dans une méta-analyse majoritairement basée sur des études transversales (Anglin et al., 2013). Concernant l'effet de la supplémentation, les essais randomisés sont peu nombreux et hétérogènes (doses de vitamine D et durée d'intervention variables) et les résultats ne sont pas toujours cohérents (Gowda et al., 2015; Shaffer et al., 2014; Spedding, 2014; Vellekkatt et Menon, 2018).

Les données disponibles suggèrent également une association positive entre le déficit en zinc ou en magnésium et le risque de dépression, ainsi qu'un effet bénéfique de la supplémentation en ces minéraux concernant le risque de dépression. Il existe moins de données concernant la relation entre le déficit en sélénium et la dépression, et les études ont été peu concluantes (Swardfager et al., 2013; Wang et al., 2018). Dans deux récentes méta-analyses, comparés aux apports alimentaires plus faibles en zinc, en fer et en magnésium les apports plus élevés ont été respectivement associés à des réductions de 33% (IC<sub>95%</sub>=34-42%), 43% (IC<sub>95%</sub>=5-66%) et 19% (IC<sub>95%</sub>=8-30%) du risque de dépression (Li et al., 2017c, 2017a).

#### ➤ **Fibres et polyphénols**

Un effet bénéfique des fibres alimentaires (fortement impliquées dans le profil du microbiote intestinal) (Gangwisch et al., 2015; Gopinath et al., 2016; Miki et al., 2015) et de certains polyphénols (Godos et al., 2018; Pathak et al., 2013; Sureda et Tejada, 2015) a également été suggéré dans quelques études, concernant le risque de dépression.

## **3.2 Alimentation globale**

### **3.2.1 Typologies « *a posteriori* »**

De nombreuses études transversales et prospectives ont rapporté des associations entre des profils alimentaires et la dépression ou les symptômes dépressifs (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). Dans la première revue systématique qui a été publiée (incluant à la fois des études qui ont évalué la qualité du régime

alimentaire à l'aide de méthodes « *a posteriori* », des scores « *a priori* » et certains types d'aliments), les auteurs ont indiqué que les données disponibles étaient contradictoires, ne permettant pas de conclure quant à l'existence d'une association entre les profils alimentaires « sains » ou de type « occidental » et la survenue d'une dépression (Quirk et al., 2013).

Par la suite, d'autres méta-analyses et revues systématiques ont été effectuées, suggérant que les profils alimentaires « sains » (caractérisés par une consommation élevée de fruits, légumes, produits céréaliers complets, poisson, volailles, huile d'olive, et produits laitiers faibles en matières grasses) sont associés à une diminution du risque de dépression ; tandis que les profils alimentaires « malsains » ou de type « occidental » (caractérisés par une consommation élevée de viande rouge ou transformée, produits céréaliers raffinés, produits gras et sucrés) sont associés à une augmentation du risque de dépression (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Rahe et al., 2014). Dans la méta-analyse de *Li et al.* publiée en 2017 et incluant 11 études prospectives, 6 études transversales et 4 études cas-témoins, les profils alimentaires « sains » ont été associés à une diminution du risque de dépression de 36% (IC<sub>95%</sub>=28-43%), alors que les profils alimentaires de type « occidental » ont été associés à une augmentation du risque de dépression de 18% (IC<sub>95%</sub>=5-34%) (Li et al., 2017b). Si l'effet protecteur des régimes alimentaires « sains » concernant la dépression ou les symptômes dépressifs a été retrouvé dans les 4 méta-analyses et revues systématiques disponibles (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Rahe et al., 2014), les résultats concernant les profils alimentaires « malsains » ou de type « occidental » sont moins cohérents.

### **3.2.2 Scores nutritionnels « *a priori* »**

Dans la littérature existante, la plupart des études qui ont investigué les associations entre des scores nutritionnels « *a priori* » et la dépression se sont beaucoup plus intéressées au régime méditerranéen et aux diverses versions de l'HEI.

Concernant les études portant sur le régime méditerranéen (Tableau 2), nous pouvons citer la méta-analyse de *Psaltopoulou et al.* publiée en 2013, et qui a inclus sept études transversales, une étude cas-témoins et une étude de cohorte (Psaltopoulou et al., 2013). Dans cette étude, les auteurs ont observé une association dose-réponse entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de développer une dépression, avec une réduction du risque de

23% (IC<sub>95%</sub>=5-38%) et 32% (IC<sub>95%</sub>=14-46%), respectivement pour une adéquation modérée et élevée, comparées à une faible adéquation (Psaltopoulou et al., 2013).

Ultérieurement à cette méta-analyse, un essai randomisé incluant deux groupes d'intervention (régime méditerranéen complété de noix ou d'huile d'olive extra vierge) et un groupe témoin (régime pauvre en matières grasses) a montré un effet non significatif du régime méditerranéen sur l'incidence de la dépression, après un suivi médian de 5,4 ans (Sanchez-Villegas et al., 2013). Cependant, lorsque l'analyse a été restreinte aux participants atteints de diabète de type 2, le groupe d'intervention ayant reçu des noix en plus du régime méditerranéen présentait un risque de dépression plus faible que le groupe témoin (Sanchez-Villegas et al., 2013).

Outre cet essai randomisé, 2 études transversales (Masana et al., 2018; Veronese et al., 2016) et 4 études prospectives (Fresán et al., 2018; Lai et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015a; Skarupski et al., 2013), dont l'une était restreinte aux femmes (Lai et al., 2017) et une autre aux personnes âgées de 65 ans ou plus (Skarupski et al., 2013) ont également été effectuées, et ont toutes observé un effet bénéfique de l'adéquation au régime méditerranéen. De plus, une récente méta-analyse portant sur le lien entre la qualité du régime alimentaire et le risque de dépression a également rapporté un effet bénéfique de l'adéquation au régime méditerranéen (rapports de cotes, RC=0,75 ; IC<sub>95%</sub>=0,67-0,84) (Molendijk et al., 2018).

Quant aux recommandations nutritionnelles américaines, elles ont majoritairement été étudiées dans des études transversales. Dans une récente méta-analyse portant sur le lien entre l'Alternate Healthy Eating Index (AHEI) ainsi que sa version révisée de 2010 (AHEI-2010) et le risque de dépression (8 études incluses dont 2 prospectives), les auteurs ont rapporté un effet bénéfique de l'adéquation aux recommandations nutritionnelles lorsque les deux indices étaient pris en compte (RC=0,70 ; IC<sub>95%</sub>=0,57-0,87) mais cette association n'était significative que pour l'AHEI-2010, lorsqu'elles étaient considérées séparément (RC=0,69 ; IC<sub>95%</sub>=0,56-0,89) (Wu et al., 2018). Une étude transversale a également rapporté une association inverse et significative entre le Healthy Eating Index-2005 (HEI-2005) et les symptômes dépressifs (Loprinzi et Mahoney, 2014).

D'autres scores d'adéquation à des recommandations nutritionnelles ont également été étudiés en relation avec la dépression : le PNNS-GS, l'Australian Recommended Food Score (ARFS) et un score qui mesure l'adéquation aux recommandations de la pyramide alimentaire irlandaise (Collin et al., 2016a; Lai et al., 2016, 2017; Meegan et al., 2017). Parmi ces scores,

seul celui qui mesure l'adéquation aux recommandations de la pyramide alimentaire irlandaise n'était pas significativement associé à la dépression (Meegan et al., 2017). Le tableau suivant résume les études qui ont examiné les associations entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne d'une part et aux recommandations nutritionnelles d'autre part avec le risque de dépression.

**Tableau 2 : Etudes portant sur le lien entre l'adéquation à des recommandations nutritionnelles et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs**

Etude	Type d'étude	Population	Age	Nombre de cas	Evaluation de la dépression	Variable d'exposition	Association avec le critère de jugement
<b>Adéquation à l'alimentation méditerranéenne</b>							
<b>Masana et al. (2018)</b>	Etude transversale	MEDiterranean Islands Study (MEDIS) N=2 687	Age moyen (écart type) =74,2 (7,3) ans	496	Geriatric Depression Scale (GDS)	the Mediterranean diet (MedDiet)	RC=0,65 ; IC <sub>95%</sub> =0,50-0,85
<b>Fresán et al. (2018)</b>	Etude prospective	Seguimiento University of Navarra (SUN) N=15 980		666	Diagnostic de dépression rapporté	Mediterranean diet score (MDS)	HR <sub>quartile 4 vs quartile 1</sub> =0,75 ; IC <sub>95%</sub> =0,61-0,94
<b>Veronese et al. (2016)</b>	Etude transversale	Osteoarthritis Initiative (OAI) database N=4 470	45-79 ans		CES-D à 20 items	adherence to the Mediterranean diet (aMED)	Association significative inverse : Paramètre estimé à partir des modèles de régression linéaire=-0,05 ; IC <sub>95%</sub> =-0,09, -0,01
<b>Lai et al. (2016)</b>	Etude prospective	Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH) N=9 280 ♀	45-50 ans		CES-D à 10 items	Mediterranean dietary pattern (MDP)	Association significative inverse : Paramètre estimé à partir des modèles mixte pour le quintile 5 comparé au quintile 1=-0,48 ; IC <sub>95%</sub> =-0,74, -0,21
<b>Sánchez-Villegas et al. (2015)</b>	Etude prospective	Seguimiento University of Navarra (SUN) N=15 093	50-55 ans	1 051	Diagnostic de dépression rapporté ou utilisation d'antidépresseurs	Mediterranean diet score (MDS) index	MDS à l'inclusion : HR <sub>quintile 5 vs quintile 1</sub> =0,70 ; IC <sub>95%</sub> =0,58-0,85 MDS mesures répétées : HR <sub>quintile 5 vs quintile 1</sub> =0,84 ; IC <sub>95%</sub> =0,69-1,02



<b>Skarupski et al. (2013)</b>	Etude prospective	Chicago Health and Aging Project (CHAP) N=3 502	65 ans ou plus	471/256/260	CES-D à 10 items (4 évaluations ; exclusion des cas lors de la 1 <sup>ère</sup> évaluation)	Mediterranean diet score (MedDietScore)	Association significative inverse : Paramètre estimé à partir des modèles de régression de poisson=-0,002 (erreur type=0,001)
<b>Sánchez-Villegas et al. (2013)</b>	Essai randomisé	PREDIMED N=3 923	♂ 55-80 ans ♀ 60-80 ans	224	Diagnostic de dépression rapporté ou utilisation habituelle d'antidépresseurs	<i>Groupe contrôle :</i> Régime alimentaire faible en matière grasse  <i>Groupes d'intervention :</i> 1-Régime méditerranéen (MD) + noix  2-MD + huile d'olive	Association significative pour le groupe MD + noix, lorsque les analyses sont restreintes aux diabétiques de type 2 : HR=0,59 ; IC <sub>95%</sub> =0,36-0,98
<b>Psaltopoulou et al. (2013)</b>	Méta-analyse	-1 étude cas-témoins -1 étude prospective -7 études transversales  → Articles publiés jusqu'en octobre 2012					Forte adéquation à l'alimentation méditerranéenne : Estimation de l'effet=0,68 ; IC <sub>95%</sub> =0,54-0,86  Adéquation modérée à l'alimentation méditerranéenne : Estimation de l'effet=0,77 ; IC <sub>95%</sub> =0,62-0,95
<b>Adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines</b>							
<b>Wu et al. (2018)</b>	Méta-analyse	8 études (dont 2 études prospectives) → Articles publiés jusqu'en décembre 2016				Alternative Healthy Eating Index (AHEI) et AHEI-2010	AHEI et AHEI-2010 ensemble : RC=0,70 ; IC <sub>95%</sub> =0,57-0,87  AHEI-2010 seul : RC=0,69 ; IC <sub>95%</sub> =0,56-0,89  AHEI seul : RC=0,60 ; IC <sub>95%</sub> =0,530-1,17

<b>Loprinzi et al. (2014)</b>	Etude transversale	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) → Civils américains non institutionnalisés.  N=2 574	20-85 ans	134	Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)	Healthy Eating Index (HEI)-2005	RC (seuil 60 <sup>ième</sup> percentile)=0,51 ; IC <sub>95%</sub> =0,27-0,93
<b>Adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises</b>							
<b>Collin et al. (2016)</b>	Etude prospective	SU.VI.MAX  N=3 328	♂ 45-60 ans ♀ 35-60 ans	335 (récurrence)	CES-D à 20 items	Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (PNNS-GS) et version modifiée (mPNNS-GS)	PNNS-GS : RC =0,86 ; IC <sub>95%</sub> =0,80-0,92  mPNNS-GS : RC=0,87 ; IC <sub>95%</sub> =0,80-0,94
<b>Adéquation à d'autres recommandations nutritionnelles</b>							
<b>Lai et al. (2017)</b>	Etude prospective	Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH)  N=7 877 ♀	45-50 ans		CES-D à 10 items	Australian Recommended Food Score (ARFS)	Chez les femmes qui ont maintenu un score modéré ou élevé sur 6 ans RC <sub>tertile3 vs. tertile1</sub> =0,86 ; IC <sub>95%</sub> =0,77-0,96  RC <sub>tertile2 vs. tertile1</sub> =0,94 ; IC <sub>95%</sub> =0,80-0,99
<b>Meegan et al. (2017)</b>	Etude transversale	Mitchelstown cohort  N=2 047	50-69 ans	330	CES-D à 20 items	Adéquation aux recommandations de la pyramide alimentaire irlandaise	Association non significative
<b>Lai et al. (2016)</b>	Etude prospective	Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH)  N=11 046 ♀	45-50 ans		CES-D à 10 items	ARFS	Association significative inverse : Paramètre estimé à partir des modèles mixte pour le quintile 5 comparé au quintile 1=-0,84 ; IC <sub>95%</sub> =-1,10, -0,59

### 3.2.3 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire

Les études qui se sont intéressées à ce sujet ont majoritairement évalué le potentiel inflammatoire du régime alimentaire à l'aide du DII développé par *Shivappa et al.* (Akbaraly et al., 2016; Bergmans et Malecki, 2017; Jorgensen et al., 2018; Phillips et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Wirth et al., 2017). Les autres études ont utilisé une régression à rang réduit, incluant des marqueurs inflammatoires (Lucas et al., 2014; Vermeulen et al., 2018). Parmi les études prospectives disponibles (Akbaraly et al., 2016; Lucas et al., 2014; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Vermeulen et al., 2018), l'une a été effectuée dans un échantillon de taille relativement faible de personnes âgées (Vermeulen et al., 2018) et deux autres ont été restreintes aux femmes (Lucas et al., 2014; Shivappa et al., 2016). À l'exception de l'étude menée par *Vermeulen et al.*, toutes les études disponibles à ce jour suggèrent que des scores plus élevés de l'indice DII (reflétant le caractère « pro-inflammatoire » de l'alimentation) ou les profils alimentaires « pro-inflammatoires » sont associés à un risque plus élevé de dépression (Akbaraly et al., 2016; Bergmans et Malecki, 2017; Jorgensen et al., 2018; Lucas et al., 2014; Phillips et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Wirth et al., 2017) (Tableau 3). Dans la méta-analyse de *Molendijk et al.*, de plus faibles valeurs de l'indice DII, comparées aux valeurs plus élevées ont été associées à un risque plus faible de dépression (RC=0,81 ; IC 95%=0,71-0,92) (Molendijk et al., 2018).

**Tableau 3 : Etudes portant sur le lien entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs**

Etude	Type d'étude	Population	Age	Nombre de cas	Evaluation de la dépression	Variable d'exposition	Association avec le critère de jugement
<b>Shivappa et al. (2018)</b>	Etude prospective	Osteoarthritis Initiative (OAI) database N=3 648	Age moyen=60,6 ans	837	CES-D à 20 items	Dietary Inflammatory Index (DII)	HR <sub>quartile 4 vs. quartile 1</sub> =1,24 ; IC <sub>95%</sub> =1,01-1,53
<b>Vermeulen et al. (2018)</b>	Etude prospective	Invecchiare in Chianti, aging in the Chianti area (InCHIANTI) N=827	65 ans ou plus		CES-D à 20 items	Régression à rang réduit (RRR)	Profil alimentaire I : Association non significative Profil alimentaire II : RC <sub>quartile 4 vs. quartile 1</sub> =0,56 ; IC <sub>95%</sub> =0,40-0,94
<b>Phillips et al. (2017)</b>	Etude transversale	Mitchelstown cohort N=2 047	50-69 ans		CES-D à 20 items	DII ajusté sur l'énergie (EDII)	RC=1,70 ; IC <sub>95%</sub> =1,23-2,35
<b>Bergmans et al. (2017)</b>	Etude prospective	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2007–2012) N=11 592	20 ans ou plus	940	Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	DII	RC <sub>quintile 5 vs. quintile 1</sub> =2,26 ; IC <sub>95%</sub> =1,60-3,20

<b>Wirth et al. (2017)</b>	Etude transversale	U.S. National Health and Nutrition Examination Survey				Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	DII	RC <sub>quartile 4 vs. quartile 1</sub> =1,30 ; IC <sub>95%</sub> =1,00-1,68
<b>Shivappa et al. (2016)</b>	Etude prospective	Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH) N=6 438 ♀	Age moyen (écart type)=52 (1,4) ans	1 156		CES-D à 10 items	DII	Risque Relatif <sub>quartile 1 vs. quartile 4</sub> =0,81 ; IC <sub>95%</sub> =0,69-0,96
<b>Akbaraly et al. (2016)</b>	Etude prospective	Whitehall II N=6 438	35-55 ans	265		CES-D à 20 items et utilisation d'antidépresseurs (récurrence)	DII	Association non significative chez les hommes Chez les femmes : RC=1,66 ; IC <sub>95%</sub> =1,30-2,12
<b>Sánchez-Villegas et al. (2015)</b>	Etude prospective	Seguimiento University of Navarra (SUN) Project N=15 093		1 051		Diagnostic de dépression rapporté et/ou utilisation d'antidépresseurs	DII	HR <sub>DII quintile 5 vs. quintile 1</sub> =1,47 ; IC <sub>95%</sub> =1,17-1,85 HR <sub>DII quintile 4 vs. quintile 1</sub> =1,37 ; IC <sub>95%</sub> =1,11-1,69
<b>Lucas et al. (2014)</b>	Etude prospective	Nurses' Health Study N=43 685 ♀	50-77	Diagnostic + Antidépresseur : 2 594 Diagnostic ou Antidépresseur : 6 446		Diagnostic de dépression rapporté et/ou utilisation d'antidépresseurs	RRR	Diagnostic + Antidépresseur : Risque Relatif <sub>DII quintile 5 vs. quintile 1</sub> =1,41 ; IC <sub>95%</sub> =1,22-1,63 Diagnostic ou Antidépresseur : Risque Relatif <sub>DII quintile 5 vs. quintile 1</sub> =1,29 ; IC <sub>95%</sub> =1,18-1,41

## **4 Modes de vie « sains » combinés et risque de dépression ou symptômes dépressifs**

La dépression étant considérée comme un enjeu de santé publique, la réduction de sa prévalence au travers d'une stratégie de prévention primaire est donc essentielle, tout comme la plupart des maladies chroniques (Sarris et al., 2015; WHO, 2004). A partir des nombreuses études menées, il a été suggéré que des indicateurs de mode de vie individuels tels que la qualité du régime alimentaire, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la pratique d'une activité physique régulière sont autant de facteurs associés au risque de développer une dépression (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013; Sarris et al., 2014). Toutefois, certains comportements « à risque » sont concomitants et des effets synergiques sont possibles. L'étude combinée des indicateurs de mode de vie en relation avec la dépression semble donc être plus intéressante que l'étude des indicateurs individuels. Ainsi, quelques travaux (Almeida et al., 2013; Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010; Loprinzi et Mahoney, 2014; Saneei et al., 2016a; Vermeulen-Smit et al., 2015), majoritairement présentant un schéma transversal (Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010; Loprinzi et Mahoney, 2014; Saneei et al., 2016a; Vermeulen-Smit et al., 2015), ont étudié les associations entre des indicateurs de mode de vie « sain » et la dépression (Tableau 4). Malgré les différences méthodologiques (populations et indicateurs de mode de vie pris en compte), elles ont montré de manière cohérente un effet bénéfique des indicateurs de mode de vie combinés.

**Tableau 4 : Etudes portant sur le lien entre des modes de vie « sains » combinés et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs**

Étude	Type d'étude	Population	Age	Nombre de cas	Evaluation de la dépression	Indicateurs de mode de vie considérés	Association avec le critère de jugement
<b>Saneei et al. (2016)</b>	Etude transversale	Epidemiology of Psychological-Alimentary Health and Nutrition (SEPAHAN) N=3 363	Age moyen (écart type) =36,3 (7,9) ans	511	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Qualité du régime alimentaire (AHEI-2010), pratique d'une activité physique, IMC, usage du tabac et détresse psychologique [General Health Questionnaire (GHQ)]	RC <sub>2</sub> vs.0 comportements « sains »=0,21 ; IC <sub>95%</sub> =0,07-0,58 RC <sub>3</sub> vs.0 comportements « sains »=0,09 ; IC <sub>95%</sub> =0,03-0,26 RC <sub>4</sub> vs.0 comportements « sains »=0,06 ; IC <sub>95%</sub> =0,02-0,17 RC <sub>5</sub> vs.0 comportements « sains »=0,04 ; IC <sub>95%</sub> =0,01-0,15
<b>Vermeulen-Smit et al. (2015)</b>	Etude transversale	Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS-2) N=5 303	21-67 ans		Composite International Diagnostic Interview 3.0	Qualité du régime alimentaire (fréquence de consommation de certains groupes d'aliments), pratique d'une activité physique, consommation d'alcool et usage du tabac	<i>Identification de 4 clusters de comportements relatifs au mode de vie</i>  *Non-fumeurs, buveurs modérés, régime alimentaire « sain » et individus physiquement actifs : Catégorie de référence  *Fumeurs, buveurs modérés, régime alimentaire « malsain » et individus physiquement inactifs : RC=2,52 ; IC <sub>95%</sub> =1,55-4,12  *Fumeurs, gros buveurs occasionnels, régime alimentaire « malsain » et individus physiquement actifs : RC=2,53 ; IC <sub>95%</sub> =1,24-5,20  *Fumeurs, gros buveurs fréquents, actifs, faibles consommation de fruits individus physiquement actifs : RC=2,43 ; IC <sub>95%</sub> =1,25-4,71

<b>Loprinzi et al. (2014)</b>	Etude transversale	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) N=2 574	20-85 ans	134	Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)	Qualité du régime alimentaire (HEI-2005), pratique d'une activité physique, usage du tabac	RC <sub>2</sub> vs.0 comportements « sains »=0,33 ; IC <sub>95%</sub> =0,18-0,60 RC <sub>3</sub> vs.0 comportements « sains »=0,18 ; IC <sub>95%</sub> =0,05-0,63
<b>Buttery et al. (2014)</b>	Etude transversale	German Health Update (GEDA) 2009 and 2010 telephone surveys N=39 001	18 ans ou plus	2535	Diagnostic de dépression auto-rapporté	Qualité du régime alimentaire (consommation de fruits et légume), pratique d'une activité physique, IMC, consommation d'alcool et usage du tabac	Association non significative chez les hommes Chez les femmes → RC <sub>4</sub> vs.0-1 comportements « sains »=0,76 ; IC <sub>95%</sub> =0,61-0,95
<b>Almeida et al. (2013)</b>	Etude prospective	Health In Men Study (HIMS) N=4 636 ♂	65-83 ans	229	Geriatric Depression Scale-15	IMC, pratique d'une activité physique, consommation d'alcool et usage du tabac	Probabilité de survenue de la dépression *Individus présentant un sous-poids ou un excès de poids, physiquement inactifs, buveurs et fumeurs : 12% ; IC <sub>95%</sub> =7%, 17,1% *Individus présentant des comportements « sains » pour les 4 indicateurs : 1,6% ; IC <sub>95%</sub> =0,6%, 2,5%
<b>Harrington et al. (2009)</b>	Etude transversale	Survey of Lifestyle Attitudes and Nutrition (SLAN) N=10 364	18 ans ou plus		Composite international diagnostic interview-short form) (CIDI-SF)	Qualité du régime alimentaire (consommation de fruits et légume), pratique d'une activité physique, consommation d'alcool et usage du tabac	Probabilité de ne pas avoir des troubles dépressifs RC <sub>4</sub> vs.0 comportements « sains »=4,4 ; IC <sub>95%</sub> =2,34-8,22 RC <sub>3</sub> vs.0 comportements « sains »=3,6 ; IC <sub>95%</sub> =1,98-6,40 RC <sub>2</sub> vs.0 comportements « sains »=3,2 ; IC <sub>95%</sub> =1,75-5,69 RC <sub>1</sub> vs.0 comportement « sain »=2,0 ; IC <sub>95%</sub> =1,12-3,77



## OBJECTIFS

---

Il est de nos jours admis que divers facteurs de mode de vie « sain » permettent de préserver un bon état de santé mentale. De nombreux travaux ont en effet investigué le lien entre les facteurs nutritionnels et la dépression ou la symptomatologie dépressive, mais la plupart de ces travaux ont porté sur l'effet d'un nutriment ou d'un aliment isolé, ou encore des typologies « *a posteriori* » qui permettent de définir des profils alimentaires, alors que ces deux approches présentent des limites. Dans l'ensemble, les conclusions sont en faveur d'un effet bénéfique d'une alimentation de bonne qualité nutritionnelle (riche en produits d'origine végétale et produits de la mer) concernant le risque de dépression ou de symptômes dépressifs (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). Néanmoins, peu d'études se sont intéressées aux scores ou indices « *a priori* » qui permettent pour la plupart de mesurer l'adéquation à des recommandations nutritionnelles ou à un régime particulier qui est connu pour être bon pour la santé.

Ainsi, l'objectif général de ce travail de thèse était d'étudier le lien entre la qualité globale du régime alimentaire évaluée à l'aide de divers scores et indices nutritionnels « *a priori* » et le risque de développer une dépression (plus précisément une symptomatologie dépressive), à partir de données issues des cohortes « Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants » (SU.VI.MAX) et NutriNet-Santé. Ce travail s'articule autour de trois objectifs spécifiques (Figure 5) portant sur :

- l'étude du lien entre l'adéquation au régime méditerranéen et à des recommandations nutritionnelles et le risque de symptômes dépressifs incidents ;
- l'étude du lien entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs incidents ;
- l'étude du lien entre des indicateurs de mode de vie « sain » combinés et le risque de symptômes dépressifs incidents.

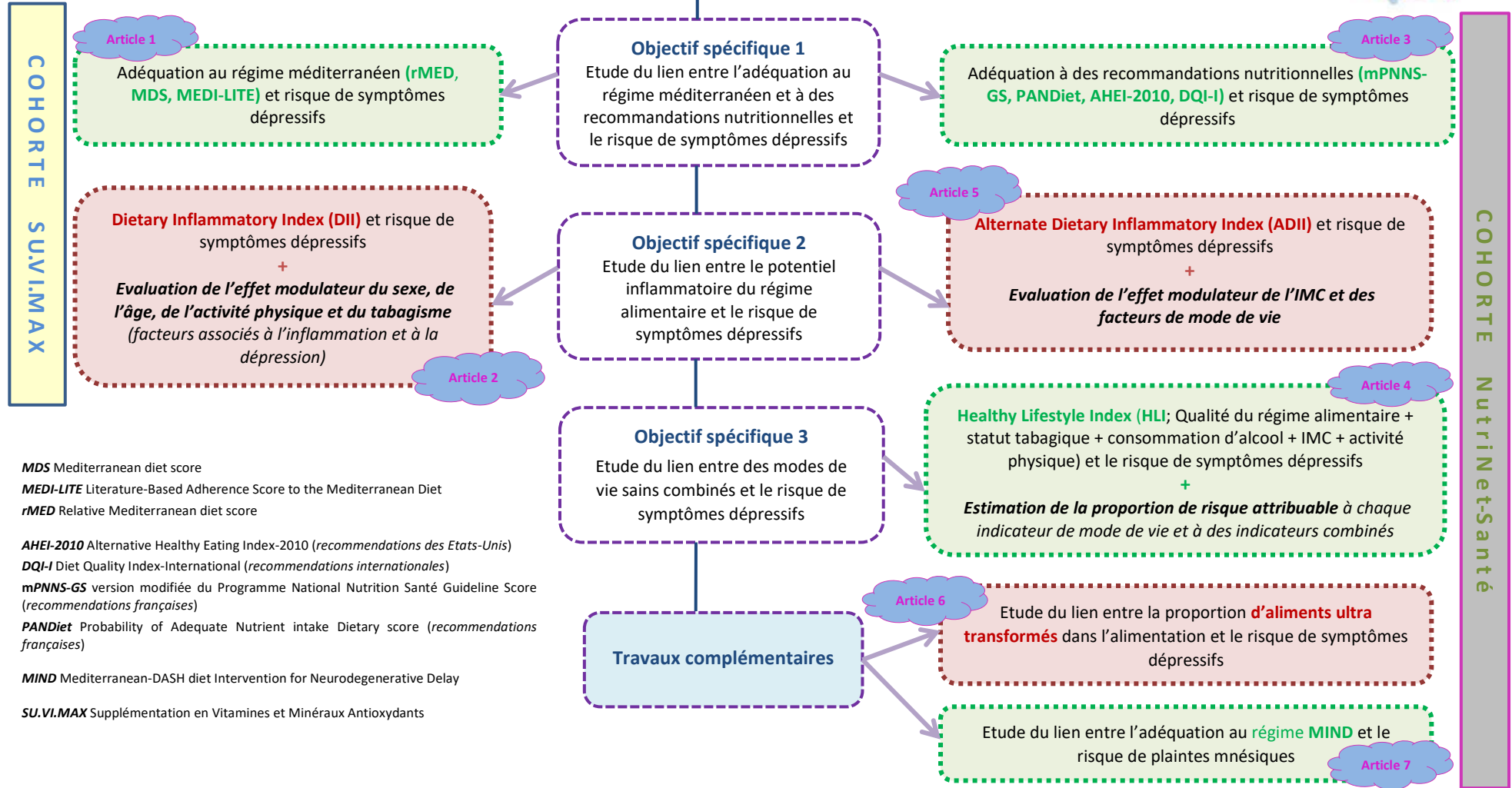


Figure 5 : Synthèse des objectifs de ce travail de thèse

# MATERIELS ET METHODES

---

## 1 Populations et données disponibles

### 1.1 L'étude SU.VI.MAX

#### 1.1.1 Contexte et objectifs de l'essai

L'étude SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) était initialement un essai d'intervention primaire randomisé en double aveugle contre placebo, mis en place en 1994, pour une période de suivi de 8 ans (Hercberg et al., 1998, 2004). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une supplémentation quotidienne (à dose nutritionnelle) en vitamines et minéraux antioxydants (6 mg de bêta-carotène, 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 100 µg de sélénium et 20 mg de zinc) sur l'incidence des cancers, des cardiopathies ischémiques et sur la mortalité. Les participants sélectionnés ont été randomisés en deux groupes (groupe d'intervention et groupe placebo) à l'aide d'un tirage au sort stratifié sur le sexe, la classe d'âge, le statut tabagique et le lieu de résidence.

Au-delà des données spécifiques à l'essai d'intervention, l'étude SU.VI.MAX a permis de constituer une banque de données importante sur les consommations alimentaires et l'état de santé des participants, utilisée pour effectuer des études portant sur les relations nutrition-santé (Assmann et al., 2016; Collin et al., 2016b; Julia et al., 2015a, 2015b; Kesse-Guyot et al., 2011b, 2012, 2016). Ces données ont en effet été utilisées dans le cadre de certains travaux présentés dans cette thèse.

L'étude SU.VI.MAX a été conduite en accord avec les recommandations de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de l'hôpital Paris-Cochin (CCPPRB n°706) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n°334641). Tous les participants ont fourni un consentement écrit. L'essai SU.VI.MAX a été enregistré dans ClinicalTrials.gov (NCT00272428).

### **1.1.2 Population**

Les participants ont été recrutés entre octobre 1994 et juin 1995 à partir d'un panel de 80 000 volontaires constitué au niveau national, grâce à une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale). Parmi les 21 481 volontaires qui ont renvoyé les questionnaires d'informations et les formulaires de consentement suffisamment complets pour être évalués, 12 741 (7713 femmes et 5028 hommes) ont été inclus dans l'étude. Les critères d'éligibilité pour l'étude étaient les suivants (Hercberg et al., 1998, 2004) :

- être âgé de 35-60 ans pour les femmes et 45-60 ans pour les hommes ;
- déclarer être exempt de toute pathologie sévère susceptible de limiter la durée de participation à l'essai ;
- ne prendre aucun supplément contenant les antioxydants étudiés lors de l'essai ;
- ne manifester aucune inquiétude ou réticence à se conformer aux contraintes du protocole, en particulier à recevoir un placebo ;
- n'exprimer aucune motivation ambiguë, ni aucun comportement obsessionnel concernant l'alimentation et la santé (comportement exceptionnellement sain par exemple).

Tous les participants ont reçu la recommandation de ne consommer aucun des nutriments étudiés, sous forme médicamenteuse ou de supplément tout au long du suivi. L'inclusion de femmes relativement jeunes (35-44 ans) était justifiée par l'incidence précoce des cancers du sein et de l'utérus. De plus, en raison de la plus faible incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques chez les femmes, l'échantillon final comportait plus de femmes que d'hommes.

### **1.1.3 Collecte et traitement des données**

A l'inclusion, et régulièrement au cours du suivi, différents questionnaires ont été remplis par les participants inclus dans l'étude. Les participants étaient en effet invités à transmettre des informations sur leur état de santé tous les mois et sur leurs consommations alimentaires tous les deux mois, à l'aide du Minitel ou par courrier (Hercberg et al., 1998, 2004). Un site internet a ensuite été mis en place afin de saisir ces données.

Des examens cliniques ou biologiques (en alternance), ont également été réalisés tout au long du suivi. Ces examens avaient lieu chaque année, soit dans des centres d'examen de santé

(CES) de l'assurance maladie impliqués dans l'étude, soit dans les unités mobiles SU.VI.MAX qui permettaient de réaliser dans chaque ville-étape tous les examens cliniques ou biologiques nécessaires.

Par ailleurs, il était régulièrement rappelé à chaque participant de transmettre tout compte-rendu relatif à d'éventuels examens médicaux, qu'ils aient été réalisés sur conseil à la suite d'un bilan SU.VI.MAX, ou dans le cadre d'une autre consultation.

#### ➤ **Données sociodémographiques et autres données**

A l'inclusion, tous les participants remplissaient un questionnaire permettant de collecter des données sociodémographiques et de mode de vie telles que le sexe, la date de naissance, le statut matrimonial, la profession, le niveau d'éducation et la consommation d'alcool et de tabac.

#### ➤ **Données alimentaires**

Tous les deux mois, les participants étaient invités à compléter des enregistrements alimentaires de 24h (soit 6 enregistrements par an). Dans le but de prendre en compte la variabilité intra-individuelle des consommations alimentaires, les jours de ces enregistrements ont été aléatoirement choisis, de sorte à couvrir tous les jours de la semaine et toutes les saisons de l'année. Pour chaque enregistrement, les participants devaient indiquer tous les aliments consommés (y compris les collations) ainsi que le moment de la journée et les quantités correspondantes. Pour l'estimation des quantités consommées, les participants se référaient à un manuel d'instructions spécialement conçu pour l'étude SU.VI.MAX, contenant des photos de plus de 250 aliments représentés en trois différentes tailles de portions. De plus, les participants pouvaient choisir parmi 2 tailles de portions «intermédiaires» ou 2 tailles de portions «extrêmes», pour un total de 7 différentes tailles de portions disponibles (Le Moullec et al., 1996). Des précisions étaient également demandées sur les lieux de prise alimentaire (domicile, restaurant, cantine, etc.), les modes de préparation et l'origine des aliments (surgelés, conserve etc.). Les apports en macro et micronutriments ont été estimés à l'aide d'une table de composition nutritionnelle des aliments spécialement développée pour l'étude SU.VI.MAX (Hercberg, 2005). Cette table repose en grande partie sur la base de données CIQUAL (centre d'informations sur la qualité des aliments) qui fournit la composition en nutriments d'un nombre important d'aliments simples (ANSES, 2012). Les consommations reposant sur des recettes ont été traitées au moyen de recettes validées par des diététiciens.

Dans le cadre des analyses incluses dans cette thèse, les apports alimentaires habituels de chaque participant ont été définis par les apports moyens sur tous les enregistrements alimentaires de 24 heures complétés par ce dernier au cours des deux premières années de suivi. Afin d'avoir des estimations suffisamment précises, les données alimentaires ont été considérées uniquement pour les participants ayant fourni au moins 3 enregistrements alimentaires au cours de cette période. De plus, les enregistrements alimentaires caractérisés par un apport énergétique total rapporté de moins de 100 kilocalories (kcal) par jour ou de plus de 6000 kcal par jour ont été exclus pour cause d'apports invalides. De la même manière, les hommes et les femmes qui ont déclaré respectivement un apport énergétique inférieur à 800 kcal par jour et 500 kcal par jour pour au moins un tiers de leurs enregistrements alimentaires (sous-déclarants) ont été exclus des analyses. Cette procédure est appliquée pour la plupart des études qui ont porté sur les données de l'étude SU.VI.MAX (Assmann et al., 2016; Kesse-Guyot et al., 2011b).

Concernant l'alcool et le poisson dont la fréquence de consommation est très variable, les données ont été recueillies à partir de questionnaires, afin de compléter les informations fournies par les enregistrements alimentaires de 24 heures. La consommation habituelle d'alcool a été estimée à l'aide d'un questionnaire semi-quantitatif validé (Lasfargues et al., 1990) et la consommation habituelle des produits de la mer a quant à elle été estimée à l'aide d'un questionnaire spécifique de base (Kesse-Guyot et al., 2011b).

#### ➤ **Données d'activité physique**

Deux types d'informations relatives à l'activité physique ont été recueillis dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX. Le premier portait sur un volet du questionnaire d'inclusion qui demandait si les participants avaient une activité physique régulière et, dans l'affirmative, si cette activité correspondait à plus d'une heure de marche par jour. Le second avait été collecté grâce à un questionnaire spécifique à l'activité physique qui a été envoyé à tous les participants en 1998. Le questionnaire utilisé est la version française et validée du Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) portant sur l'activité physique lors des douze derniers mois (Pereira et al., 1997; Vuillemin et al., 2000). Ce questionnaire comprend une partie sur l'activité physique au cours des loisirs, et une partie sur l'activité physique professionnelle. Par ailleurs, des questions spécifiques permettant d'évaluer le nombre d'heures (par jour) passées assis à regarder la télévision, à se servir d'un ordinateur et à lire ont été utilisées comme un indicateur de sédentarité. Les informations précisant la nature des activités de loisirs pratiquées, leur durée et leur fréquence ont été utilisées pour calculer des durées

d'activité et des scores en équivalent métabolique (MET-h/semaine) (Ainsworth et al., 1993, 2000).

#### ➤ **Données biologiques et cliniques**

A l'inclusion (avant le début de la supplémentation) et au cours du suivi, un prélèvement sanguin (35 ml) a été effectué à jeun chez tous les participants inclus dans l'étude. Les échantillons de sang ont été collectés dans des tubes Vacutainer et ont été immédiatement centrifugés. Les aliquotes ont ensuite été préparés dans les 20 minutes qui suivaient la fin de la centrifugation, puis conservés à -20°C ou à -80°C pour être transportés vers la biobanque centrale, où ils seront conservés dans l'azote liquide à -196°C pour de futures utilisations (Galan et al., 2003; Hercberg et al., 1998).

Les paramètres qui ont été dosés sont les suivants :

- vitamines antioxydantes ( $\beta$ -carotène, rétinol, vitamine C et E sériques) ;
- oligo-éléments antioxydants (zinc et sélénium sériques) ;
- hémoglobine, glycémie, iodurie, bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, apolipoprotéines A et B).

La plupart des dosages effectués tout au long du suivi ont été centralisés et réalisés dans un même laboratoire (Institut interRégional pour la Santé, Tours).

Un an après l'inclusion et tous les deux ans par la suite, un bilan clinique et paraclinique était réalisé. Ce bilan incluait la mesure de la pression artérielle, des données anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanches), l'électrocardiogramme, la recherche de sang dans les selles par un test Hemoccult chez les personnes âgées de plus de 45 ans, puis un frottis et une mammographie pour les femmes âgées de plus de 45 ans (Hercberg et al., 2004; Kesse-Guyot et al., 2011b).

#### ➤ **Evénements de santé**

Les événements de santé étaient déclarés par les participants via les questionnaires de suivi mensuels ou lors des visites médicales annuelles. Les événements de santé survenus au cours du suivi ont été validés par un comité d'expert indépendant et codés selon la CIM-10 (WHO, 2003b). A la fin du suivi, le statut vital et les causes de décès éventuels de l'ensemble des participants ont été vérifiés à partir de la base de données de décès nationale (CépiDC) (Hercberg et al., 1998, 2004). Il est à noter que dans la cohorte SU.VI.MAX, seuls les événements dits « majeurs » de santé (cancers et MCV) sont validés.

De plus, la symptomatologie dépressive a été évaluée en 1996-1997 à l'aide de la version française de l'échelle CES-D (Führer et Rouillon, 1989; Radloff, 1977).

#### **1.1.4 Principaux résultats de l'essai**

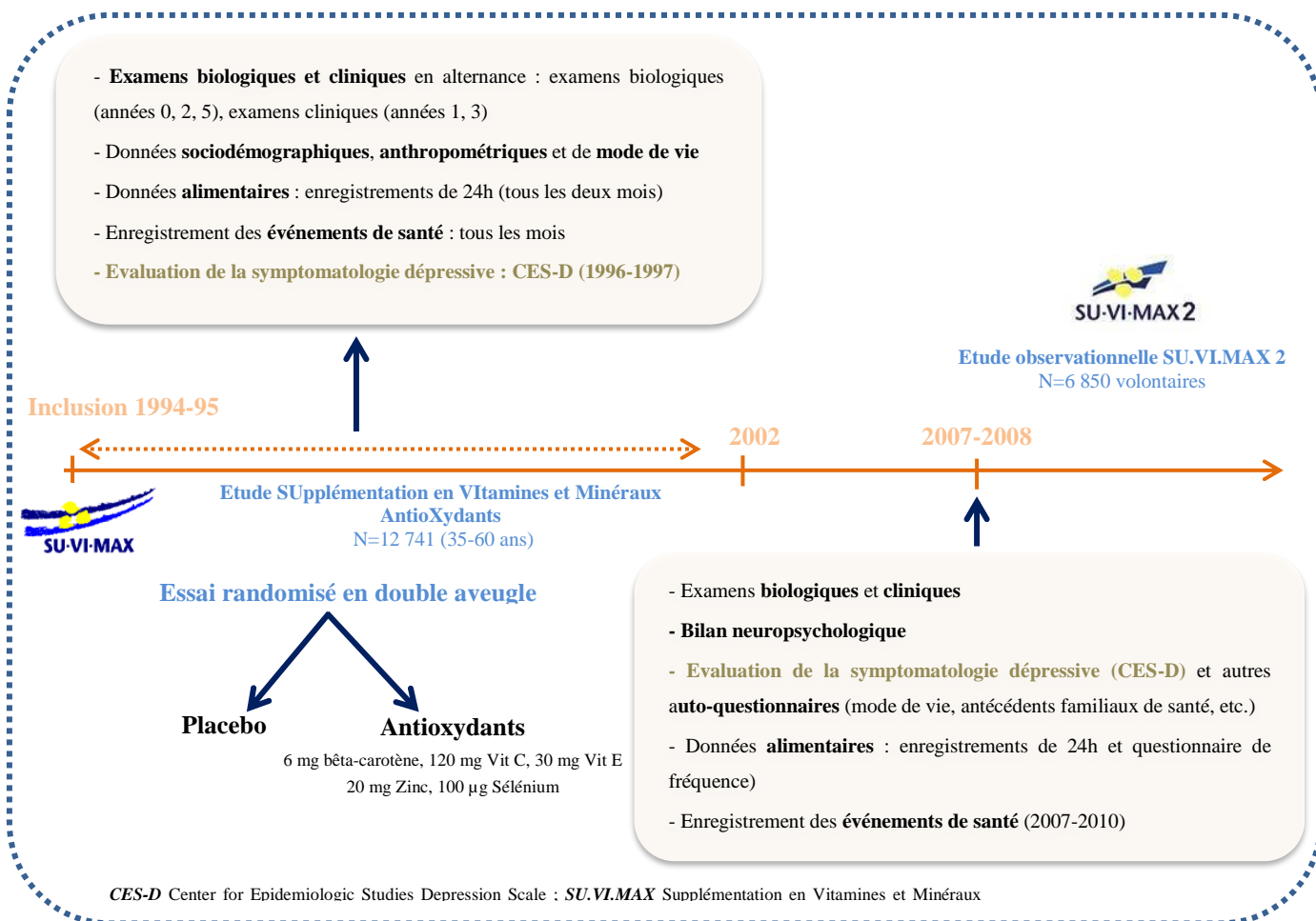
A l'issue de l'intervention, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (supplémentation/placébo) chez les femmes pour l'ensemble des événements de santé étudiés. En revanche, une diminution du risque de cancer et de la mortalité a été observée chez les hommes qui ont été supplémentés (Hercberg et al., 2004).

#### **1.1.5 L'étude SU.VI.MAX 2 : Suivi observationnel**

En 2007-2009, un nouveau bilan clinico-biologique a été réalisé chez 6 850 (3 980 femmes et 2 870 hommes) participants de l'étude SU.VI.MAX qui avaient accepté de participer à un suivi additionnel. L'objectif de cette étude nommée SU.VI.MAX 2 était d'étudier le lien entre l'alimentation et le vieillissement, particulièrement d'un point de vue neuropsychologique et cognitif. Le bilan incluait la mesure de la pression artérielle, la fréquence cardiaque et des données anthropométriques ainsi que des tests d'équilibre, de force musculaire, de mobilité, de mémoire, de cognition, et divers questionnaires auto-administrés. Les événements de santé survenus au cours du suivi ont également été recueillis et validés par un comité d'expert indépendant et classés d'après la CIM-10 (WHO, 2003b).

Parmi les données collectées au cours de cette seconde phase, celles portant sur l'échelle CES-D ont particulièrement servi dans le cadre des travaux effectués au cours de cette thèse. L'étude SU.VI.MAX 2 a été approuvée par le CCPPRB de l'Hôpital de Paris-Cochin (n ° 2 364) et la CNIL (n ° 907 094). Un consentement écrit a été fourni par chaque participant. La Figure suivante résume la conception des études SU.VI.MAX et SU.VI.MAX 2, ainsi que les principales données collectées.





**Figure 6 : Conception des études SU.VI.MAX et SU.VI.MAX 2 et données collectées**

## 1.2 L'étude NutriNet-Santé

### 1.2.1 Présentation générale de l'étude

L'étude NutriNet-Santé est une étude de cohorte prospective française sur Internet visant à inclure une large population d'adultes (les « Nutrinautes »), suivie sur une période d'au moins 10 ans (Hercberg et al., 2010). Il s'agit d'une cohorte dynamique basée sur le volontariat qui a été lancée en Mai 2009, lors d'une vaste campagne multimédia grand public (télévision, radio, presse écrite, Internet), relayée par de multiples canaux professionnels (médecins, pharmaciens, etc.). Le recrutement des volontaires se poursuit actuellement par le biais de nouvelles campagnes et d'une communication continue sur les résultats de l'étude auprès des médias, via les réseaux sociaux et sur le site Internet de l'étude. Pour être éligible à l'étude, il faut être âgé d'au moins 18 ans, résider en France, avoir accès à Internet et disposer d'une adresse mail personnelle.

Les objectifs de l'étude NutriNet-Santé sont les suivants :

- étudier les relations entre les apports nutritionnels, les comportements alimentaires et la santé ;
- étudier les déterminants (socioéconomiques, culturels, etc.) des comportements alimentaires et de l'état de santé ;
- étudier les relations entre les apports nutritionnels, les comportements alimentaires et des marqueurs clinico-biologiques ;
- surveiller dans le temps l'évolution des apports alimentaires et de l'état nutritionnel de la population ;
- évaluer l'impact de campagnes ou d'actions de santé publique.

L'étude NutriNet-Santé est conduite en accord avec les recommandations de la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'évaluation éthique de l'INSERM (IRB INSERM n°0000388FWA00005831) et la CNIL (CNIL n°908450 et n°909216). L'étude NutriNet-Santé est enregistrée dans ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **1.2.2 Inclusion et suivi des sujets**

Lors de l'inscription, il est demandé au « Nutrinaute » de renseigner entre autres, son nom, prénom, sexe, date de naissance, lieu de résidence et de remplir un formulaire de consentement confirmant sa volonté à participer à l'étude. Un numéro unique d'identification est attribué à chaque participant afin de garantir leur anonymat. L'ensemble des « Nutrinautes » est suivi grâce à un site Internet développé à cet usage : [www.etude-NutriNet-sante.fr](http://www.etude-NutriNet-sante.fr). Les outils développés dans le cadre de cette étude sont inspirés de ceux des études SU.VI.MAX (Herberg et al., 1998) et ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) réalisée en 2006 (Castetbon et al., 2009).

Pour être inclus dans l'étude NutriNet-Santé, les participants doivent remplir un ensemble de questionnaires « *kit d'inclusion* » permettant de collecter des données alimentaires, démographiques, socioéconomiques, anthropométriques et sur l'activité physique, le mode de vie et l'état de santé. Ces informations sont mises à jour chaque année à l'aide du « *kit anniversaire* ». Tous les questionnaires sont conçus pour être directement remplis sur le site Internet, à l'aide d'une interface HTML sécurisée. Toutes les conditions de sécurité informatique et physique des données sont assurées dans le cadre de cette étude. L'ensemble

des questionnaires, ainsi que diverses informations sont disponibles sur le site d'information sur l'étude : <http://info.etude-NutriNet-sante.fr/>.

Une fois recrutés, diverses méthodes sont mises en œuvre pour maintenir les « Nutrinautes » sur le long terme dans l'étude, l'attrition étant un enjeu majeur des études observationnelles. L'actualité de l'étude est régulièrement diffusée via les réseaux sociaux, la newsletter et sur le site de l'étude dans les rubriques « actualités de l'étude » et « NutriNet-Santé dans la presse ». De plus, un site a récemment été développé pour l'association des « Nutrinautes » et des « Suvimaxiens » (<http://www.nutrinautes-asso.fr/>) et propose aux adhérents des interviews des chercheurs, des informations sur les études en cours, etc. Une procédure de relance des perdus de vue (participants dont la date de dernière réponse à un questionnaire est supérieure à 6 mois) a également été mise en place. Après un mail de relance (après le délai des 6 mois), si le « Nutrinaute » n'a toujours pas répondu, une équipe est chargée de prendre contact avec celui-ci afin de l'inciter à poursuivre l'étude et de connaître les motivations de sa décision quant à sa participation. Dans le cas où le « Nutrinaute » souhaite consacrer moins de temps à l'étude, différents types de suivi lui sont proposés (par exemple, recevoir uniquement les questionnaires alimentaires et les « kits anniversaires » qui comprennent les mêmes types de questionnaires que le « kit d'inclusion »).

Au 1<sup>er</sup> Aout 2018, 278 572 participants étaient inscrits dans la cohorte NutriNet-Santé, dont 150 344 sont actifs et répondent régulièrement aux questionnaires.

### **1.2.3 Collecte et traitement des données**

A l'inclusion et une fois par an, les volontaires remplissent un ensemble de cinq questionnaires comprenant : des questionnaires alimentaires (3 enregistrements alimentaires de 24 heures non consécutifs sur 15 jours), des questionnaires portant sur les données démographiques et socioéconomiques, anthropométriques et de mode de vie, et sur l'activité physique et l'état de santé (pathologies et médicaments).

Les participants sont également régulièrement invités par e-mail à remplir des questionnaires optionnels. Ces derniers portent à la fois sur les événements de santé, les comportements alimentaires mais aussi sur des thématiques particulières tels que le sommeil, les attitudes à l'égard du bio, l'alimentation intuitive, les connaissances des repères nutritionnels, etc. Les questionnaires peuvent être administrés à l'ensemble des participants au même moment (campagne fixe) ou à différents moments en fonction de leur date d'inclusion dans la cohorte

(campagne glissante). Nous avons par exemple le questionnaire mémoire et humeur (dont nous nous servons dans le cadre de cette thèse pour évaluer la symptomatologie dépressive) qui est envoyé à tous les « Nutrinautes » chaque 2 ans après inclusion dans la cohorte, et les questionnaires alimentaires semestriels (mis en place depuis 2012). Notons que les participants disposent de 3 à 6 mois pour remplir les questionnaires qu'ils reçoivent.

#### ➤ **Données démographiques, socioéconomiques et de mode de vie**

Le questionnaire démographique, socioéconomique et de mode de vie permet d'obtenir des informations sur le statut matrimonial, la situation familiale (taille et composition du ménage), le niveau d'éducation, le statut professionnel (catégorie socioprofessionnelle, profession et statut face à l'emploi), les revenus du foyer, le statut tabagique, la consommation d'alcool (permettant d'évaluer la consommation d'alcool chez les abstinents), des enregistrements alimentaires de 24h et la fréquence hebdomadaire de consommation de produits de la mer (la consommation de ce produit est difficile à estimer par le biais des enregistrements alimentaires de 24h à cause de sa consommation peu fréquente). Concernant le revenu, le nombre de personnes est ramené à l'unité de consommation (UC) afin de comparer le niveau de vie de ménages de tailles ou de compositions différentes. L'échelle utilisée est la suivante : 1 UC est attribuée pour le premier adulte du ménage, 0,5 UC pour les autres personnes âgées de 14 ans ou plus et 0,3 UC pour les enfants de moins de 14 ans (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2017). La version auto-administrée sur Internet de ce questionnaire a été comparée à sa version traditionnelle « version papier » et a montré une bonne concordance (Vergnaud et al., 2011).

#### ➤ **Données d'activité physique**

Le niveau d'activité physique est évalué à l'aide de la version française de « l'International Physical Activity Questionnaire » (IPAQ) (Craig et al., 2003; Hagstromer et al., 2006). Ce questionnaire comporte trois parties visant à évaluer l'activité physique intense (ex : bêcher le jardin, faire du VTT), l'activité physique modérée (ex : passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement), la marche et le temps passé à être assis. Pour chacune des activités évaluées, le participant doit préciser le nombre de jours de pratique au cours de la semaine précédente et la durée moyenne de chacune d'elles. Les participants ont la possibilité de répondre « je ne sais pas » pour certaines questions, ce qui génère des valeurs manquantes qui seront traitées spécifiquement par la suite. L'ensemble de ces données permettent de calculer la dépense énergétique hebdomadaire exprimée en équivalent métabolique (MET) (Ainsworth et al.,

2011), puis ensuite divisée en trois catégories d'activité physique à savoir : faible (<30 min de marche rapide ou équivalent/jour), modérée (30-59 min/jour) et intense ( $\geq 60$  min/jour) (IPAQ Group, 2005).

#### ➤ **Données anthropométriques**

Lors du recueil des données de poids et de tailles, les participants sont invités à renseigner les valeurs les plus récentes et dont ils sont les plus sûrs. Pour la taille, il leur est conseillé de donner par exemple la mesure issue d'une visite médicale, de la médecine du travail, ou celle figurant sur leur carte d'identité. Pour le poids, si les participants ne le connaissent pas ou si la mesure est ancienne, il leur est demandé de prendre la mesure eux-mêmes à domicile s'ils possèdent une balance. Des instructions détaillées et une vidéo expliquent comment réaliser une mesure fiable. Les mesures de poids doivent être arrondies au kilogramme inférieur lorsque les décimales sont comprises entre 0,1 et 0,4 et au kilogramme supérieur le cas échéant.

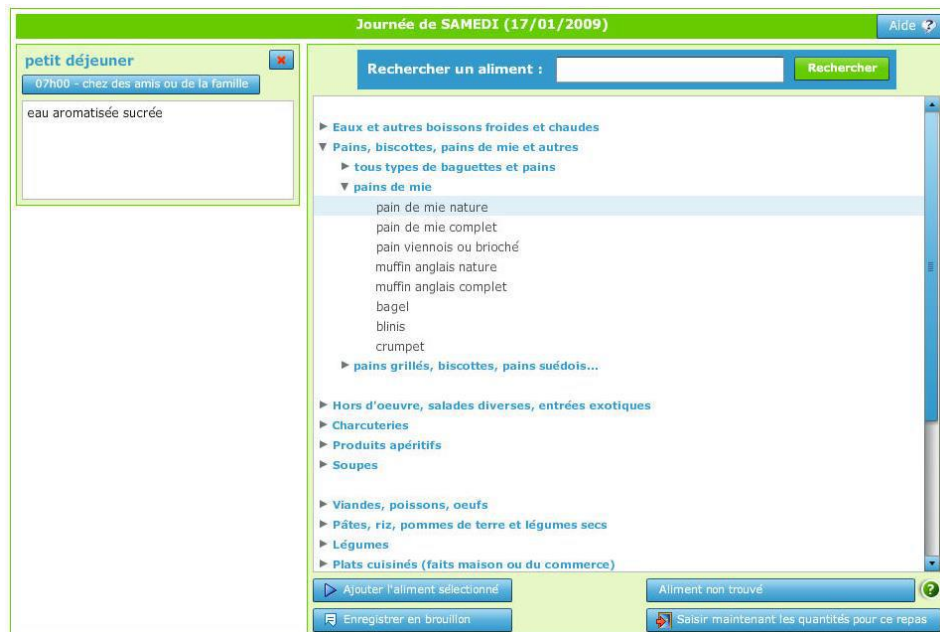
Le questionnaire anthropométrique inclut également des questions sur la trajectoire pondérale au cours des 3 derniers mois, l'histoire pondérale (poids maximum et minimum atteint et l'âge correspondant), le suivi d'un régime alimentaire particulier et les raisons, la pratique de régime amaigrissant, l'auto-perception du poids et l'image corporelle évaluée par les silhouettes de Sorensen (Stunkard et al., 1983). Une étude de validation de ce questionnaire a permis de montrer une bonne concordance entre les données auto-rapportées et les données mesurées (Lassale et al., 2013; Touvier et al., 2010).

#### ➤ **Données alimentaires**

##### ▪ **Collecte des données**

Le recueil des données alimentaires est réalisé par le biais de 3 enregistrements alimentaires de 24h non consécutifs sur une période de 15 jours. Les dates sont tirées au sort par le participant et comprennent 2 jours de la semaine et 1 jour de week-end. Pour chaque enregistrement, le participant doit indiquer tous les produits consommés (aliments et boissons) au petit-déjeuner, déjeuner, dîner et lors des autres prises alimentaires « hors repas » sur une période de 24h (de minuit à minuit). Des précisions sont également demandées sur la nature des aliments consommés (issu de la restauration collective, du commerce ou est fait maison, y compris la marque et la recette si celle-ci est connue) et les conditions de leur prise (lieu, horaire, etc.).

Les aliments consommés sont à sélectionner à partir d'un moteur de recherche (autorisant les fautes d'orthographe et une saisie incomplète) contenant plus de 2 400 aliments, implémentés régulièrement par les diététiciens de l'équipe. Les aliments sont regroupés par catégories, sous forme d'arborescence comme représenté dans la Figure suivante.



**Figure 7 : Exemple de saisie d'aliments et de boissons dans l'outil d'enregistrement alimentaire de 24 h, NutriNet-Santé**

Pour l'estimation des quantités consommées, le participant est aidé de photographies issues du portionnaire validé comme dans l'étude SU.VI.MAX (Le Moullec et al., 1996). Trois photographies représentant trois portions sont proposées, ainsi que les portions intermédiaires et extrêmes, soit sept portions possibles au total. Les participants ont également la possibilité d'indiquer la quantité consommée en utilisant des mesures ménagères ou directement en grammes ou en millilitres.

Dans le cas où le participant ne trouve pas un aliment ou repas qu'il a consommé parmi les choix proposés, il a la possibilité de le saisir manuellement dans un champ libre prévu à cet effet et de préciser directement la quantité consommée. Afin d'estimer la qualité nutritionnelle de ces repas, il est également demandé au participant d'indiquer la recette (ingrédients utilisés pour la préparation, ainsi que leur quantité).

A la fin des saisies, il est demandé au participant si ses consommations étaient conformes à son alimentation habituelle. Le cas échéant, le participant doit préciser s'il a mangé plus que

d'habitude, moins que d'habitude, ou en quantité habituelle mais différemment en qualité, ainsi que les raisons de cette alimentation inhabituelle.

Les données alimentaires collectées dans l'étude NutriNet-Santé ont montré une bonne concordance en comparaison à celles recueillies lors d'un entretien avec une diététicienne (Touvier et al., 2011) et ont été validées à partir de biomarqueurs sanguins et urinaires (Lassale et al., 2015, 2016).

#### ▪ **Traitement des données**

A partir des données saisies, les quantités d'aliment effectivement consommées sont calculées pour certains aliments en appliquant un coefficient (déterminé par l'équipe diététique de l'étude NutriNet-Santé) correspondant à la portion comestible de l'aliment. Afin d'avoir des estimations suffisamment précises, la surconsommation et la sous-déclaration dans les enquêtes alimentaires ont été investiguées.

Pour l'identification des surconsommations, un seuil maximum et une valeur standard de consommation par prise alimentaire ont été définis pour chaque aliment, sur la base d'un consensus d'un groupe de travail, après propositions de l'équipe diététique. En fonction de ces seuils et de la déclaration d'une alimentation conforme aux habitudes ou non, les valeurs aberrantes sont corrigées ou les enquêtes avec un fort pourcentage d'erreurs sont supprimées. Des seuils maximums de consommation et un nombre de prises maximum par jour ont également été fixés pour chaque groupe d'aliments. En fonction de ces seuils, les enregistrements alimentaires de 24h présentant des données aberrantes sont supprimés.

Quant à la sous-déclaration, elle a été investiguée sur l'ensemble des enregistrements alimentaires disponibles sur les deux premières années de suivi, à l'aide de la méthode développée par Black (Black, 2000). Cette méthode se base sur l'hypothèse selon laquelle, pour un individu dont le poids est stable, l'apport énergétique (AE) et la dépense énergétique sont égaux. Ainsi, le ratio entre l'apport énergétique et le métabolisme de base (AE/BMR) est égale à un coefficient d'activité physique (nommé Physical Activity Level, PAL) pour lequel un seuil minimum en dessous duquel il est impossible de rester en poids stable a été défini (Goldberg et al., 1991). Les sous-déclarants sont donc définis comme des participants qui ont déclaré un apport énergétique moyen de sorte que le ratio AE/BMR est inférieur à ce seuil. L'apport énergétique moyen de chaque participant est calculé à partir de l'apport énergétique de tous les enregistrements alimentaires validés au cours des deux premières années de suivi. Le BMR est quant à lui calculé à partir des équations de Schofield qui prennent en compte

l'âge, le sexe, le poids et la taille (Schofield, 1985). Deux seuils de PAL sont considérés : un seuil égal à 0,88 a permis d'identifier les sous-déclarants «extrêmes» qui sont systématiquement exclus et un seuil égal à 1,55 pour les sous-déclarants restants. Parmi ces derniers, certains participants identifiés comme sous-déclarants ne sont toutefois pas considérés comme tels. Il s'agit des participants qui ont déclaré :

- manger moins que d'habitude ;
- un régime actuel pour perdre du poids ou
- une perte de poids récente supérieure à 5kg.

Les apports en nutriments correspondant aux consommations alimentaires sont ensuite estimés en utilisant la table de composition nutritionnelle des aliments de NutriNet-Santé qui recense les valeurs nutritionnelles pour plus de 3 500 références (Etude NutriNet-Santé, 2013). Cette table de composition est continuellement mise à jour par l'équipe diététique qui l'incrémente régulièrement avec des marques d'aliments et les aliments saisis en clair.

Dans le cadre des travaux effectués lors de cette thèse, les apports alimentaires habituels de chaque participant ont été définis par les apports moyens sur tous les enregistrements alimentaires de 24 heures complétés au cours des deux premières années de suivi, correspondant à l'intervalle entre l'inclusion dans l'étude et la première évaluation de la symptomatologie dépressive. Une pondération est affectée sur les enquêtes validées afin de tenir compte de la variabilité intra-individuelle des consommations alimentaires au cours de la semaine (jour de semaine/de week-end). De plus, afin d'obtenir une précision acceptable et prendre en compte la variabilité intra individuelle des apports, nous avons sélectionné les participants qui avaient complété au moins 3 enregistrements alimentaires de 24h au cours de cette période.

#### ➤ **Données relatives à la symptomatologie dépressive**

La symptomatologie dépressive est évaluée tous les deux ans après inclusion dans l'étude à l'aide de la version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression scale) (Führer et Rouillon, 1989; Radloff, 1977). Dans l'étude NutriNet-Santé, cet auto-questionnaire est inclus dans le questionnaire « mémoire et humeur » qui comprend également la version française du questionnaire Cognitive Difficulties Scale (CDS) utilisé pour évaluer les plaintes mnésiques (Derouesné, 1993; McNair et Kahn, 1983).



### ➤ **Données cliniques et biologiques**

Sur la base du volontariat, entre 2011 et 2013, 19 600 « Nutrinautes » ont effectué des examens cliniques et biologiques. Au cours de ces examens, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés et conservés dans des tubes Vacutainer. Les différents tubes obtenus après centrifugation ont ensuite été fractionnés en aliquotes pour être stockés à -80°C au sein de la biobanque centrale. Une partie de l'échantillon de sang a permis de faire un bilan sanguin, notamment lipidiques : mesure de la glycémie, du cholestérol total, des triglycérides, C-HDL (lipoprotéines de haute densité) et du C-LDL (lipoprotéines de basse densité). Quant à l'examen clinique, il comprenait la mesure de la pression artérielle, de la taille, du poids, du tour de taille, du tour de hanche et de la bio-impédance (Lassale et al., 2013).

### ➤ **Données relatives à l'état de santé**

Le questionnaire santé permet de recueillir des informations telles que les antécédents personnels et familiaux de maladies (cancers, hypertension artérielle, diabètes de type 1 ou 2, dyslipidémies, etc.), les hospitalisations, les coordonnées des médecins spécialistes prenant en charge les pathologies déclarées, les prises de médicaments et de compléments alimentaires, ainsi que des informations sur la vie reproductive des femmes (contraception, grossesse, ménopause, traitements hormonaux substitutifs de la ménopause). Les participants sont également invités à déclarer la survenue de nouveaux événements de santé ou un nouveau traitement, au travers de questionnaires de surveillance réguliers (tous les 3 mois) ou à tout moment via une plateforme dédiée sur le site de l'étude. Tous les événements de santé dits majeurs déclarés par les « Nutrinautes » (MCV et cancers) sont validés par un comité d'experts médecins (utilisation des dossiers médicaux) et codés selon la CIM-10 (WHO, 2003b). Les informations issues de la base de données nationale (CépiDC) sont également utilisées pour investiguer un décès éventuel et/ou obtenir la cause d'un décès.

Dans la cohorte NutriNet-Santé, les données sur la prise de médicaments sont auto-déclarées et ne font pas l'objet de vérification par des médecins. Elles sont toutefois validées grâce aux données du SNIRAM. En effet, en 2013, l'étude NutriNet-Santé a obtenu un décret en Conseil d'État (décret n° 2013-175), l'autorisant à collecter le NIR auprès des participants de l'étude et à l'apparier avec les bases médico-administratives du SNIIRAM.

## **2 Méthodes statistiques**

### **2.1 Sélection des échantillons d'étude**

Dans le cadre des différents travaux réalisés au cours de cette thèse, plusieurs échantillons d'analyses ont été construits selon les besoins liés aux questions de recherche abordées et les données disponibles dans chacune des cohortes. Tous les échantillons d'analyses sélectionnés ont en commun :

- au moins deux questionnaires CES-D remplis (sachant que le questionnaire a été administré 2 fois dans la cohorte SU.VI.MAX et 3 fois dans la cohorte NutriNet-Santé) ;
- ne pas avoir des symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive (afin d'assurer un schéma prospectif) ;
- avoir au moins 3 enregistrements alimentaires de 24h valides au cours des deux premières années de suivi.

### **2.2 Définition des cas incidents de symptômes dépressifs dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé**

Dans le cadre des travaux effectués au cours de cette thèse, nous avons utilisé le seuil spécifique au sexe proposé pour la version française de l'échelle CES-D (17 pour les hommes et de 23 pour les femmes) pour identifier la symptomatologie dépressive (Führer et Rouillon, 1989).

Concernant les travaux issus des données de la cohorte SU.VI.MAX, nous avons considéré comme cas incidents, les participants qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive (1996-97) et qui présentaient des symptômes dépressifs lors de la seconde évaluation (au cours du suivi observationnel : 2007-09).

Dans la cohorte NutriNet-Santé, les cas incidents étaient les participants qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive et qui ont présenté des symptômes dépressifs au moins une fois au cours des évaluations suivantes (1 ou 2 évaluations). Si le participant présentait des symptômes dépressifs lors des deux évaluations de suivi, la première était considérée. Notons que dans nos analyses de

sensibilité, nous avons également utilisé le seuil international proposé par *Radloff* ainsi que le seuil non spécifique au sexe proposé par *Morin et al.* (Morin et al., 2011; Radloff, 1977).

## **2.3 Indicateurs de la qualité globale du régime alimentaire et indice de mode de vie « sain »**

Dans le cadre des travaux réalisés au cours de cette thèse, la qualité globale du régime alimentaire a été évaluée à l'aide de divers scores nutritionnels « *a priori* » développés pour mesurer : l'adéquation à une alimentation méditerranéenne, l'adéquation à des recommandations nutritionnelles (recommandations nutritionnelles françaises, américaines et internationales) et le potentiel inflammatoire du régime alimentaire.

### **2.3.1 Scores d'adéquation à une alimentation méditerranéenne**

L'adéquation à l'alimentation méditerranéenne a été évaluée à l'aide de trois scores nutritionnels à savoir : le rMED (relative Mediterranean diet score), le MDS (Mediterranean Diet Score) et le MEDI-LITE (Literature-based adherence score to the Mediterranean diet) (Buckland et al., 2010; Sofi et al., 2014; Trichopoulou et al., 1995). Ces scores sont très similaires en termes de composantes alimentaires inclus (Tableau 5). Les différences majeures résident dans le système d'attribution de points pour les composantes alimentaires. Les scores totaux varient de 0 à 9 points pour le MDS et de 0 à 18 points pour le rMED et le MEDI-LITE (les scores plus élevés indiquant une meilleure adéquation à l'alimentation méditerranéenne).

Pour le calcul du rMED, chaque composante alimentaire (à l'exception de l'alcool) était présentée en gramme par jour (g/jour) par 1000 kcal et divisée en tertiles selon le sexe (Buckland et al., 2010). Une valeur comprise entre 0 et 2 a été proportionnellement attribuée à chaque tertile. Ainsi, les tertiles les plus élevés des composantes « désirables » ont reçu la valeur la plus élevée (2), tandis que les tertiles les plus élevés des composantes « indésirables » ont reçu la plus faible valeur (0). Pour la consommation d'alcool, 2 points ont été attribués si la consommation était comprise entre 5 et 25 g/jour pour les femmes et entre 10 et 50 g/jour pour les hommes; sinon, 0 point a été attribué.

Pour le MDS, 1 point a été attribué si la consommation de composantes « désirables » était supérieure ou égale à la valeur médiane spécifique au sexe ou si la consommation de composantes « indésirables » était inférieure à la valeur médiane spécifique au sexe (Trichopoulou et al., 1995). Pour la consommation d'alcool, 1 point a été attribué si la

consommation était comprise entre 5 et 25 g/jour pour les femmes et entre 10 et 50 g/jour pour les hommes; sinon, 0 point a été attribué.

Concernant le calcul du MEDI-LITE, une valeur comprise entre 0 et 2 a été attribuée aux composantes alimentaires en utilisant des points de coupure (tailles de portions multipliées par nombre de portions par jour ou par semaine), comme présenté en **Annexe 3** (Sofi et al., 2014). Comme pour le MDS, le point maximum a été attribué à la consommation élevée des composantes « désirables ».

**Tableau 5 : Définition des scores d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne considérés dans nos travaux**

Composantes	MDS	MEDI-LITE	rMED
	<i>(Trichopoulou et al.1995)</i>	<i>(Sofi et al. 2013)</i>	<i>(Buckland et al. 2010)</i>
<b>Céréales</b>	Produits céréaliers complets ou raffinés (farines, pâtes, riz, pains, céréales de petit déjeuner, biscuits, pâtisseries et autres produits céréaliers)	Produits céréaliers complets ou raffinés (farines, pâtes, riz, pains, céréales de petit déjeuner et autres céréales)	Produits céréaliers complets ou raffinés (farines, pâtes, riz, pains, céréales de petit déjeuner et autres céréales)
<b>Fruits</b>	Fruits frais et secs (sans les jus) et les noix		
<b>Légumes</b>	Tous les légumes sauf les jus et les pommes de terre		
<b>Légumineuses</b>	Légumineuses		
<b>Viandes et produits à base de viande</b>	Toutes les viandes et volailles		
<b>Produits laitiers</b>	Laits et produits laitiers (yaourts, fromages, desserts lactés et crèmes)		
<b>Alcool</b>	Alcool (éthanol)		
<b>Poisson</b>	Poissons (frais et en conserve) et produits de la mer	Poissons frais et produits de la mer	
<b>Lipides</b>	Ratio des acides gras monoinsaturés et saturés	Huile d'olive	
<b>Attribution des points</b>	En fonction de la valeur médiane selon le sexe	En fonction des points de coupure fixés a priori	En fonction de la densité énergétique (gramme/jour/1000 kcal) subdivisée en tertiles
<b>Score total</b>	<b>0-9 points</b>	<b>0-18 points</b>	

### 2.3.2 Scores d'adéquation à des recommandations nutritionnelles

#### ➤ Scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises

L'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises a été évaluée à l'aide de la version modifiée du PNNS-GS (Programme National Nutrition Santé-Guideline Score) qui mesure l'adéquation aux recommandations nutritionnelles basées sur les groupes d'aliments (Kesse-Guyot et al., 2011a) et le PANDiet (Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score) qui mesure la probabilité d'adéquation aux ANC (Verger et al., 2012).

Le PNNS-GS comprend 1 composante « activité physique » et 12 composantes alimentaires, dont 8 se réfèrent à des recommandations d'adéquation et 4 à des recommandations de modération dans la consommation (Estaquio et al., 2009). Dans le cadre de nos travaux, nous avons utilisé une version modifiée du score sans la composante « activité physique » (mPNNS-GS), pour une meilleure comparaison avec les autres scores nutritionnels considérés qui incluent uniquement des composantes alimentaires. Un système de pénalité a été mis en place dans le calcul du PNNS-GS afin de tenir compte de la corrélation entre l'apport énergétique excessif et le score final obtenu. Ainsi, les personnes pour lesquelles l'apport énergétique dépassait leurs besoins énergétiques d'au moins 5%, ont vu leur score pénalisé d'autant. Les scores totaux peuvent donc varier d'une valeur négative (en raison du système de pénalité) à 13,5 points, un score élevé indiquant une meilleure adéquation aux directives alimentaires françaises.

Le PANDiet est composé de deux sous-scores : un sous-score d'adéquation et un sous-score de modération (Verger et al., 2012). Pour chaque nutriment, une « probabilité d'adéquation » a été calculée à l'aide de la fonction *probnorm* de SAS, reflétant soit des apports au-dessus des valeurs minimales requises (sous-score d'adéquation) ou soit ceux en dessous des valeurs maximales requises (sous-score de modération). Les valeurs de référence (ANC) utilisées pour les nutriments inclus dans le calcul du score sont présentées en **Annexe 4**. Le score final est la moyenne des 2 sous-scores et varie de 0 à 100 points (un score élevé indiquant une meilleure adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises et un apport adéquat en nutriments). La figure suivante décrit les scores mPNNS-GS et PANDiet.

**mPNNS-GS (Kesse-Guyot E. et al, 2011)**

Recommandations d'adéquation	Recommandations de modération	Pénalité
Fruits et légumes sans pommes de terre (0-2), féculents (0-1), produits céréaliers complets (0-1), lait et produits laitiers (0-1), viande, volaille, produits de la mer et œufs (0-1), produits de la mer (0-1), matières grasses végétales (0-1), eau vs. boissons sucrées (0-1)	Aliments sucrés (-0,5-1), sel (-0,5-1,5), matières grasses ajoutées (0-2), alcool (0-1)	Déduction de points si l'apport énergétique dépasse les besoins énergétiques de 5%
<b>Le score mPNNS-GS est la somme des composantes moins la pénalité (score total : 0-13,5 points)</b>		

**PANDiet (Verger E. et al, 2012)**

Sous-score d'adéquation (0-100 points) <sup>1</sup>	Sous-score de modération (0-100 points) <sup>4</sup>
Protéines <sup>2</sup> , glucides totaux <sup>3</sup> , lipides totaux <sup>3</sup> , acides gras polyinsaturés <sup>3</sup> , oméga-3 <sup>3</sup> , oméga-6 <sup>3</sup> , omega-3_DHA, omega-3_EPA-DHA, fibres, vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D et E, iode, sélénium, calcium, magnésium <sup>c</sup> , zinc, phosphore, potassium, fer	Protéines <sup>2</sup> , glucides totaux <sup>3</sup> , lipides totaux <sup>3</sup> , acides gras saturés <sup>3</sup> , cholestérol, glucides simples ajoutés et sodium
	<b>Pénalité</b>
	Pénalité si l'apport dépasse la limite supérieure tolérable pour : Rétinol, niacine, vitamines B6, B9, C, D, E, calcium, magnésium, zinc, phosphore, fer
<b>Le score PANDiet est la moyenne des sous-scores adéquation et modération (score total : 0-100 points)</b>	

**Calcul de la probabilité pour estimer l'adéquation à l'apport usuel pour un nutriment :**  $F\left(\frac{\bar{y} - r}{\sqrt{SDr^2 + SDy^2/n}}\right)$

**F** : fonction « probnorm » dans SAS (0-1, avec 1 indiquant une probabilité de 100% que l'apport habituel soit adéquat aux recommandations) ;  $\bar{y}$  : apport moyen ;  $SDy^2$  : variabilité journalière de l'apport ;  $n$  : nombre de jours d'enregistrements alimentaires ;  $r$  : valeur de référence pour le nutriment ;  $SDr^2$  : variabilité interindividuelle

<sup>1</sup> Moyenne de la probabilité d'adéquation pour les nutriments pour lesquels l'apport habituel doit être supérieur à une valeur de référence, multiplié par 100  
<sup>2</sup> Les apports nutritionnels recommandés sont exprimés en fonction du poids corporel (g/kg pour les protéines et mg/Kg pour le magnésium).  
<sup>3</sup> Les apports nutritionnels recommandés sont exprimés en pourcentage d'apport énergétique sans alcool  
<sup>4</sup> Moyenne de la probabilité d'adéquation pour les nutriments pour lesquels l'apport habituel ne doit pas dépasser une valeur de référence et des valeurs de pénalité, multiplié par 100

**Figure 8 : Définition et calcul des scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises, mPNNS-GS et PANDiet**

➤ **Scores d'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines et internationales**

Afin de comparer nos résultats à ceux d'autres travaux effectués sur le même sujet, nous avons également considéré :

- 1) l'AHEI-2010 (Alternative Healthy Eating Index-2010) qui mesure l'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines (Chiuve et al., 2012) et qui a été largement étudié (y compris ses diverses versions) en relation avec la dépression ou les symptômes dépressifs (Akbaraly et al., 2013; Kuczmarski et al., 2010; Sanchez-Villegas et al., 2015a; Saneei et al., 2016b) ;
- 2) le DQI-I (Diet Quality Index-International) qui mesure l'adéquation aux recommandations nutritionnelles internationales et peut être adapté aux recommandations pour la population étudiée (Kim et al., 2003).

L'AHEI-2010 est basé sur 7 composantes « désirables » et 4 composantes « indésirables ». Les composantes « désirables » comprennent : les fruits, légumes, produits céréaliers complets, noix et légumineuses, acides gras polyinsaturés (AGPI), acides gras oméga-3 EPA (acide éicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque) et la consommation modérée d'alcool ; tandis que les composantes « indésirables » comprennent : les boissons sucrées et jus de fruits, viandes rouges et transformées, acides gras *trans* et le sodium (Chiuve et al., 2012). Une valeur comprise entre 0 (alimentation moins « saine ») et 10 (alimentation plus « saine ») a été attribuée à chaque composante, avec des valeurs intermédiaires notées proportionnellement à la consommation du groupe alimentaire. Les composantes « désirables » contribuent positivement au score, tandis que les composantes « indésirables » y contribuent négativement. Pour le calcul de l'AHEI-2010, nous n'avons pas inclus l'apport en acides gras *trans*, puisque cette donnée n'était pas disponible. Le score total variait donc de 0 à 100 points, un score élevé indiquant une meilleure adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines.

Le DQI-I est un indice nutritionnel qui inclut des recommandations basées sur des groupes d'aliments et des nutriments (Kim et al., 2003). Il est composé de quatre groupes de composantes à savoir :

- la variété (variété globale des groupes alimentaires et variété intra-groupe pour les sources de protéine) ;

- l'adéquation à divers groupes d'aliments et nutriments essentiels ;
- la modération pour les aliments à calories vides et nutriments à consommer avec modération ;
- l'équilibre global (ratio des macronutriments et ratio d'acides gras).

Pour les nutriments inclus dans le calcul de l'indice, nous avons utilisé les apports recommandés en nutriments pour la population française (identiques à ceux utilisés pour le calcul du PANDiet). Le score total varie de 0 à 100 points, un score élevé indiquant une meilleure adéquation aux recommandations nutritionnelles internationales et des habitudes alimentaires plus « saines ». La figure suivante décrit les composantes du DQI-I.

<b>Variété (0-20 points)</b>	<b>Adéquation (0-40 points)</b>	<b>Modération (0-30 points)</b>	<b>Equilibre global (0-10 points)</b>
<p><b>Variété globale de groupes alimentaires (0-15) :</b> Viande / Volaille / Poisson / Œufs, Produits laitiers / Légumineuses, céréales, fruits, légumes</p> <p><b>Variété intra-groupe pour la source de protéines (0-5) :</b> Viande, volaille, poisson, produits laitiers, légumineuses, œufs</p>	<p>Légumes, fruits, produits céréaliers, fibres, protéines, fer, calcium et vitamine C <b>(0-5 points pour chaque groupe)</b></p>	<p>Matières grasses totales, acides gras saturés, cholestérol, sodium et calories vides <b>(0-6 points pour chaque groupe)</b></p>	<p><b>Ratio des macronutriments (0-6 points):</b> Apport énergétique provenant des glucides/protéines/lipides</p> <p><b>Ratio des acides gras (0-4):</b> Acides gras polyinsaturés/monoinsaturés/saturés</p>
<b>L'indice DQI-I est la somme des 4 sous-scores (score total: 0-100 points)</b>			

**Figure 9 : Définition du Diet Quality Index-International (DQI-I)**

### 2.3.3 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire

Le potentiel inflammatoire du régime alimentaire a été évalué à l'aide du DII développé par *Shivappa et al.* (Shivappa et al., 2014) et de la version alternative, l'ADII (Cavicchia et al., 2009; Julia et al., 2017; van Woudenberg et al., 2013). Les différences entre l'ADII et le DII portent sur le type et le nombre de paramètres alimentaires (nutriments, aliments spécifiques et composés bioactifs anti-inflammatoires et pro-inflammatoires) inclus dans le calcul, ainsi que la manière dont l'apport énergétique a été pris en compte (Julia et al., 2017; Shivappa et al., 2014).



Le calcul du DII inclut 45 paramètres alimentaires tous liés à six biomarqueurs inflammatoires majeurs à savoir : l'interleukine-1 $\beta$ , l'interleukine-4, l'interleukine-6, l'interleukine-10, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  et la protéine C-réactive (Shivappa et al., 2014). Dans le cadre de nos travaux, les 36 paramètres disponibles dans notre base de données ont été inclus dans le calcul de l'indice. L'apport énergétique, les glucides, protéines, lipides totaux, acides gras saturés, le cholestérol, la vitamine B12 et le fer ont été comptabilisés en tant que facteurs pro-inflammatoires, tandis que les AGPI, les acides gras monoinsaturés, les acides gras oméga-3 et oméga-6, la bêta-carotène, les vitamines A, B1, B2, B3, B6, B9, C, D, E, le magnésium, l'anthocyanidine, les flavonols, flavan-3-ols, flavonones, flavones, isoflavones, fibres, l'alcool, l'ail, le gingembre, le poivre, l'oignon, et le thé ont été comptabilisés en tant que facteurs anti-inflammatoires. Pour le calcul de l'indice, les apports alimentaires ont d'abord été standardisés pour chaque paramètre en utilisant une base de données qui comprenait des données sur la consommation alimentaire de 11 populations dans le monde. Ces paramètres standardisés ont ensuite été convertis en percentiles centrés, puis multipliés par le coefficient associé au paramètre, dérivé de la revue de la littérature (Shivappa et al., 2014), avant d'être additionnés pour créer le DII global (les valeurs les plus élevées indiquant un régime alimentaire plus « pro-inflammatoire »).

Pour le calcul de l'ADII, 34 composantes nutritionnelles ont été pris en compte (les mêmes que ceux inclus dans le calcul du DII à l'exception de l'énergie et des lipides totaux). Ces paramètres ont d'abord été ajustés sur l'apport énergétique en utilisant la méthode des résidus développée par Willett *et al.* (Willett et Stampfer, 1986), afin de réduire la variabilité de l'apport alimentaire résultant des différences dans les besoins énergétiques, puis standardisés à l'aide de la fonction *proc standard* de SAS (Julia et al., 2017). Chaque paramètre standardisé a ensuite été multiplié par le coefficient associé dans la littérature, puis ils ont tous été additionnés pour créer l'ADII (les valeurs les plus élevées indiquant un régime alimentaire plus « pro-inflammatoire »). Les coefficients utilisés pour le calcul de l'ADII sont présentés en **Annexe 5**.

### **2.3.4 Indice de mode de vie « sain » ou « *Healthy Lifestyle Index* »**

Afin d'évaluer l'effet combiné de plusieurs indicateurs de mode de vie « sain » sur le risque de symptômes dépressifs, nous avons calculé un indice de mode de vie « sain » nommé : Healthy Lifestyle Index (HLI), comme cela a été réalisé dans plusieurs travaux (Aleksandrova et al., 2014; Lucini et al., 2015; Rist et al., 2016). L'indice HLI a été créé sur la base des

connaissances scientifiques concernant les facteurs de risque modifiables potentiellement associés à la dépression (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013; Sarris et al., 2014) et des recommandations de santé publique françaises pour les indicateurs alimentaires et de mode de vie (Estaquio et al., 2009). Le calcul de l'indice HLI a donc pris en compte la qualité globale du régime alimentaire évaluée à l'aide d'une version modifiée du PNNS-GS sans les composantes sur l'activité physique et l'alcool (avec un score maximum de 12,5 points), le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'indice de masse corporelle (IMC). Tous les indicateurs de mode de vie inclus dans l'indice ont été transformés en variables binaires (comportement « sain » vs. à risque) comme présenté dans le **Tableau 6**.

Afin de vérifier que les associations observées n'étaient pas principalement dues à un seul indicateur de mode de vie, 5 versions alternatives de l'indice ont également été calculées en supprimant une composante à chaque fois.

**Tableau 6 : Calcul de l'indice de mode de vie « sain » (HLI, Healthy Lifestyle Index) <sup>1</sup>**

Indicateur de mode de vie	Comportement « à risque »	Comportement « sain »
	(0 point)	(1 point)
<b>Qualité du régime alimentaire</b>	Quartile 1-3 du PNNS-GS <sup>2</sup>	Quartile 4 et 5 du PNNS-GS <sup>2</sup>
<b>Consommation d'alcool</b>	≥ 20g pour les femmes et ≥ 30g pour les hommes	< 20g pour les femmes et < 30g pour les hommes
<b>Indice de masse corporelle</b>	≥ 25	< 25
<b>Statut tabagique</b>	Ancien fumeur ou fumeur actuel	Non-fumeur
<b>Activité physique<sup>3</sup></b>	< 30 minutes d'activité physique par jour	≥ 30 minutes d'activité physique par jour

**Score total: 0-5 points**

<sup>1</sup> Indice créé sur la base des connaissances scientifiques sur les facteurs de risques de la dépression et des recommandations pour la population française

<sup>2</sup> Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (PNNS-GS) sans les composantes sur l'alcool et l'activité physique

<sup>3</sup> Activité physique équivalent à la marche rapide

## 2.4 Gestion des données manquantes

Dans l'ensemble des analyses réalisées dans ce travail, certaines covariables (niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle, statut matrimonial, IMC, niveau d'activité physique, usage du

tabac, zone de résidence) présentaient des données manquantes, et ont donc été imputées. La proportion de données manquantes était largement inférieure à 5% dans chaque étude.

➤ **Dans la cohorte SU.VI.MAX**

Les données manquantes ont été traitées à partir de la méthode de régression multivariable (pour l'étude portant sur l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne) et de l'imputation multiple (pour l'étude portant sur le potentiel inflammatoire du régime alimentaire).

Concernant la méthode de régression multivariable, différents modèles ont été utilisés en fonction de la nature de la variable à imputer. Pour les variables continues, la valeur imputée (valeur prédite) pour chaque participant concerné a été obtenue à partir des estimations d'un modèle linéaire généralisé, incluant des covariables potentiellement associées à la variable à imputer. Le calcul a été réalisé de la manière suivante :

$$\text{Data1\_imp} = \text{Intercept} + b1 * \text{var1} + b2 * \text{var2} \text{ etc.}$$

Pour les variables qualitatives, des modèles de régression logistique multivariable (avec ajustement sur les facteurs potentiellement associés à la variable à imputer) ont été utilisés pour calculer la probabilité d'être dans les différentes classes de la variable. La classe ayant la probabilité la plus élevée a ensuite été choisie pour remplacer les valeurs manquantes.

Quant à l'imputation multiple, elle a été réalisée à l'aide de la PROC MI de SAS, en utilisant la régression logistique pour les variables ordinales, la méthode discriminante pour les variables nominales et la régression linéaire pour les variables continues (Sterne et al., 2009; van, 2007). Une série de 20 imputations a été réalisée, et le modèle d'imputation incluait toutes les variables explicatives du modèle d'analyse considéré.

➤ **Dans la cohorte NutriNet-Santé**

Dans le cadre des analyses effectuées à partir des données issues de la cohorte NutriNet-Santé, nous avons imputé les données manquantes à partir de la méthode *Hot Deck* puisque les variables à imputer étaient toutes des variables catégorielles. Cette méthode consiste à remplacer des données manquantes à certaines questions par des données empruntées à d'autres répondants ayant les mêmes caractéristiques (Andridge et Little, 2010).

## 2.5 Analyses statistiques

### 2.5.1 Statistiques descriptives

Pour tous les travaux effectués dans le cadre de cette thèse, les caractéristiques de l'échantillon d'étude (caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie, événements de santé, facteurs nutritionnels) ont été présentées sous forme de moyenne et écart-type (ET) ou de pourcentage, et ont été comparées selon les quantiles de la variable d'exposition (scores nutritionnels « *a priori* » ou indice de mode de vie « sain ») à l'aide des contrastes linéaires pour les variables continues et les tests de Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables catégorielles. Notons que les analyses descriptives sont basées sur les caractéristiques des participants à l'inclusion, à l'exception des événements de santé qui sont considérés au cours du suivi. De plus, dans le but de considérer l'apport en micronutriments indépendamment de l'apport en énergie, les apports en micronutriments ont été ajustés sur l'apport énergétique sans alcool en utilisant la méthode des résidus (Willett et Stampfer, 1986). Les participants inclus ont également été comparés aux participants éligibles exclus à l'aide des tests de Student ou du Chi-2 en fonction de la nature de la variable.

### 2.5.2 Modèles statistiques

Concernant les analyses réalisées à l'aide des données issues de la cohorte SU.VI.MAX, nous avons estimé les rapports de cotes (RC) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>), à l'aide des modèles de régression logistique, puisque tous les participants inclus n'avaient qu'une seule évaluation de la symptomatologie dépressive permettant d'identifier les cas incidents de symptômes dépressifs (parmi les participants qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive).

Quant aux analyses réalisées à partir des données issues de la cohorte NutriNet-Santé, les participants inclus avaient 1 ou 2 évaluations de la symptomatologie dépressive permettant d'identifier les cas incidents de symptômes dépressifs, ce qui nous a permis d'effectuer des modèles de Cox à risques proportionnels pour les données censurées par intervalles (Finkelstein, 1986) et d'estimer les rapports de risques instantanés (encore appelé Hazard Ratio, HR) et les IC<sub>95%</sub> associés. Pour ces analyses, l'âge a été considéré comme la principale variable d'échelle de temps (Thiebaut et Benichou, 2004). Ainsi, le temps d'entrée était défini comme l'âge lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive et le temps de sortie était défini comme : a) l'âge lors de la dernière évaluation de la symptomatologie

dépressive pour les non-cas ou b) la moyenne de l'âge entre la première apparition de symptômes dépressifs et l'âge lors de l'évaluation précédente pour les cas (Finkelstein, 1986). Les variables d'ajustement (toutes collectées à l'inclusion à l'exception des événements de santé) incluses dans nos modèles sont les facteurs de confusion potentiels identifiés dans la littérature et qui sont disponibles dans chacune des cohortes. Le **Tableau 7** résume les principales analyses statistiques effectuées dans le cadre des travaux réalisés au cours de cette thèse. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

**Tableau 7 : Description des principales analyses statistiques réalisées dans le cadre des travaux relatives aux objectives de la thèse**

Question de recherche	Type d'analyse	Variables d'exposition	Variables d'ajustement	Traitement des données manquantes
<b>Analyses portant sur les données issues de la cohorte SU.VI.MAX</b>				
<b>Influence de l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne (mesurée à l'aide de différents scores « <i>a priori</i> ») sur le risque de symptômes dépressifs incidents</b>	Régression logistique (dans la population totale et stratification sur le sexe)	<b>rMED</b> (relative Mediterranean diet score), <b>MDS</b> (Mediterranean Diet Score) et <b>MEDI-LITE</b> (Literature-based adherence score to the Mediterranean diet) modélisés en continu et en tertiles	<p><b>Facteurs sociodémographiques</b> : Age, sexe, niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle et situation familiale</p> <p><b>Indicateurs de mode de vie</b> : Statut tabagique, activité physique, apport énergétique sans alcool et IMC</p> <p><b>Evènements de santé</b> : MCV, diabète de type 2 et cancers</p>	Méthode de régression
<p><b>Objectif primaire :</b></p> <p><b>Effet de l'alimentation « pro-inflammatoire » sur le risque de symptômes dépressifs incidents</b></p> <p><b>Objectif secondaire :</b></p> <p><b>Effet modulateur potentiel du sexe, de l'âge, de l'activité physique et du statut tabagique</b></p>	Régression logistique (dans la population totale et stratification sur l'âge, le sexe, l'activité physique et le statut tabagique)	<b>DII</b> (Dietary inflammatory index) modélisé en continu et en quartiles	<p><b>Facteurs relatifs au design de l'étude SU.VI.MAX</b> : Groupe de supplémentation (actif/placebo), nombre de jours d'enregistrements alimentaires de 24h et intervalle de temps entre les deux évaluations de la symptomatologie dépressive</p> <p>Ajustement supplémentaire sur le score initial de CES-D → Uniquement pour l'étude portant sur l'influence de l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne</p>	Imputation multiple

Question de recherche	Type d'analyse	Variables d'exposition	Variables d'ajustement	Traitement des données manquantes
Analyses portant sur les données issues de la cohorte NutriNet-Santé				
<p><b>Objectif primaire :</b> Effet de plusieurs indicateurs de mode de vie « sain » combinés sur le risque de symptômes dépressifs incidents</p> <p><b>Objectif secondaire :</b> Estimation du risque attribuable à chaque indicateur de mode de vie « sain » et à des indicateurs combinés (proportion de cas attribuable au non-respect du comportement « sain »)</p>	Modèle de Cox à risques proportionnels pour les données censurées par intervalles	<p>*Indice de mode de vie « sain » (<b>HLI</b>, combinaison de la qualité globale du régime alimentaire, du statut tabagique, de la consommation d'alcool, de l'IMC et de l'activité physique) modélisé en continu et en classes</p> <p>*Indices modifiés (suppression d'un indicateur de mode de vie à chaque fois) modélisés en continu et en classes</p> <p>*Indicateurs de mode de vie individuels modélisés en tant que variables binaires (mode de vie « sain » vs. « à risque »)</p>	<p><b>Facteurs démographiques :</b> Age, sexe, situation matrimoniale et zone d'habitation</p> <p><b>Facteurs socioéconomiques :</b> Niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle et revenu mensuel du ménage par unité de consommation</p> <p><b>Indicateur de mode de vie :</b> Statut tabagique, niveau d'activité physique, apport énergétique sans alcool et IMC</p> <p><b>Evènements de santé :</b> MCV, diabète de type 2 et cancers</p>	Méthode <i>Hot Deck</i>
<p><b>Influence de l'adéquation aux recommandations nutritionnelles sur le risque de symptômes dépressifs incidents</b></p>		<p><b>mPNNS-GS</b> (version modifiée du Programme National Nutrition Santé-Guideline Score), <b>PANDiet</b> (Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score), <b>AHEI-2010</b> (Alternative Healthy Eating Index-2010) et <b>DQI-I</b> (Diet Quality Index-International) modélisés en continu (après standardisation) et en tertiles</p>	<p><b>Facteurs relatifs au design de la cohorte NutriNet-Santé :</b> Nombre de jours d'enregistrements alimentaires de 24h et mois d'inclusion dans l'étude</p> <p><b>Variables d'ajustement spécifique à l'étude portant sur le HLI :</b> Indicateurs de mode de vie manquants pour les analyses avec les indices modifiés et les indicateurs de mode de vie individuels</p>	
<p><b>Effet de l'alimentation « pro-inflammatoire » sur le risque de symptômes dépressifs incidents</b></p>	Modèle de Cox pour données censurées par intervalle (dans la population totale et stratification sur l'IMC)	<b>ADII</b> (Alternate Dietary Inflammatory Index) modélisé en continu et en quartiles		

### 2.5.3 Mesure d'impact potentiel : Risque attribuable dans la population (analyses spécifiques à l'article portant sur le HLI)

Dans le cadre de l'étude portant sur l'association prospective entre les indicateurs de mode de vie « sain » combinés et le risque de symptômes dépressifs incidents, nous avons estimé le risque attribuable à chaque indicateur de mode de vie dans la population d'étude (population attributable risk, PAR). Il s'agit en effet d'un indice qui mesure l'impact global du facteur de risque dans la population, en tenant compte de la proportion de personnes exposées, et en supposant une relation causale. Ainsi, il permet d'estimer la proportion de cas de la maladie dans la population qu'on pourrait attribuer au comportement « à risque » concernant l'indicateur de mode de vie qui nous intéresse. Afin d'estimer le PAR, nous avons utilisé la formule suivante qui a été proposée par *Miettinen* (Benichou, 2001; Miettinen, 1974) :

$$PAR = CF * \frac{RR - 1}{RR}$$

*CF* (case fraction) représente la proportion de cas exposés au facteur de risque et *RR* représente dans notre cas les HR ajustés associés (1/HR observé pour le facteur protecteur de l'indicateur concerné).

Par exemple, concernant les symptômes dépressifs, une valeur de PAR de 8 pour le tabac voudrait dire que parmi les cas de symptômes dépressifs observés dans la population étudiée, 8% sont attribuables à la consommation de tabac. Nous avons également calculé les IC<sub>95%</sub> associés à chaque PAR en utilisant un échantillonnage bootstrap, avec 500 répétitions.

### 2.5.4 Inverse probability weighting

Dans la base de données de la cohorte SU.VI.MAX, il y avait un certain nombre de variables qui permettait de discriminer les participants inclus dans le suivi observationnel (SU.VI.MAX 2) de ceux qui n'avaient pas participé à cette seconde phase. En effet, les participants exclus de nos analyses étaient pour la majorité ceux qui n'avaient pas participé à l'étude SU.VI.MAX 2 (ceux qui n'avaient pas rempli le questionnaire CES-D lors de la seconde évaluation de la symptomatologie dépressive). Ces données nous ont donc permis de prendre partiellement en compte le biais de sélection, à l'aide d'une technique statistique nommée « inverse probability weighting » (IPW) (Shen et al., 2011).



L'IPW consiste en effet à attribuer plus de poids aux individus ayant des caractéristiques similaires à celles des individus exclus des analyses. Sa mise en œuvre comprend les différentes étapes suivantes:

- 1- estimer avec un maximum de précision la probabilité d'être inclus dans l'échantillon de l'étude à partir d'un modèle de régression logistique (valeur maximale pour la statistique « C » permettant d'estimer l'aire sous la courbe et test de Hosmer-Lemeshow  $> 0,05$ ), basé sur les caractéristiques à l'inclusion et en particulier des indicateurs de l'exposition;
- 2- calculer les probabilités prédites pour chaque participant;
- 3- calculer l'inverse des probabilités prédites ( $1 / \text{probabilité prédite}$ );
- 4- calculer les « poids stabilisés »: ( $1 / \text{probabilité prédite}$ ) \* (Proportion de participants inclus) ;
- 5- vérifier qu'il n'y ait pas de poids trop grands ( $P90 < 1/2 * \text{somme poids}$ ) ;
- 6- utiliser les poids stabilisés dans l'analyse statistique souhaitée (utilisation du paramètre « poids » dans le modèle de régression par exemple).

Pour le calcul de la probabilité d'inclusion, nous avons considéré la variable « inclusion dans l'échantillon d'étude (oui / non) » en tant que variable dépendante, et la variable d'exposition d'intérêt en tant que variable indépendante. Les modèles ont été ajustés sur diverses variables sociodémographiques, de mode de vie et de santé pour lesquelles il y avait une différence entre les inclus et les exclus ( $P < 0,10$ ), et des tests d'interaction ont également été effectués.

## RESULTATS - PUBLICATIONS

---

Cette thèse a fait l'objet de cinq articles (quatre publiés et un soumis) regroupés en trois parties.

La première partie porte sur l'adéquation à des recommandations nutritionnelles et le risque de symptômes dépressifs incidents dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.

La deuxième partie s'intéresse à l'impact des régimes alimentaires « pro-inflammatoires » sur le risque de symptômes dépressifs incidents dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, ainsi que l'effet modulateur potentiel de certains facteurs associés à la fois à l'inflammation et à la dépression.

La troisième partie porte quant à elle sur le rôle combiné de plusieurs indicateurs de mode de vie « sain » sur le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé.

Dans une dernière partie, nous aborderons brièvement les résultats de deux travaux complémentaires effectués au cours de cette thèse. Le premier porte sur l'association entre l'adéquation au régime MIND et le risque de plaintes mnésique dans la cohorte NutriNet-Santé et le second sur l'association entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le risque de symptômes dépressifs dans la cohorte NutriNet-Santé.

# **1 Adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou à des recommandations nutritionnelles et risque de symptômes dépressifs incidents**

## **1.1 Association prospective entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte SU.VI.MAX**

### **Introduction**

Des habitudes alimentaires plus « saines » ont été associées à un risque plus faible de dépression ou de symptômes dépressifs (Lai et al., 2014; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014), mais peu d'études se sont intéressées à l'alimentation méditerranéenne qui représente pourtant l'un des meilleurs modèles d'une alimentation « saine », en raison de son effet bénéfique sur la mortalité globale, l'inflammation, le stress oxydatif et plusieurs maladies chroniques (Esposito et al., 2013; Koloverou et al., 2014; Ostan et al., 2015; Trichopoulou et al., 2014). Les études disponibles à ce jour sur ce sujet (Fresán et al., 2018; Lai et al., 2017; Masana et al., 2018; Psaltopoulou et al., 2013; Sanchez-Villegas et al., 2013, 2015a; Skarupski et al., 2013; Veronese et al., 2016) sont pour la plupart de nature transversale (Masana et al., 2018; Psaltopoulou et al., 2013; Veronese et al., 2016) et certaines ont porté sur des groupes spécifiques de la population (Lai et al., 2017; Skarupski et al., 2013).

*Ce travail visait donc à évaluer l'association prospective entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de symptômes dépressifs incidents à l'aide des données issues de la cohorte SU.VI.MAX (Annexe 6).*

### **Méthodes**

Pour être inclus dans la présente étude, les participants devaient avoir au moins 3 enregistrements alimentaires de 24h valides au cours des deux premières années de suivi (1994-1996), rempli le questionnaire CES-D en 1996-1997 et 2007-2009 et ne devaient pas avoir de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive (1996-1997). L'adéquation à l'alimentation méditerranéenne a été évaluée à l'aide de plusieurs scores nutritionnels à savoir : le rMED, le MDS et le MEDI-LITE. Les associations entre les scores d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne (modélisés en continu et en tertiles) et le risque de symptômes dépressifs incidents ont été évaluées à l'aide des rapports de cotes (RC) et de leurs IC<sub>95%</sub> estimés à partir des modèles de régression

logistique multivariable. Ces analyses ont également été réalisées séparément chez les hommes et les femmes.

## Résultats

Parmi les 3 523 (1 492 hommes et 2 031 femmes) participants inclus dans l'étude, 172 présentaient des symptômes dépressifs à la fin du suivi. Après ajustement sur divers facteurs de confusion potentiels (facteurs sociodémographiques et de mode de vie), tous les scores d'adéquation à l'alimentation méditerranéenne (modélisés en continu) étaient inversement associés au risque de symptômes dépressifs incidents chez les hommes, mais pas chez les femmes. Les RC (IC<sub>95%</sub>) étaient respectivement de 0,91 (0,83-0,99), 0,81 (0,69-0,96) et 0,86 (0,76-0,98) pour le rMED, le MDS et le MEDI-LITE. Les scores nutritionnels considérés dans nos analyses étaient également inversement associés au risque de symptômes dépressifs incidents dans l'échantillon global, mais les associations n'étaient significatives que pour le MEDI-LITE (RC=0,91 ; IC<sub>95%</sub>=0,84-0,99). Toutefois, ces associations observées ont été atténuées après un ajustement supplémentaire sur le score obtenu lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive, mais sont restées significatives chez les hommes (pour le rMED, les associations n'étaient significatives qu'après la prise en compte du biais de sélection à l'aide de l'IPW).

## Conclusion

Ces résultats suggèrent que la promotion d'une alimentation « saine », caractérisée par une forte consommation de fruits, légumes, poissons, produits céréaliers à grains complets et d'huile d'olive pourrait être une stratégie efficace pour la prévention primaire des symptômes dépressifs au moins chez les hommes.

**Adjibade M.**, Assmann K E., Andreeva V A., Lemogne C., Hercberg S., Galan P. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *European Journal of Nutrition*, 57(3):1225-1235.

## **1.2 Association prospective entre l'adéquation à des recommandations nutritionnelles et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé**

### **Introduction**

De nombreux travaux ont été effectués sur les associations entre les profils alimentaires « *a posteriori* » et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs. Dans l'ensemble, ces études suggèrent un effet bénéfique des profils alimentaires plus « sains » ou « traditionnels » (caractérisés par une consommation élevée de fruits, légumes, produits céréaliers complets, poisson, volailles, huile d'olive) et un effet néfaste des profils alimentaires « malsains » ou de type « occidental » (caractérisés par une consommation élevée de viande rouge, de produits gras, d'aliments transformés ou issus de la restauration rapide), concernant le risque de dépression ou de symptômes dépressifs (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées aux méthodes « *a priori* » basées sur des indices quantitatifs de la qualité nutritionnelle du régime alimentaire et visant à mesurer l'adéquation à des recommandations nutritionnelles (Beydoun et al., 2010; Collin et al., 2016a; Fresán et al., 2018; Kuczmarski et al., 2010; Lai et al., 2017; Loprinzi et Mahoney, 2014; Masana et al., 2018; Meegan et al., 2017; Psaltopoulou et al., 2013; Sanchez-Villegas et al., 2013, 2015a; Skarupski et al., 2013; Veronese et al., 2016; Wu et al., 2018). La plupart des études disponibles ont considéré diverses versions du HEI et les scores reflétant l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne. Des études portant sur d'autres scores nutritionnels « *a priori* » sont donc nécessaires pour augmenter le niveau de preuve et mesurer l'impact potentiel des recommandations en place.

*L'objectif de ce travail était donc d'examiner les associations entre la qualité globale du régime alimentaire mesurée à l'aide de différents scores reflétant l'adéquation aux recommandations nutritionnelles (françaises, américaines et internationales) et le risque de symptômes dépressifs incidents dans une population d'adultes français (Annexe 7).*

### **Méthodes**

Les analyses ont porté sur un échantillon de la cohorte NutriNet-Santé qui avait les données nécessaires pour le calcul des scores nutritionnels, rempli le questionnaire CES-D au moins 2 fois au cours du suivi et qui ne présentait pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive. L'adéquation aux recommandations

nutritionnelles françaises a été évaluée à l'aide du mPNNS et du PANDiet, et l'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines et internationales a été évaluée à l'aide de l'AHEI-2010 et du DQI-I, respectivement. Des modèles de Cox à risques proportionnels pour les données censurées par intervalles ont été utilisés pour estimer les HR et leurs IC<sub>95%</sub>. Les scores nutritionnels ont été modélisés en tertiles (pour simplifier l'interprétation des résultats en adéquation faible, moyenne et forte) et en continu standardisé (pour une meilleure comparaison des résultats entre les scores).

## Résultats

Au total, 26 225 (19 985 femmes et 6 240 hommes) participants âgés de 18-86 ans ont été inclus dans l'étude. A la fin du suivi, 2 166 cas de symptômes dépressifs incidents ont été identifiés. Après ajustement sur divers facteurs de confusion potentiels (modèle complet), tous les scores nutritionnels, à l'exception de l'AHEI-2010 étaient significativement et inversement associés aux symptômes dépressifs incidents. Comparés aux participants qui avaient une faible adéquation (tertile 1), les participants qui avaient une plus forte adéquation au mPNNS-GS, PANDiet et au DQI-I présentaient une réduction du risque de développer des symptômes dépressifs respectifs de 20% (IC<sub>95%</sub>=10-28%), 12% (IC<sub>95%</sub>=2-21%) et 21% (IC<sub>95%</sub>=12-30%). Aussi, une augmentation d'un écart-type pour le mPNNS-GS, PANDiet et DQI-I était respectivement associée à 8% (IC<sub>95%</sub>=4-13%), 5% (IC<sub>95%</sub>=1-9%) et 9% (IC<sub>95%</sub>=5-13%) de moins de risque de présenter des symptômes dépressifs.

## Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que les recommandations nutritionnelles nationales et internationales, même si elles ont été principalement conçues pour la prévention des maladies chroniques liées à l'alimentation, pourraient également être utiles dans une stratégie de prévention primaire des symptômes dépressifs.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *British Journal of Nutrition*, 120(3):290-300.

## **2 Association prospective entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs incidents**

### **Introduction**

Il a été suggéré que l'alimentation est une source majeure de composants bioactifs et qu'elle a des propriétés pro- et anti-inflammatoires (Shivappa et al., 2014). Ceci a été confirmé dans diverses études qui ont montré une association entre l'alimentation et plusieurs biomarqueurs inflammatoires (Calder, 2012; Schwingshackl et Hoffmann, 2014). Des données existantes ont également suggéré un rôle important de l'inflammation dans l'étiologie de la dépression (Berk et al., 2013; Dowlati et al., 2010) ; cependant, peu d'études prospectives en population générale ont étudié l'association entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs (Akbaraly et al., 2016; Bergmans et Malecki, 2017; Jorgensen et al., 2018; Lucas et al., 2014; Phillips et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Vermeulen et al., 2018; Wirth et al., 2017). Dans le cadre de cette thèse, deux études ont porté sur ce sujet, l'une dans la cohorte SU.VI.MAX et l'autre dans la cohorte NutriNet-Santé.

*Ces deux études avaient pour objectif primaire d'examiner l'association prospective entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs. Secondairement, elles consistaient à tester l'effet modulateur potentiel de certains facteurs associés à la fois à l'inflammation et à la dépression (Annexe 8,9).*

### **Méthodes**

#### **➤ Dans la cohorte SU.VI.MAX**

Dans cette cohorte, l'échantillon d'analyses était le même que celui de la précédente étude effectuée dans la cohorte SU.VI.MAX (participants ayant au moins 3 enregistrements alimentaires de 24h valides au cours des deux premières années de suivi, rempli le questionnaire CES-D lors des deux évaluations de la symptomatologie dépressive et ne présentant pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation). Le potentiel inflammatoire du régime alimentaire a été mesuré à l'aide du DII. Cet indice a été modélisé en continu et en quartiles à l'aide des modèles de régression logistique. Les RC et leurs IC<sub>95%</sub> ont été estimés, permettant d'évaluer les associations avec le risque de symptômes dépressifs dans la population globale et séparément chez les hommes et les femmes. Les mêmes analyses selon les quartiles du DII ont été effectuées selon les classes d'âge ( $\leq 49$  vs.  $>49$ ), le niveau

d'activité physique (<1 heure d'activité physique, équivalent à la marche rapide vs. ≥1 heure) et le statut tabagique (non-fumeur vs. ancien fumeur et fumeur actuel).

➤ **Dans la cohorte NutriNet-Santé**

Dans la cohorte NutriNet-Santé, l'étude a porté sur les participants qui avaient au moins 3 enregistrements alimentaires de 24h valides au cours des deux premières années de suivi, rempli le questionnaire CES-D au moins 2 fois au cours du suivi et qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive. Le potentiel inflammatoire du régime alimentaire a été mesuré à l'aide de l'ADII, une version alternative du DII originale, comme développé dans la section méthode. Les associations entre l'ADII (modélisé en continu et en quartiles) et le risque de symptômes dépressifs ont été évaluées à l'aide des HR et leurs IC<sub>95%</sub>, estimés en utilisant des modèles de Cox à risques proportionnels pour les données censurées par intervalles.

**Résultats**

➤ **Dans la cohorte SU.VI.MAX**

A la fin du suivi, 172 cas de symptômes dépressifs incidents ont été identifiés parmi les 3 523 participants âgés de 35-60 ans inclus. Le DII n'était pas significativement associé aux symptômes dépressifs dans l'échantillon global. Dans les modèles stratifiés, les régimes alimentaires « pro-inflammatoires » étaient associés à un risque plus élevé de symptômes dépressifs incidents chez les hommes (RC<sub>quartile4 vs. quartile1</sub>=2,32 ; IC<sub>95%</sub>=1,01-5,35), les fumeurs (RC<sub>quartile4 vs. quartile1</sub>=2,21 ; IC<sub>95%</sub>=1,08-4,52) et les personnes qui pratiquaient peu d'activité physique (RC<sub>quartile4 vs. quartile1</sub>=2,07 ; IC<sub>95%</sub>=1,05-4,07). Aucune association significative n'a été observée chez les femmes, les non-fumeurs et les personnes qui avaient une activité physique élevée (plus d'une heure d'activité physique, comparable à la marche rapide par jour). Par ailleurs, l'âge n'était pas un facteur modulateur.

➤ **Dans la cohorte NutriNet-Santé**

Les analyses ont été effectuées sur un échantillon de 26 730 (20 380 femmes et 6 350 hommes) âgés de 18 ans ou plus. Au cours du suivi, 2 221 cas de symptômes dépressifs incidents ont été identifiés. Après ajustement sur les facteurs sociodémographiques, l'apport énergétique et les facteurs relatifs au design de la cohorte, les participants qui étaient dans le quartile le plus élevé de l'ADII (reflétant un régime alimentaire plus « pro-inflammatoire »)



avaient 19% (IC<sub>95%</sub>=5-35%) de plus de risque d'avoir des symptômes dépressifs, comparés aux participants qui étaient dans le quartile le plus faible. Après ajustement pour l'IMC et les indicateurs de mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme et activité physique), l'association a été atténuée mais est restée significative (HR<sub>quartile4 vs. quartile1</sub>=1,15 ; IC<sub>95%</sub>1,02, 1,31). Cette association observée était similaire après ajustement sur les événements de santé.

Nous avons également observé un effet modulateur de l'IMC (<25 vs ≥ 25). Dans les analyses stratifiées sur l'IMC, les participants qui avaient un IMC ≥ 25 et qui étaient dans le quartile le plus élevé de l'ADII avaient plus de risque d'avoir des symptômes dépressifs que ceux qui étaient dans le quartile le plus faible. Dans le modèle entièrement ajusté, le quartile supérieur de l'ADII était associé à une augmentation du risque de symptômes dépressifs de 29% (4-60%).

## Conclusion

Les résultats de ces études suggèrent que la promotion d'une alimentation « saine » présentant des propriétés anti-inflammatoires est importante pour la prévention des symptômes dépressifs, en particulier chez les personnes ayant déjà un facteur associé à l'augmentation de l'inflammation.

**Adjibade M.**, Andreeva V A., Lemogne C., Touvier M., Shivappa N., Hébert J R, Wirth M D., Hercberg S., Galan P., Julia C, Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2017). The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *The Journal of Nutrition*, 147(5):879-887.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Touvier M., Hercberg S., Galan P., Assmann K E., Julia C & Kesse-Guyot E. (2017). Prospective association between the inflammatory potential of the diet and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort

### **3 Association prospective entre des indicateurs de mode de vie « sain » combinés et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé**

#### **Introduction**

Il a été suggéré que certains indicateurs de mode de vie modifiables tels que la qualité du régime alimentaire, le statut tabagique, la consommation d'alcool, la corpulence et la pratique d'activité physique sont indépendamment associés à la dépression (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013; Sarris et al., 2014) ; cependant, leurs effets combinés concernant le risque de survenue d'une dépression sont moins étudiés (Almeida et al., 2013; Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010; Loprinzi et Mahoney, 2014; Saneei et al., 2016a; Vermeulen-Smit et al., 2015). De plus, aucune étude n'a estimé la proportion du risque attribuable à ces indicateurs de mode de vie concernant la dépression (PAR).

*Ainsi, l'objectif principal de ce travail était de calculer un indice de mode de vie « sain » (Healthy Lifestyle Index ; HLI) qui comporte les indicateurs ci-dessus cités, et d'étudier son association avec le risque de symptômes dépressifs incidents, dans une population d'adulte français. Secondairement, nous avons estimé le PAR pour chaque indicateur de mode de vie et pour des indicateurs combinés (Annexe 10).*

#### **Méthodes**

L'échantillon d'étude était composé de 25 837 participants (âgés de 18-86 ans) de l'étude NutriNet-Santé qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive et qui avaient les données nécessaires pour le calcul de l'indice HLI. Cet indice a été calculé en attribuant 1 point à chaque indicateur de mode de vie « sain » (sur la base des recommandations de santé publique pour l'alimentation et les indicateurs de mode de vie), avec un score total qui variait de 0 à 5 points. La qualité globale du régime alimentaire a donc été mesurée à l'aide d'une version modifiée du PNNS-GS sans les composantes « activité physique » et « alcool ». Les HR et leurs IC<sub>95%</sub> ont été estimés à l'aide des modèles de Cox à risques proportionnels pour les données censurées par intervalles.

## Résultats

Parmi les 26 225 (19 985 femmes et 6 240 hommes) participants âgés de 18 ans ou plus inclus dans l'étude, 2 112 cas de symptômes dépressifs incidents ont été identifiés au cours du suivi. Après ajustement sur les différents facteurs de confusion potentiels, l'augmentation d'1 point de l'indice HLI a été associée à une réduction de 10% (IC<sub>95%</sub>=6-13%) du risque de symptômes dépressifs incidents. Parmi les indicateurs de mode de vie individuels étudiés, la qualité de l'alimentation, la consommation de tabac et la corpulence étaient significativement associées à la dépression. Les PAR estimées (proportion de symptômes dépressifs dans la population attribuable à la non adhésion aux indicateurs de mode de vie « sain » spécifiques) étaient de 8% pour la composante « alimentation saine », 5% pour la composante « IMC normal », 5% pour la « non consommation de tabac » et 14% pour la non adéquation à une combinaison à la fois d'une alimentation « saine », d'une absence de consommation de tabac et d'un IMC normal.

## Conclusion

Nos résultats suggèrent que la modification des modes de vie « à risque », en particulier l'alimentation, l'excès de poids et l'usage du tabac, sont des facteurs majeurs pour la prévention des symptômes dépressifs chez les adultes. Par ailleurs, l'effet cumulatif est important et l'adoption de chacun des comportements « sains » permettrait de prévenir la dépression.

**Adjibade M.**, Lemogne C., Julia C., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Kesse-Guyot E. (2018). Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Journal of Affective Disorders*, 238:554-562.

## 4 Travaux additionnels

### 4.1 Association prospective entre la consommation d'aliments ultra-transformés et le risque de symptômes dépressifs incidents dans la cohorte NutriNet-Santé

Au cours des dernières décennies, une augmentation de la consommation d'aliments ultra-transformés a été observée dans de nombreux pays, en particulier dans les pays occidentaux (Monteiro et al., 2013). Ces aliments sont pour la plupart de mauvaise qualité nutritionnelle et ont été associés à un excès de poids (Canella et al., 2014; Juul et al., 2018) et à un risque plus élevé de diverses pathologies (Fiolet et al., 2018; Rauber et al., 2018; Schnabel et al., 2018). *Dans la présente étude, nous avons examiné l'association entre la proportion d'aliments ultra-transformés dans le régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs incidents (Annexe 11).*

L'échantillon d'étude était constitué de 26 730 participants âgés de 18 ans ou plus de la cohorte NutriNet-Santé qui ne présentaient pas de symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive. La proportion (en poids) d'aliments ultra-transformés dans le régime alimentaire a été calculée pour chaque participant en utilisant la classification NOVA appliquée aux apports alimentaires.

Au total, 2 221 cas incidents de symptômes dépressifs ont été identifiés au cours du suivi. Après ajustement sur divers facteurs de confusion (y compris le profil alimentaire de type « occidental » dérivé des analyses en composantes principales et les apports en lipides, glucides et sodium), une augmentation de 10% de la consommation d'aliments ultra-transformés dans le régime alimentaire a été associée à une augmentation de 21% (15-27%) du risque de survenue des symptômes dépressifs. Dans les analyses concernant la proportion d'aliments ultra-transformés par groupe alimentaire, seules les boissons, les produits laitiers et les produits gras ont été significativement associés au risque de symptômes dépressifs.

Ces résultats suggèrent que la prise en compte de cet aspect non nutritionnel du régime alimentaire est également importante dans un contexte de promotion de la santé mentale.

**Adjibade M.,** Julia C., Allès B., Touvier M., Lemogne C., Srouf B., Hercberg S., Galan P., Assmann K E. & Emmanuelle Kesse-Guyot E. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort (*Soumis*).

## 4.2 Association prospective entre l'adéquation au régime MIND et le risque de plaintes de mémoire subjectives dans la cohorte NutriNet-Santé

La plainte mnésique ou plainte de mémoire subjective est très fréquente, notamment avec l'avancée de l'âge. Elle peut refléter un vieillissement normal, mais peut également prédire un déclin cognitif futur ou une maladie neurodégénérative (Brigola et al., 2015; Jonker et al., 2000; Kaup et al., 2015). De nombreuses études ont suggéré que l'alimentation « saine » pourrait avoir un effet protecteur concernant la santé cérébrale et cognitive, toutefois, peu d'études ont porté sur le lien entre l'alimentation et les plaintes mnésiques. *Ainsi, la présente étude avait pour objectif d'examiner l'association entre l'adéquation au régime MIND « Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay » (un nouveau régime développé pour prévenir les dégénérescences neuronales) et les plaintes mnésiques (mesurées à partir du questionnaire CDS (Cognitive Difficulties Scale)) (Annexe 12).*

L'échantillon d'étude comprenait 6 011 participants âgés de 60 ans ou plus de la cohorte NutriNet-Santé, qui n'avaient pas de plaintes mnésiques (définis par un score CDS  $\geq$  43, (correspondant au quatrième quartile de la distribution du score dans notre population)) lors de la première évaluation.

Au cours du suivi, environ 15% et 30% de cas de plaintes mnésiques ont été identifiés chez les participants âgés de 60-69 ans et 70 ans ou plus, respectivement. Après ajustement sur divers facteurs de confusion, une association inverse et significative a été observée entre l'adéquation au régime MIND et le risque de plaintes mnésiques chez les participants âgés de 70 ans ou plus (HR<sub>tertile3 vs tertile1</sub>=0,69, IC<sub>95%</sub>=0,47-0,99). Cette association a été renforcée après exclusion des participants présentant des symptômes dépressifs (HR<sub>tertile2 vs tertile1</sub>=0,69, IC<sub>95%</sub>=0,49-0,97, HR<sub>tertile3 vs tertile1</sub>=0,62, IC<sub>95%</sub>=0,41-0,93). Aucune association significative n'a été observée chez les participants âgés de 60-69 ans.

Ces résultats suggèrent que le régime MIND pourrait aider à prévenir ou à retarder les plaintes mnésiques (subjectives) chez les adultes plus âgés ne présentant pas de symptômes dépressifs.

**Adjibade M.**, Assmann K E., Julia C., Galan P., Hercberg S. & Emmanuelle Kesse-Guyot E. Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort.

# DISCUSSION GENERALE

---

## 1 Synthèse des principaux résultats et discussion

Ce travail de thèse avait pour objectif d'examiner les associations entre les déterminants nutritionnels de la santé mentale et plus précisément des symptômes dépressifs, à l'aide des données issues des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé. Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide de la version française de l'échelle CES-D et divers scores/indices nutritionnels reflétant la qualité globale du régime alimentaire ont été considérés. Dans l'ensemble, les travaux que nous avons effectués ont confirmé l'effet bénéfique de l'alimentation « saine » sur le risque de survenue des symptômes dépressifs, même si dans certains de ces travaux, les associations n'étaient significatives que dans des sous-groupes de la population. Les résultats relatifs au DII confirment que l'inflammation est un mécanisme sous-jacent crucial des liens entre alimentation/nutrition et symptômes dépressifs. Ces travaux ont également permis de mettre en évidence une association entre la corpulence et certains indicateurs de mode de vie (tels que le statut tabagique et la pratique d'activité physique), combinés ou non à un régime alimentaire de mauvaise qualité nutritionnelle, et le risque de survenue des symptômes dépressifs.

### 1.1 Adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou à des recommandations nutritionnelles et risque de symptômes dépressifs

Contrairement aux profils alimentaires extraits des typologies « *a posteriori* » qui ont été largement étudiés en relation avec le risque de dépression (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014), le lien entre la qualité du régime alimentaire évaluée à l'aide des scores ou indices « *a priori* » a été exploré dans peu d'études (Collin et al., 2016a; Lai et al., 2017; Meegan et al., 2017; Wu et al., 2018). Dans l'ensemble, les scores « *a priori* » qui ont été les plus étudiés en relation avec le risque de dépression sont ceux qui mesurent l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et aux recommandations nutritionnelles américaines.

#### ➤ Adéquation à l'alimentation méditerranéenne

De nombreuses études ont à ce jour porté sur le lien entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de dépression (Fresán et al., 2018; Lai et al., 2017; Masana et al., 2018; Molendijk et al., 2018; Psaltopoulou et al., 2013; Sanchez-Villegas et al., 2013, 2015a;

Skarupski et al., 2013; Veronese et al., 2016), mais peu d'entre elles sont prospectives (Lai et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2013, 2015a; Skarupski et al., 2013). De plus, les études prospectives disponibles divergent en termes de méthodologie, avec certaines d'entre elles qui ont porté sur des groupes spécifiques de la population (Lai et al., 2017; Skarupski et al., 2013). Dans l'ensemble, ces études ont suggéré un effet bénéfique de l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne. Dans une récente méta-analyse, l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne était associée à une réduction de 25% (16-33%) du risque de dépression (Molendijk et al., 2018).

Dans notre étude prospective effectuée chez 3 523 participants de la cohorte SU.VI.MAX âgés de 49,5 (6,2) ans en moyenne à l'inclusion, nous avons mis en évidence un lien entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de symptômes dépressifs incidents chez les hommes. Nos résultats observés chez les hommes sont en accord avec ceux des autres études disponibles qui ont rapporté un effet bénéfique du régime méditerranéen concernant le risque de dépression (Fresán et al., 2018; Lai et al., 2017; Masana et al., 2018; Molendijk et al., 2018; Psaltopoulou et al., 2013; Sanchez-Villegas et al., 2013, 2015a; Skarupski et al., 2013; Veronese et al., 2016). Il est à noter que dans l'étude de *Sanchez-Villegas et al.*, la prise en compte de la variation du régime alimentaire au cours du temps a conduit à une atténuation des associations, mais ces dernières sont restées significatives (Sanchez-Villegas et al., 2015a).

Nos résultats sont également en accord avec ceux des études ayant exploré les associations avec les profils alimentaires dérivés des typologies « *a posteriori* » (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). En effet, les méta-analyses disponibles, ont rapporté un effet bénéfique des profils alimentaires « sains » concernant le risque de dépression (Lai et al., 2014; Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018; Quirk et al., 2013; Rahe et al., 2014). Dans la méta-analyse de *Lai et al.* par exemple, un profil alimentaire « sain » caractérisé par de fortes consommations de fruits, légumes, poisson et produits céréaliers à grains entiers (principales composantes de l'alimentation méditerranéenne) était associé à une réduction de 16% (8-24%) du risque de dépression (Lai et al., 2014).

Contrairement aux résultats de la plupart des études disponibles, nous n'avons pas observé d'associations significatives entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne et le risque de symptômes dépressifs incidents chez les femmes, ni dans la population globale. En accord

avec nos résultats observés chez les femmes, *Chocano-Bedoya et al.* n'ont également pas observé d'associations significatives entre le profil alimentaire « sain » (caractérisé par une forte consommation de fruits, légumes, poisson, produits céréaliers entiers et produits laitiers faibles en gras) et le risque de dépression dans l'étude « Nurses' Health Study » (Chocano-Bedoya et al., 2013).

Une hypothèse possible pour expliquer l'absence d'associations significatives chez les femmes de notre étude est que l'alimentation pourrait être un facteur moins important dans le développement de la symptomatologie dépressive chez les femmes que chez les hommes. En effet, il a été suggéré qu'au cours de la période entre la puberté et la ménopause, les femmes sont plus vulnérables à la dépression que les hommes, et que cela serait principalement attribuable aux fluctuations hormonales qui accompagnent le cycle de reproduction. Ainsi, certaines femmes présentent des épisodes de dépression associés à la période prémenstruelle, la grossesse, la période post-partum et la transition ménopausique (Freeman, 2010; Gordon et al., 2015; Soares et Zitek, 2008).

Ce résultat pourrait également être dû à un biais de classification lié aux symptômes dépressifs chez les femmes. En effet, les femmes rapportent généralement plus de symptômes dépressifs que les hommes (Kessler et Bromet, 2013), ce qui nous a amené à utiliser un seuil spécifique au sexe pour l'identification des cas de symptômes dépressifs. Mais bien que nous ayons utilisé un seuil de CES-D plus élevé pour les femmes, nous ne pouvons pas complètement exclure la possibilité de faux positifs dans ce sous-groupe. Une autre hypothèse possible est le manque de puissance statistique dans notre étude (0,68 selon les estimations).

#### ➤ **Adéquation à des recommandations nutritionnelles**

A notre connaissance, notre étude est la première à avoir examiné les associations entre le PANDiet ou le DQI-I et le risque de symptômes dépressifs incidents. Concernant les recommandations nutritionnelles américaines, l'AHEI et l'AHEI-2010 ont été évalués dans 6 études transversales et 2 études prospectives (Wu et al., 2018). Le PNNS-GS a quant à lui été évalué en relation avec le risque de symptômes dépressifs « récurrents » dans une seule étude (Collin et al., 2016a).

Dans notre étude effectuée chez 26 225 participants âgés de 18 ans ou plus de la cohorte NutriNet-Santé, nous avons observé une association inverse entre l'adéquation aux recommandations nutritionnelles françaises et internationales et le risque de symptômes



dépressifs incidents. En accord avec nos résultats, l'étude ayant investigué le lien entre l'adéquation aux recommandations du PNNS et le risque de symptômes dépressifs « récurrents » a observé une association inverse dans un échantillon de la cohorte SU.VI.MAX (RC pour l'augmentation d'1 point du mPNNS-GS=0,87 ; IC<sub>95%</sub>=0,80-0,94) (Collin et al., 2016a). Nos résultats sont également en accord avec ceux des travaux effectués par *Lai et al.*, qui ont observé une association inverse et dose-réponse entre le maintien d'une adéquation aux recommandations nutritionnelles australiennes (mesurée à l'aide de l'Australian Recommended Food Score) et le risque de développer une dépression chez les participants de l'étude « Australian Longitudinal Study on Women's Health ». La diminution du risque était respectivement de 6% (1-20%) et 14% (4-23%) pour une adéquation modérée et élevée (Lai et al., 2017).

Quant à l'adéquation aux recommandations nutritionnelles américaines, nous n'avons pas trouvé d'association significative dans notre étude, contrairement aux autres études disponibles (Wu et al., 2018). Il est à noter qu'aucune de ces études n'a été effectuée dans une population française. Cette diminution de risque non significative observée pourrait être attribuable aux tailles de portions et aux seuils utilisés dans le calcul de l'indice, qui sont différents de celles des recommandations nutritionnelles françaises et qui pourraient être moins discriminants dans le contexte français.

## **1.2 Potentiel inflammatoire du régime alimentaire et risque de symptômes dépressifs incidents**

Dans le cadre de cette thèse, nous avons exploré les associations entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de symptômes dépressifs incidents dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé. Les résultats observés dans ces deux cohortes mettent en évidence un effet néfaste des régimes alimentaires plus « pro-inflammatoires » sur le risque de dépression. Toutefois, dans la cohorte SU.VI.MAX, les associations n'étaient significatives que chez les hommes, les fumeurs et les personnes qui avaient un faible niveau d'activité physique. Dans la cohorte NutriNet-Santé, les associations étaient significatives dans la population globale et chez les personnes présentant un IMC  $\geq 25$ .

En accord avec nos résultats observés pour la population globale dans la cohorte NutriNet-Santé, et chez les hommes dans la cohorte SU.VI.MAX, la grande majorité des études qui ont examiné les associations entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression ou de symptômes dépressifs ont montré un effet néfaste des régimes alimentaires

plus « pro-inflammatoires » (Akbaraly et al., 2016; Bergmans et Malecki, 2017; Jorgensen et al., 2018; Lucas et al., 2014; Phillips et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Wirth et al., 2017). Une seule étude qui a utilisé la méthode RRR pour mesurer le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et qui a été menée dans un échantillon constitué de personnes âgées et de taille relativement faible n'a pas observé d'association positive entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression (Vermeulen et al., 2018).

Notons qu'à l'exception de cette étude et celle de *Lucas et al.* qui ont utilisé la RRR pour mesurer le potentiel inflammatoire du régime alimentaire (Lucas et al., 2014; Vermeulen et al., 2018), les études disponibles ont utilisé le DII (Akbaraly et al., 2016; Bergmans et Malecki, 2017; Jorgensen et al., 2018; Phillips et al., 2017; Sanchez-Villegas et al., 2015b; Shivappa et al., 2016, 2018; Wirth et al., 2017).

Les résultats observés dans les différents sous-groupes suggèrent un effet inflammatoire de l'alimentation cumulé à celui de l'excès de poids ou d'autres indicateurs de mode de vie potentiellement « pro-inflammatoire » (consommation de tabac ou faible activité physique) (Berk et al., 2013; Goncalves et al., 2011; Lasser et al., 2000; Lawlor et Hopker, 2001; Lopresti et al., 2013; Vulser et al., 2015). A notre connaissance, une seule étude a effectué des analyses stratifiées sur des facteurs autres que le sexe (Sanchez-Villegas et al., 2015b). Dans notre étude chez les participants de la cohorte NutriNet-Santé, l'IMC était un facteur modulateur de l'association entre le potentiel inflammatoire du régime alimentaire et le risque de dépression, contrairement aux résultats observés dans l'étude de Sanchez-Villegas (Sanchez-Villegas et al., 2015b). Toutefois, nous n'avons pas utilisé le même seuil que dans cette étude (IMC < 30 vs. IMC ≥ 30 contre IMC < 25 vs. IMC ≥ 25 dans notre étude) qui a tout de même montré un risque estimé plus élevé chez les participants présentant une obésité.

### **1.3 Indicateurs de mode de vie « sain » combinés et risque de symptômes dépressifs incidents**

Les résultats observés dans cette étude prospective qui a porté sur 25 837 participants âgés de 18 ans ou plus de la cohorte NutriNet-santé suggèrent qu'une adhésion à un nombre croissant d'indicateurs de mode de vie « sain » est associée à une diminution du risque de symptômes dépressifs. Ces résultats sont en accord avec ceux des autres études disponibles, qui ont toutes observé un effet bénéfique de présenter plusieurs indicateurs de mode de vie « sain » combinés (Almeida et al., 2013; Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010; Loprinzi et

Mahoney, 2014; Saneei et al., 2016a; Vermeulen-Smit et al., 2015). Toutefois, ces études présentent des différences méthodologiques, plus particulièrement dans la considération des indicateurs de mode de vie pris en compte. Au total :

- 2 études ont évalué la qualité du régime alimentaire uniquement en se basant sur la déclaration de la consommation de fruits et légumes (Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010) ;
- 1 étude n'a pas inclus l'alimentation (Almeida et al., 2013) ;
- 3 études n'ont pas inclus l'IMC (Harrington et al., 2010; Loprinzi et Mahoney, 2014; Vermeulen-Smit et al., 2015) ;
- 1 étude a inclus la détresse psychologique (Saneei et al., 2016a).

Pour le calcul du HLI dans notre étude, nous avons inclus le statut tabagique, la consommation d'alcool, la pratique d'activité physique, la qualité du régime alimentaire ainsi que l'IMC (pour mieux distinguer les personnes ayant des comportements « à risque » en ce qui concerne l'alimentation et/ou l'activité physique, mais qui diffèrent en termes d'IMC).

L'effet néfaste des indicateurs individuels tels que l'excès de poids, la consommation de tabac et le régime alimentaire de faible qualité nutritionnelle a également été confirmé. Quant à la consommation d'alcool et la pratique d'activité physique, les associations observées n'étaient pas significatives, contrairement aux résultats attendus (surtout pour l'activité physique). Ces résultats seraient principalement dus aux caractéristiques de notre population d'étude qui est majoritairement composée de femmes et qui comprend très peu de grands buveurs, ainsi qu'une proportion importante de personnes ayant des comportements « sains » concernant l'activité physique.

A notre connaissance, le risque attribuable n'a été estimé dans aucune étude portant sur les indicateurs de mode de vie et la survenue d'une dépression. Dans notre étude, les PAR estimés laissent penser que certains indicateurs de mode de vie « sain » sont plus importants que d'autres dans le risque de symptômes dépressifs sans toutefois que les intervalles de confiance soient exclusifs. Il serait donc intéressant d'estimer le poids de chaque indicateur de mode de vie dans le risque de survenue de la dépression.

## **2 Mécanismes biologiques relatives aux associations observées entre la nutrition et la dépression**

Au cours de ces dernières années, il a été suggéré que l'inflammation chronique serait impliquée dans la physiopathologie de diverses maladies chroniques, y compris la dépression (Berk et al., 2013; Palazidou, 2012; Raison et al., 2006). Ces observations sont soutenues par plusieurs études qui ont rapporté des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum des patients présentant un EDM (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Kohler et al., 2017). De plus, des essais contrôlés randomisés ont montré que les anti-inflammatoires étaient efficaces dans le traitement de la dépression, ce qui suggère une relation causale (Kohler et al., 2017). Il a également été montré que les personnes présentant des troubles dépressifs ont une inflammation du cerveau, ce qui pourrait expliquer le lien entre la dépression et les maladies neurodégénératives (Setiawan et al., 2015). Notons que les cytokines pro-inflammatoires influencent presque toutes les voies impliquées dans la physiopathologie de la dépression, telles que, les altérations de l'expression des neurotransmetteurs, la fonction neuroendocrinienne et la plasticité synaptique (Dantzer et al., 2008; Hoyo-Becerra et al., 2014; Kessler, 2003; Miller et al., 2009). Récemment, des mécanismes basés sur le microbiote intestinal ont été suggérés pour les liens entre l'inflammation de l'intestin et la santé mentale (Parker et al., 2006; Tassoni et al., 2008).

### **2.1 Inflammation, stress oxydatif et perturbation de la neurotransmission**

De nombreuses études suggèrent que l'inflammation chronique serait est un médiateur possible de l'association entre les facteurs de risque modifiables (alimentation, tabagisme, activité physique et surpoids/obésité) et la dépression (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013). Ces résultats ont été confirmés par diverses études qui ont rapporté qu'un régime alimentaire « sain » (Barbaresko et al., 2013; Rahe et al., 2014) et la pratique régulière d'une activité physique sont associés à un niveau plus faible de marqueurs inflammatoires (Nimmo et al., 2013) alors que le tabagisme (Shiels et al., 2014), le surpoids (Asghar et Sheikh, 2017) et la grande consommation d'alcool (Imhof et al., 2001) sont associés à une concentration biologique accrue de marqueurs inflammatoires. En effet, l'inflammation chronique est une réponse naturelle du système immunitaire suite à une agression, caractérisée par la production excessive de molécules inflammatoires.

Il a également été suggéré que les cytokines pro-inflammatoires affectent les systèmes neuronaux impliqués dans la régulation de l'humeur par un déséquilibre dans la production et la transmission des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline et le glutamate. Toutefois, la production de neurotransmetteurs nécessite des quantités adéquates de divers acides aminés (tryptophane, tyrosine et glutamine), minéraux (zinc, cuivre, fer, magnésium) et vitamines du groupe B (B6, B12, acide folique). Le rôle bénéfique du régime alimentaire « sain » pourrait donc en partie être attribué à ses composantes, notamment les grains entiers, les fruits et légumes, le poisson, les noix et l'huile d'olive, qui assurent un apport adéquat de divers vitamines et minéraux antioxydants. Les acides gras oméga-3 (dérivés du poisson) et principalement l'acide docosahexaénoïque (qui est le plus abondant dans le cerveau), inhibent la libération de cytokines pro-inflammatoires et augmentent les niveaux de facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau, entraînant une amélioration de la neurotransmission et de la plasticité synaptique (Parker et al., 2006; Tassoni et al., 2008). A leur tour, les antioxydants (dérivés de l'huile d'olive, les légumineuses, les noix, les fruits et légumes) réduisent le stress oxydatif résultant d'un excès de « Reactive Oxygen Species » (ROS). Quant aux vitamines du groupe B (fournies par les grains entiers, les légumes, les légumineuses, les fruits et les noix), elles jouent un rôle important dans la synthèse des neurotransmetteurs qui affectent l'humeur (White et al., 2015).

Le tabac, est quant à lui considéré comme un agent inflammatoire. Il constitue un facteur de risque majeur dans le développement de plusieurs maladies chroniques caractérisées par une composante inflammatoire, et a été associé à un niveau accru de marqueurs inflammatoires (Lee et al., 2012). La fumée de cigarette contient plusieurs toxines, notamment des radicaux libres, des métaux et d'autres substances immunomodulatrices pouvant induire une inflammation chronique (Berk et al., 2013). Les études ayant examiné les associations entre le statut tabagique et l'inflammation sont rares, mais certaines données suggèrent des niveaux systémiques plus élevés de marqueurs inflammatoires (incluant la protéine C-réactive et d'autres cytokines pro-inflammatoires) chez les fumeurs (Shiels et al., 2014; Tonstad et Cowan, 2009).

Concernant l'obésité, elle est reconnue comme une affection inflammatoire chronique de bas grade résultant en grande partie de l'infiltration de tissus adipeux par les macrophages et d'autres cellules immunitaires, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres et de la résistance à l'insuline (Asghar et Sheikh, 2017). Pour ce qui est de l'activité physique, son effet bénéfique est attribué à ses propriétés anti-inflammatoires, principalement par son rôle

sur le tissu adipeux (réduction de la masse grasse), sur le système immunitaire et les muscles squelettiques (augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires). Dans l'ensemble, les données suggèrent une réduction des niveaux de marqueurs pro-inflammatoires et une augmentation des niveaux de marqueurs anti-inflammatoires (Beavers et al., 2010).

## **2.2 Axe intestin-cerveau**

Il a été suggéré que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la communication bidirectionnelle qui existe entre l'intestin et le cerveau (le Gut-Brain-Axis, impliquant le système nerveux entérique, le système nerveux autonome, le système immunitaire neural, le système neuroendocrinien et le système nerveux central), et serait impliqué dans la physiopathologie des maladies à composante inflammatoire (y compris la dépression) (Clapp et al., 2017; Mayer, 2011; Petra et al., 2015; Wang et Wang, 2016). En effet, un microbiome intestinal « sain » se compose de bactéries bénéfiques pour le système digestif qui décomposent, absorbent et assimilent les nutriments provenant de l'alimentation, contribuant ainsi au fonctionnement normal des voies de communication entre l'intestin et le cerveau. Les bactéries intestinales sont également capables de réguler la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, et de produire des neurotransmetteurs stabilisant l'humeur, tels que la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique, la noradrénaline et la dopamine qui interviennent aussi dans l'axe intestin-cerveau (Evrensel et Ceylan, 2015; Foster et al., 2017; Foster et McVey Neufeld, 2013).

Cependant, divers facteurs environnementaux, psychosociaux et de santé, incluant des facteurs de mode de vie modifiables tels que l'alimentation, le tabagisme et la consommation d'alcool peuvent entraîner une dysbiose (altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale), susceptible de moduler l'inflammation au niveau de l'intestin, puis impacter la communication entre l'intestin et le cerveau (Albenberg et Wu, 2014; Foster et al., 2017; Lloyd-Price et al., 2016; Wallace et Milev, 2017).

Concernant l'alimentation, il a été suggéré que les régimes alimentaires « sains » favoriseraient le développement des bactéries bénéfiques pour le système digestif, tandis que les régimes alimentaires de type « occidental » favoriseraient le développement des bactéries nocives (Simpson et Campbell, 2015; Singh et al., 2017). Des données récentes suggèrent également que les probiotiques ont la capacité de rétablir l'équilibre microbien normal et

jouent un rôle important dans le traitement et la prévention de la dépression (Evrensel et Ceylan, 2015; Wallace et Milev, 2017).

### **3 Considérations méthodologiques**

#### **3.1 Erreurs de mesure et validité des données**

##### **3.1.1 Données relatives à la symptomatologie dépressive**

Dans le cadre des travaux effectués au cours de cette thèse, nous avons utilisé l'échelle CES-D pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive. Il ne s'agit donc pas de la dépression, mais plutôt de la présence de symptômes dépressifs au cours de la semaine précédant l'enquête. Cette échelle ne permet pas d'identifier un état dépressif ancien ou d'estimer le temps depuis lequel la personne a des symptômes dépressifs. La répétition de l'évaluation est donc importante, puisque l'intensité de la symptomatologie dépressive varie au cours du temps (notamment en fonction de l'exposition à des événements stressants ou suite à un traitement). La consistance interne de l'échelle (capacité des items à mesurer la même dimension) a été estimée par *Radloff et Locke* qui ont rapporté un coefficient de corrélation de 0,51 et 0,67 à 2 et 4 semaines respectivement (Radloff, 1977). Dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, le coefficient alpha de Cronbach était supérieur ou égal à 0,80 pour toutes les évaluations de la symptomatologie dépressive, indiquant une bonne cohérence interne des items.

##### **3.1.2 Données alimentaires**

Dans les cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé, les consommations alimentaires ont été estimées à l'aide des enregistrements alimentaires de 24 heures répétés au cours des deux premières années de suivi. Afin d'avoir des données plus précises de la consommation alimentaire habituelle des participants, nous n'avons inclus dans nos analyses que ceux qui avaient fourni au moins 3 enregistrements alimentaires de 24 heures non consécutifs au cours de cette période. D'après les données existantes, un minimum de 3 à 10 enregistrements serait nécessaire pour avoir des estimations précises de la consommation alimentaire (Willett, 2012). Toutefois, d'autres études recommandent des nombres d'enregistrements plus élevés (4 à 6) (Carroll et al., 2012; Mennen et al., 2002). Dans la cohorte SU.VI.MAX par exemple, il a été suggéré qu'au moins 8 enregistrements étaient nécessaires pour obtenir des

estimations précises intégrant la variabilité intra-individuelle des apports (Mennen et al., 2002). Toutefois, le choix de 3 enregistrements permettrait de limiter le biais de sélection, dans la mesure où la motivation des participants décroît avec le nombre d'enquête (Gersovitz et al., 1978). Au vu de cette observation, les participants qui remplissent un plus grand nombre d'enquêtes seraient potentiellement ceux qui s'intéressent le plus à la nutrition, et pourraient de ce fait avoir des caractéristiques particulières. Dans nos échantillons d'études, approximativement 88% des participants ont rempli au moins 6 enquêtes alimentaires dans chacune des cohortes, et 80% (dans SU.VI.MAX) et 67% (dans NutriNet-Santé) ont rempli au moins 8 enquêtes alimentaires.

La méthode d'enregistrements alimentaires de 24 heures répétés est soumise à de potentielles erreurs de mesure, bien que fournissant des estimations de consommation alimentaire plus précises que les fréquences de consommation alimentaire ou les rappels de 24 heures répétés (à cause du biais de mémorisation, en plus de l'erreur de mesure). Les erreurs de mesure les plus fréquentes sont la sous-déclaration et la mauvaise estimation des quantités d'aliments consommées. Dans la cohorte NutriNet-Santé, les sous-déclarants ont été identifiés à l'aide de la méthode proposée par Black (Black, 2000) (comme expliqué dans la section méthode) et ont été exclus de nos analyses. Dans la cohorte SU.VI.MAX, ce sont des seuils prédéfinis pour l'apport énergétique qui ont été utilisés. La sur-déclaration a également été traitée dans les deux cohortes. Concernant les erreurs liées à l'estimation des quantités consommées, l'utilisation de photographies validées pour estimer les tailles de portions permettrait de limiter ce type d'erreur (Le Moullec et al., 1996). Il est à noter que dans la cohorte NutriNet-Santé, les données alimentaires ont été validées contre des biomarqueurs sanguins et urinaires (Lassale et al., 2015, 2016) et ont par ailleurs montré une bonne concordance en comparaison à celles recueillies lors d'un entretien avec une diététicienne (Touvier et al., 2011).

Les données alimentaires sont également soumises à des erreurs de mesure liées au calcul des apports nutritionnels. En effet, cette erreur provient des tables de composition des aliments et est due à la variation de la composition des aliments selon divers facteurs. Toutefois, les tables de composition des aliments utilisées dans les deux cohortes ont été validées (Hercberg, 2005).

### **3.1.3 Données anthropométriques et indicateurs de mode de vie**

Dans la cohorte SU.VI.MAX, les données de poids et de taille ont été mesurées lors des examens cliniques par un personnel formé (Hercberg et al., 1998). Toutefois, cela n'exclut pas



des erreurs liées au calibrage de l'appareil de mesure, à la lecture de la mesure, ou encore au report des données.

Dans la cohorte NutriNet-Santé, ces données ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire auto-administré sur Internet. Cette méthode est sujette à des biais de déclaration et pourraient donc entraîner des erreurs de classification. Toutefois, ces données ont montré une bonne concordance, comparées aux données issues de questionnaires papiers (Touvier et al., 2010), et ont été validées dans un sous-échantillon de la population à l'aide des données déclarées à un technicien en face à face et à des données mesurées.

Notons que les données d'activité physique auto-déclarées sont également sujettes à des biais de déclaration, même quand elles sont recueillies à l'aide de questionnaires validés.

### **3.1.4 Limites liées aux scores nutritionnels**

Bien que présentant un grand nombre de forces, les scores « *a priori* » présentent un certain nombre de limites relatives au mode de calcul du score, au choix des composantes incluses et leur poids, ainsi qu'aux seuils prédéfinis permettant d'attribuer les points (Moeller et al., 2007; Waijers et al., 2007).

Tout d'abord, les définitions des composantes basées sur des groupes alimentaires sont diverses car il n'existe pas toujours de consensus concernant les items à inclure dans chaque groupe. De plus, la méthode de recueil des données alimentaires a également une importance, car elle fournit des précisions variables dans certains cas. Par exemple, dans certains scores, on retrouve à la fois des composantes exprimées en nombre de portions par jour et d'autres en fréquences de consommation par jour ou par semaine.

Le système de cotation peut également être variable d'une étude à l'autre, notamment pour les scores ou indices basés sur des systèmes complexes. Lorsque nous prenons l'AHEI-2010 par exemple, les points devraient normalement être attribués proportionnellement à la consommation relative à chaque composante, mais certaines études utilisent un autre système plus simple ou des quantiles. Un autre enjeu est la prise en compte ou non de l'apport énergétique, alors que cette dernière est très corrélée au score total obtenu. Toutes ces limites pourraient en partie expliquer les disparités de résultats observées d'une étude à l'autre.

### **3.2 Biais de causalité inverse et biais de confusion**

Tout d'abord, malgré la nature prospective de nos études, nous ne pouvons pas totalement exclure la causalité inverse. En effet, il a été suggéré que le lien existant entre la plupart des facteurs de mode de vie et la dépression est bidirectionnel (Fluharty et al., 2017; Luppino et al., 2010). Par conséquent, la dépression aurait également pu conduire au développement de comportements « à risque » liés au mode de vie (Rahe et al., 2016; Strine et al., 2008; Yu et al., 2014). Toutefois, nous avons exclus de nos échantillons d'étude, les participants ayant déclaré un diagnostic de dépression ou un traitement avec des antidépresseurs au cours de la collecte des données alimentaires, ainsi que les participants présentant des symptômes dépressifs lors de la première évaluation de la symptomatologie dépressive, permettant de réduire considérablement le risque de causalité inverse. Toutefois, le premier facteur de risque de dépression est le fait d'avoir déjà présenté un épisode dépressif. Il serait de ce fait intéressant d'explorer le rôle des épisodes dans le passé.

De plus, la possibilité de confusion résiduelle doit être rappelée lors de l'interprétation de nos résultats. En effet, bien qu'un grand nombre de facteurs de confusion ait été pris en compte dans nos études, certains facteurs associés à la dépression n'ont pas été mesurés (ou pris en compte) dans les deux cohortes, en particulier, les antécédents familiaux de troubles dépressifs, les événements stressants de la vie (chômage, deuil, etc.), les troubles du sommeil et les traits de personnalité, et seraient donc potentiellement responsables de biais dans nos estimations (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013).

### **3.3 Représentativité des échantillons d'étude et généralisation des résultats**

La validité externe de nos résultats pourrait être impactée par divers facteurs. Tout d'abord, le recrutement des participants dans les deux cohortes est basé sur le volontariat, ce qui pourrait entraîner un biais de sélection, puisque la plupart des personnes qui se seraient portées volontaires seront très probablement intéressées par la nutrition et pourraient donc présenter des caractéristiques spécifiques et une meilleure santé globale, comparé à la population globale (Galea et Tracy, 2007; Rothman, 2008). Par exemple, comparée à la population française, la cohorte NutriNet-Santé inclut davantage de femmes et de personnes ayant un niveau d'éducation élevé (Andreeva et al., 2015).

Afin d'avoir des données plus précises de la consommation alimentaire habituelle des participants et de suivre un schéma prospectif, nous avons exclus un grand nombre de

participants de nos études, ce qui pourrait entraîner un biais supplémentaire de sélection et donc un biais dans les estimations du risque. Toutefois, dans les analyses effectuées à l'aide des données issues de la cohorte SU.VI.MAX, l'utilisation de l'« *inverse probability weighting* » pour tenir compte du biais de sélection au cours du suivi a fourni des résultats similaires en termes de tendance, mais les associations observées chez les hommes ont été renforcées.

Une autre limite spécifique à la cohorte NutriNet-Santé est l'utilisation d'Internet qui pourrait également entraîner un biais de sélection puisque seules les personnes qui y ont accès peuvent participer à l'étude. Toutefois, bien que présentant certaines limites, l'étude NutriNet-Santé permet d'inclure un grand nombre de personnes.

### **3.4 Aspects spécifiques aux analyses portant sur les modes de vies « sains » combinés**

Le calcul de l'indice HLI présente une limite relative à l'absence d'attribution de poids (pondération) aux indicateurs de mode de vie inclus, supposant que tous les facteurs considérés influencent de la même manière le risque de développer une dépression, ce qui n'est probablement pas le cas. Des études futures devraient donc être menées afin de déterminer le poids de chaque facteur de risque modifiable dans l'apparition de la dépression.

De plus, pour le calcul de l'indice, nous avons dichotomisé les indicateurs de mode de vie selon les recommandations françaises de santé publique en vigueur. Cette approche méthodologique pourrait conduire à une perte d'information, mais cela permet d'évaluer les bénéfices cumulés de manière simple. Il convient également de noter que la considération de différentes valeurs seuils donnerait également lieu à des estimations de risque différentes.

Nos résultats concernant les PAR estimés dans l'étude portant sur les indicateurs de mode de vie « sain » combinés devraient également être généralisés avec prudence. En effet, étant donné que les estimations se font en supposant une relation causale entre les facteurs de risque et la pathologie, et prennent en compte l'exposition au risque dans la population, les PAR estimés pourraient être différents d'une étude à l'autre et également en comparaison avec ceux de la population générale. Ceci serait principalement dû aux différences dans le niveau et la fréquence d'exposition.

## **4 Perspectives de recherche**

De nombreux travaux ont porté sur la dépression au cours des dernières décennies, et ont permis de mieux comprendre les facteurs qui y sont associés, y compris les facteurs liés à l'alimentation et à d'autres indicateurs de mode de vie modifiables. Cependant, de nombreuses questions restent encore à élucider et pourraient constituer des perspectives de recherche intéressantes pour l'avenir.

### **4.1 Associations entre le chômage, les facteurs de mode de vie et la dépression**

L'un des facteurs de risque psychosociaux très important de nos jours dans la survenue des troubles mentaux et en particulier la dépression est le statut face à l'emploi. Il a en effet été suggéré que le chômage (notamment lorsqu'il est de longue durée) serait associé à un risque plus élevé de maladie mentale, en particulier la dépression et les troubles anxieux (Herbig et al., 2013; Zuelke et al., 2018).

Le chômage peut directement conduire à une maladie mentale (particulièrement à cause du stress qu'il induit), ou à des comportements « à risque » tels qu'une alimentation de mauvaise qualité nutritionnelle, la consommation d'alcool, le tabagisme et le faible niveau d'activité physique, qui sont tous des facteurs de risque de plusieurs troubles mentaux (la dépression y compris) (Bartley, 1994). La dépression étant le trouble de santé mental le plus répandu, il serait intéressant de comprendre dans quelle mesure les indicateurs de mode de vie (plus particulièrement l'alimentation) interviennent dans la relation entre le chômage et la dépression.

Dans le cadre de cette étude, il serait intéressant de tenir compte d'un maximum de facteur de confusion afin de mieux évaluer l'effet de l'alimentation en tant que médiateur ou modulateur. La prise en compte des caractéristiques sociodémographiques et économiques, ainsi que le soutien social serait particulièrement utile car il est probable que certains sous-groupes de chômeurs (les personnes ayant une situation financière acceptable ou un fort soutien social par exemple) soient moins « à risque » de développer une dépression.

### **4.2 Association bidirectionnelle entre l'alimentation et la dépression**

Il est maintenant admis qu'un régime alimentaire « sain » procurant des quantités suffisantes de divers nutriments essentiels joue un rôle important dans la survenue des troubles dépressifs

(Li et al., 2017b; Molendijk et al., 2018). Par ailleurs, la dépression pourrait également inciter les individus présentant ce trouble à consommer des types ou des quantités d'aliments pouvant nuire à la santé. Ainsi, certaines personnes dépressives ont tendance à augmenter la consommation d'aliments à teneur élevée en sucres ou en lipides, ainsi que celle des aliments « réconfortants » (tels que les gâteaux et le chocolat) qui sont potentiellement dommageables pour la santé, tandis que d'autres réduisent drastiquement leurs apports alimentaires jusqu'à un risque d'insuffisance énergétique (Paans et al., 2018). L'évaluation d'un lien bidirectionnel potentiel entre l'alimentation et la dépression est très peu étudiée alors qu'il est important de mieux comprendre la nature et le sens de ces liens.

### **4.3 Rôle de l'alimentation dans la récurrence des symptômes dépressifs**

Il a été suggéré qu'après un premier épisode dépressif, plus de 50% des individus présenteront un deuxième épisode au cours de leur vie, et 80% de ceux qui ont eu deux antécédents de troubles dépressifs auront une autre récurrence (Burcusa et Iacono, 2007). Compte tenu du caractère si récurrent de la dépression et de l'impact social et économique qu'elle induit, il serait intéressant d'examiner le rôle potentiel des facteurs de mode de vie modifiables (plus particulièrement des facteurs nutritionnels) dans la récurrence de la dépression, en tenant compte des épisodes antérieurs ainsi que des changements de comportements alimentaires et d'autres indicateurs de mode de vie.

Cette étude pourrait être réalisée à partir des données de la cohorte NutriNet-Santé pour laquelle nous disposons de données répétées sur la symptomatologie dépressive, les consommations alimentaires ainsi que d'autres indicateurs de mode de vie et facteurs potentiellement associés à la dépression qui varient au cours du temps (tels que le changement du statut matrimonial ou du statut face à l'emploi par exemple). Dans le cadre de ces analyses, des modèles linéaires généralisés pourraient être utilisés afin de modéliser les changements au cours du temps.

### **4.4 Association entre l'adéquation aux nouvelles recommandations nutritionnelles françaises et le risque de symptômes dépressifs**

Les recommandations nutritionnelles françaises ont été mises à jour par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2017 (Haut Conseil de la Santé Publique, 2017). Un score d'adéquation tenant compte de ces révisions est en cours de développement. Il serait particulièrement

intéressant d'étudier le rôle de ces nouvelles recommandations sur le risque de dépression et de comparer les résultats à ceux obtenus avec les recommandations précédentes afin d'apporter des arguments concernant la valeur prédictive en termes de morbidité.

## CONCLUSION

---

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont contribué à une meilleure compréhension du rôle potentiel de la qualité du régime alimentaire, de la corpulence et d'autres indicateurs de mode de vie (activité physique, consommation de tabac) concernant le risque de symptômes dépressifs. Nos résultats dans l'étude NutriNet-Santé suggèrent qu'une alimentation « anti-inflammatoire », ou en accord avec les recommandations nutritionnelles françaises ou internationales serait associée à un moindre risque de survenue de symptômes dépressifs ; tandis que l'excès de poids et la consommation de tabac seraient associés à un risque plus élevé de symptômes dépressifs. De plus, l'adoption d'un nombre croissant d'indicateurs de mode de vie « sain » serait inversement associée au risque de symptômes dépressifs incidents, suggérant un rôle cumulatif et synergique de ces différents facteurs. Dans la cohorte SU.VI.MAX, les résultats de nos travaux suggèrent que l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne aurait un effet bénéfique concernant le risque de symptômes dépressifs (plus particulièrement chez les hommes) ; alors que l'alimentation « anti-inflammatoire », serait un facteur de risque pour la survenue des symptômes dépressifs chez les hommes et chez les individus ayant d'autres comportements « à risque » (consommation de tabac ou faible niveau d'activité physique).

Ces observations soulignent l'importance d'une meilleure promotion des comportements « sains » relatifs à l'alimentation, l'activité physique, la consommation de tabac, ainsi que le maintien d'un IMC normal, dans un contexte de prévention primaire de symptômes dépressifs.

Toutefois, il serait intéressant que les futures études puissent également prendre en compte les facteurs psychosociaux potentiellement liés à la dépression, afin de mieux évaluer le rôle des indicateurs de mode de vie modifiables dans la survenue des troubles dépressifs.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Tudor-Locke, C., et al. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1575–1581. doi:10.1249/MSS.0b013e31821ece12.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Montoye, H. J., Sallis, J. F., et al. (1993). Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *MedSciSports Exerc* 25, 71–80.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., et al. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *MedSciSports Exerc* 32, S498–S504.
- Akbaraly, T., Kerlau, C., Wyart, M., Chevallier, N., Ndiaye, L., Shivappa, N., et al. (2016). Dietary inflammatory index and recurrence of depressive symptoms: Results from the Whitehall II Study. *Clin.Psychol.Sci.* 4, 1125–1134.
- Akbaraly, T. N., Sabia, S., Shipley, M. J., Batty, G. D., et Kivimaki, M. (2013). Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms: evidence for sex differentials in the Whitehall II study. *Am.J.Clin.Nutr.* 97, 419–427.
- Albenberg, L. G., et Wu, G. D. (2014). Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology* 146, 1564–1572. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.058.
- Aleksandrova, K., Pischon, T., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Fedirko, V., Norat, T., et al. (2014). Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC.Med.* 12:168. doi: 10.1186/s12916-014-0168-4., 168–0168.
- Alkerwi, A. (2014). Diet quality concept. *Nutrition.* 30, 613–618.
- Almeida, O. P., Ford, A. H., et Flicker, L. (2015). Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int. Psychogeriatr.* 27, 727–737. doi:10.1017/S1041610215000046.
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., McCaul, K., et Flicker, L. (2013). A risk table to assist health practitioners assess and prevent the onset of depression in later life. *Prev.Med.* 57, 878–882.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. USA.
- Andreeva, V. A., Salanave, B., Castetbon, K., Deschamps, V., Vernay, M., Kesse-Guyot, E., et al. (2015). Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J. Epidemiol. Community Health* 69, 893–898. doi:10.1136/jech-2014-205263.



- Andresen, E. M., Malmgren, J. A., Carter, W. B., et Patrick, D. L. (1994). Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am.J.Prev.Med.* 10, 77–84.
- Andridge, R. R., et Little, R. J. (2010). A Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-response. *Int.Stat.Rev.* 78, 40–64.
- Anglin, R. E. S., Samaan, Z., Walter, S. D., et McDonald, S. D. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 202, 100–107. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666.
- ANSES (2012). Table Ciqual 2012. Composition nutritionnelle des aliments. Disponible sur : <http://www.ansespro.fr/TableCIQUAL/index.htm>.
- Appleton, K. M., Sallis, H. M., Perry, R., Ness, A. R., et Churchill, R. (2015). Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD004692. doi:10.1002/14651858.CD004692.pub4.
- Appleton, K. M., Sallis, H. M., Perry, R., Ness, A. R., et Churchill, R. (2016).  $\omega$ -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. *BMJ Open* 6, e010172. doi:10.1136/bmjopen-2015-010172.
- Arvaniti, F., et Panagiotakos, D. B. (2008). Healthy indexes in public health practice and research: a review. *Crit RevFood SciNutr* 48, 317–327.
- Asghar, A., et Sheikh, N. (2017). Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol* 315, 18–26.
- Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Camilleri, G. M., Verger, E. O., Jeandel, C., Hercberg, S., et al. (2016). Dietary scores at midlife and healthy ageing in a French prospective cohort. *Br.J.Nutr.* 116, 666–676.
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., et al. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 14, 2274–2284.
- Bailey, A. P., Hetrick, S. E., Rosenbaum, S., Purcell, R., et Parker, A. G. (2018). Treating depression with physical activity in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychol. Med.* 48, 1068–1083. doi:10.1017/S0033291717002653.
- Bamia, C., Martimianaki, G., Kritikou, M., et Trichopoulou, A. (2017). Indexes for Assessing Adherence to a Mediterranean Diet from Data Measured through Brief Questionnaires: Issues Raised from the Analysis of a Greek Population Study. *Curr. Dev. Nutr.* 1, e000075. doi:10.3945/cdn.116.000075.
- Barbaresko, J., Koch, M., Schulze, M. B., et Nothlings, U. (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr.Rev.* 71, 511–527.
- Bartley, M. (1994). Unemployment and ill health: understanding the relationship. *J. Epidemiol. Community Health* 48, 333–337.

- Beavers, K. M., Brinkley, T. E., et Nicklas, B. J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin.Chim.Acta.* 411, 785–793.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., et Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J. Pers. Assess.* 67, 588–597. doi:10.1207/s15327752jpa6703\_13.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., et Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Beck, F., et Guignard, R. (2012). La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population.
- Beck, F., Guilbert, P., et Gautier, A. (2007). Baromètre santé 2005 Attitudes et comportements de santé.
- Bender, A., Hagan, K. E., et Kingston, N. (2017). The association of folate and depression: A meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 95, 9–18. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.019.
- Benichou, J. (2001). A review of adjusted estimators of attributable risk. *StatMethods MedRes* 10, 195–216.
- Bergmans, R. S., et Malecki, K. M. (2017). The association of dietary inflammatory potential with depression and mental well-being among U.S. adults. *Prev.Med.* 99:313-319. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.016., 313–319.
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., et al. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC.Med.* 11, 200–211.
- Beydoun, M. A., Fanelli Kuczmarski, M. T., Beydoun, H. A., Shroff, M. R., Mason, M. A., Evans, M. K., et al. (2010). The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms. *J.Nutr.* 140, 338–347.
- Black, A. E. (2000). Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *IntJObesRelat Metab Disord* 24, 1119–1130.
- Blanchflower, D. G., et Oswald, A. J. (2008). Is well-being U-shaped over the life cycle? *Soc. Sci. Med.* 1982 66, 1733–1749. doi:10.1016/j.socscimed.2008.01.030.
- Bloch, M. H., et Hannestad, J. (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol.Psychiatry.* 17, 1272–1282.
- Boden, J. M., et Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addict. Abingdon Engl.* 106, 906–914. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x.
- Boden, J. M., Fergusson, D. M., et Horwood, L. J. (2010). Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *Br.J.Psychiatry.* 196, 440–446.

- Bonde, J. P. E. (2008). Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup. Environ. Med.* 65, 438–445. doi:10.1136/oem.2007.038430.
- Brigola, A. G., Manzini, C. S. S., Oliveira, G. B. S., Ottaviani, A. C., Sako, M. P., et Vale, F. A. C. (2015). Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. *Dement. Neuropsychol.* 9, 51–57. doi:10.1590/S1980-57642015DN91000009.
- Buckland, G., Agudo, A., Lujan, L., Jakszyn, P., Bueno-de-Mesquita, H. B., Palli, D., et al. (2010). Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am.J.Clin.Nutr.* 91, 381–390.
- Burcusa, S. L., et Iacono, W. G. (2007). Risk for Recurrence in Depression. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 959–985. doi:10.1016/j.cpr.2007.02.005.
- Buttery, A. K., Mensink, G. B., et Busch, M. A. (2015). Healthy behaviours and mental health: findings from the German Health Update (GEDA). *EurJPublic Health* 25, 219–225.
- Cade, J., Thompson, R., Burley, V., et Warm, D. (2002). Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr.* 5, 567–587. doi:10.1079/PHN2001318.
- Calder, P. C. (2012). Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc.Nutr.Soc.* 71, 284–289.
- Canella, D. S., Levy, R. B., Martins, A. P., Claro, R. M., Moubarac, J. C., Baraldi, L. G., et al. (2014). Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PLoS.One.* 9, e92752-.
- Carroll, R. J., Midthune, D., Subar, A. F., Shumakovich, M., Freedman, L. S., Thompson, F. E., et al. (2012). Taking Advantage of the Strengths of 2 Different Dietary Assessment Instruments to Improve Intake Estimates for Nutritional Epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 175, 340–347. doi:10.1093/aje/kwr317.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386–389. doi:10.1126/science.1083968.
- Castetbon, K., Vernay, M., Malon, A., Salanave, B., Deschamps, V., Roudier, C., et al. (2009). Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br.J.Nutr.* 102, 733–743.
- Cavicchia, P. P., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., et al. (2009). A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J.Nutr.* 139, 2365–2372.
- Célant, N., Guillaume, S., et Rochereau, T. (2017). *L'Enquête européenne par entretien sur la santé (EHIS) - Enquête santé et protection sociale (ESPS) 2014*. Disponible sur : [www.irdes.fr/recherche/rapports/566-enquete-sante-europeenne-ehis-enquete-sante-et-protec-tion-sociale-esps-2014.pdf](http://www.irdes.fr/recherche/rapports/566-enquete-sante-europeenne-ehis-enquete-sante-et-protec-tion-sociale-esps-2014.pdf).

- Chan Chee, C., Beck, F., Sapinho, D., et Guilbert, P. (2009). *La dépression en France – Enquête Anadep 2005*. Saint-Denis: INPES.
- Chang-Quan, H., Xue-Mei, Z., Bi-Rong, D., Zhen-Chan, L., Ji-Rong, Y., et Qing-Xiu, L. (2010). Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age Ageing* 39, 23–30. doi:10.1093/ageing/afp187.
- Chevreur, K., Prigent, A., Bourmaud, A., Leboyer, M., et Durand-Zaleski, I. (2013). The cost of mental disorders in France. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 879–886. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.012.
- Chiuve, S. E., Fung, T. T., Rimm, E. B., Hu, F. B., McCullough, M. L., Wang, M., et al. (2012). Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J.Nutr.* 142, 1009–1018.
- Chocano-Bedoya, P. O., O'Reilly, E. J., Lucas, M., Mirzaei, F., Okereke, O. I., Fung, T. T., et al. (2013). Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. *Am.J.Clin.Nutr.* 98, 813–820.
- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., et Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin.Pract.* 7, 987-.
- Clarke, R. (2000). Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Indian Heart J.* 52, S59-64.
- Cole, M. G., et Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 160, 1147–1156. doi:10.1176/appi.ajp.160.6.1147.
- Collin, C., Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Lemogne, C., Hercberg, S., Galan, P., et al. (2016a). Adherence to dietary guidelines as a protective factor against chronic or recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Prev.Med.* 91:335-343. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.09.001. Epub;%2016 Sep 7., 335–343.
- Collin, C., Assmann, K. E., Deschasaux, M., Andreeva, V. A., Lemogne, C., Charnaux, N., et al. (2016b). Plasma vitamin D status and recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur.J.Nutr.*
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjoström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., et al. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *MedSciSports Exerc* 35, 1381–1395.
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., et al. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 163, 1135–1143. doi:10.1001/archpediatrics.2009.214.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., et Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat.Rev.Neurosci.* 9, 46–56.

- D'Ath, P., Katona, P., Mullan, E., Evans, S., et Katona, C. (1994). Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam. Pract.* 11, 260–266.
- Deecher, D., Andree, T. H., Sloan, D., et Schechter, L. E. (2008). From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*. 33, 3–17.
- Derouesné, C. (1993). Empirical evaluation of the “Cognitive difficulties scale” for Assessment of memory complaints in General practice: a study of 1628 Cognitively normal subjects Aged 45-75 years. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 8, 599–607.
- Dong, X., Yang, C., Cao, S., Gan, Y., Sun, H., Gong, Y., et al. (2015). Tea consumption and the risk of depression: a meta-analysis of observational studies. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 49, 334–345. doi:10.1177/0004867414567759.
- Doris, A., Ebmeier, K., et Shajahan, P. (1999). Depressive illness. *Lancet*. 354, 1369–1375.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol.Psychiatry*. 67, 446–457.
- Du, J., Zhu, M., Bao, H., Li, B., Dong, Y., Xiao, C., et al. (2016). The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors. *Crit RevFood SciNutr* 56, 2560–2578.
- Eaton, W. W., Anthony, J. C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., Romanoski, A., et al. (1997). Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 993–999.
- Eaton, W. W., Kalaydjian, A., Scharfstein, D. O., Mezuk, B., et Ding, Y. (2007). Prevalence and incidence of depressive disorder: the Baltimore ECA follow-up, 1981-2004. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 182–188. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01017.x.
- Esposito, K., Kastorini, C. M., Panagiotakos, D. B., et Giugliano, D. (2013). Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *RevEndocrMetab Disord* 14, 255–263.
- Estaquio, C., Kesse-Guyot, E., Deschamps, V., Bertrais, S., Dauchet, L., Galan, P., et al. (2009). Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J.Am.Diet.Assoc.* 109, 1031–1041.
- Etude NutriNet-Santé (2013). Table de Composition des Aliments de l'étude NutriNet-Santé [*NutriNet-Santé Study Food Composition Database*]. Economica: Paris,France.
- Everson, S. A., Maty, S. C., Lynch, J. W., et Kaplan, G. A. (2002). Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J. Psychosom. Res.* 53, 891–895.

- Evrensel, A., et Ceylan, M. E. (2015). The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin.Psychopharmacol.Neurosci.* 13, 239–244.
- Finkelstein, D. M. (1986). A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics.* 42, 845–854.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Alles, B., Mejean, C., et al. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ.* 360:k322., k322-.
- Flensburg-Madsen, T., von Scholten, M. B., Flachs, E. M., Mortensen, E. L., Prescott, E., et Tolstrup, J. S. (2011). Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *J.Psychiatr.Res.* 45, 143–149.
- Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., et Munafo, M. R. (2017). The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine.Tob.Res.* 19, 3–13.
- Foster, J. A., et McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 36, 305–312. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Foster, J. A., Rinaman, L., et Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol.Stress.* %19;7:124-136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001. eCollection;%2017 Dec., 124–136.
- Freeman, E. W. (2010). Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause.* 17, 823–827.
- Fresán, U., Bes-Rastrollo, M., Segovia-Siapco, G., Sanchez-Villegas, A., Lahortiga, F., de la Rosa, P.-A., et al. (2018). Does the MIND diet decrease depression risk? A comparison with Mediterranean diet in the SUN cohort. *Eur. J. Nutr.* doi:10.1007/s00394-018-1653-x.
- Führer, R., et Rouillon, F. (1989). The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatr. Psychol.* 4, 163–166.
- Fung, T. T., Chiuve, S. E., McCullough, M. L., Rexrode, K. M., Logroscino, G., et Hu, F. B. (2008). Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.* 168, 713–720. doi:10.1001/archinte.168.7.713.
- Galan, P., Favier, A., Preziosi, P., Bertrais, S., Arnault, N., et Hercberg, S. (2003). [The bank of biological material in the SU.VI.MAX study]. *RevEpidemiolSante Publique* 51, 147–150.
- Galea, S., et Tracy, M. (2007). Participation rates in epidemiologic studies. *Ann. Epidemiol.* 17, 643–653. doi:10.1016/j.annepidem.2007.03.013.
- Gangwisch, J. E., Hale, L., Garcia, L., Malaspina, D., Opler, M. G., Payne, M. E., et al. (2015). High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women’s Health Initiative. *Am.J.Clin.Nutr.* 102, 454–463.

- Gerber, M. (2006). Qualitative methods to evaluate Mediterranean diet in adults. *Public Health Nutr.* 9, 147–151.
- Gersovitz, M., Madden, J. P., et Smiciklas-Wright, H. (1978). Validity of the 24-hr. dietary recall and seven-day record for group comparisons. *J. Am. Diet. Assoc.* 73, 48–55.
- Ghaedrahmati, M., Kazemi, A., Kheirabadi, G., Ebrahimi, A., et Bahrami, M. (2017). Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J. Educ. Health Promot.* 6. doi:10.4103/jehp.jehp\_9\_16.
- Gil, Á., Martínez de Victoria, E., et Olza, J. (2015). Indicators for the evaluation of diet quality. *Nutr. Hosp.* 31 Suppl 3, 128–144. doi:10.3305/nh.2015.31.sup3.8761.
- Gilbody, S., Lightfoot, T., et Sheldon, T. (2007). Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J. Epidemiol. Community Health* 61, 631–637. doi:10.1136/jech.2006.050385.
- Godos, J., Castellano, S., Ray, S., Grosso, G., et Galvano, F. (2018). Dietary Polyphenol Intake and Depression: Results from the Mediterranean Healthy Eating, Lifestyle and Aging (MEAL) Study. *Mol. Basel Switz.* 23. doi:10.3390/molecules23050999.
- Goldberg, G. R., Black, A. E., Jebb, S. A., Cole, T. J., Murgatroyd, P. R., Coward, W. A., et al. (1991). Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur.J.Clin.Nutr.* 45, 569–581.
- Goncalves, R. B., Coletta, R. D., Silverio, K. G., Benevides, L., Casati, M. Z., da Silva, J. S., et al. (2011). Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm.Res.* 60, 409–424.
- Gopinath, B., Flood, V. M., Burlutksy, G., Louie, J. C. Y., et Mitchell, P. (2016). Association between carbohydrate nutrition and prevalence of depressive symptoms in older adults. *Br. J. Nutr.* 116, 2109–2114. doi:10.1017/S0007114516004311.
- Gordon, J. L., Girdler, S. S., Meltzer-Brody, S. E., Stika, C. S., Thurston, R. C., Clark, C. T., et al. (2015). Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am.J.Psychiatry.* 172, 227–236.
- Gowda, U., Mutowo, M. P., Smith, B. J., Wluka, A. E., et Renzaho, A. M. N. (2015). Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 31, 421–429. doi:10.1016/j.nut.2014.06.017.
- Grant, B. F., et Harford, T. C. (1995). Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend.* 39, 197–206.
- Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., et al. (2014). Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *OxidMedCell Longev* 2014:313570. doi: 10.1155/2014/313570. Epub; %2014 Mar 18., 313570-.

- Grosso, G., Micek, A., Castellano, S., Pajak, A., et Galvano, F. (2016a). Coffee, tea, caffeine and risk of depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 223–234. doi:10.1002/mnfr.201500620.
- Grosso, G., Micek, A., Marventano, S., Castellano, S., Mistretta, A., Pajak, A., et al. (2016b). Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Affect. Disord.* 205, 269–281. doi:10.1016/j.jad.2016.08.011.
- Hagstromer, M., Oja, P., et Sjoström, M. (2006). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 9, 755–762.
- Hakulinen, C., Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Virtanen, M., Kivimäki, M., et Jokela, M. (2015). PERSONALITY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS: INDIVIDUAL PARTICIPANT META-ANALYSIS OF 10 COHORT STUDIES. *Depress. Anxiety* 32, 461–470. doi:10.1002/da.22376.
- Hallahan, B., Ryan, T., Hibbeln, J. R., Murray, I. T., Glynn, S., Ramsden, C. E., et al. (2016). Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 209, 192–201. doi:10.1192/bjp.bp.114.160242.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Harrington, J., Perry, I. J., Lutomski, J., Fitzgerald, A. P., Shiely, F., McGee, H., et al. (2010). Living longer and feeling better: healthy lifestyle, self-rated health, obesity and depression in Ireland. *Eur J Public Health* 20, 91–95.
- Haut Conseil de la santé publique (2012). Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche.
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (2017). Statement related to the revision of the 2017-2021 French Nutrition and Health Programme's dietary guidelines for adults.
- Heo, M., Murphy, C. F., Fontaine, K. R., Bruce, M. L., et Alexopoulos, G. S. (2008). Population projection of US adults with lifetime experience of depressive disorder by age and sex from year 2005 to 2050. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 23, 1266–1270. doi:10.1002/gps.2061.
- Herbig, B., Dragano, N., et Angerer, P. (2013). Health in the long-term unemployed. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 110, 413–419. doi:10.3238/arztebl.2013.0413.
- Hercberg, S. (2005). Table de composition SU.VI.MAX des aliments [*Food composition table SU.VI.MAX*].
- Hercberg, S., Castetbon, K., Czernichow, S., Malon, A., Mejean, C., Kesse, E., et al. (2010). The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMCPublic Health* 10, 242-.



- Hercberg, S., Chat-Yung, S., et Chaulia, M. (2008). The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *IntJPublic Health* 53, 68–77.
- Hercberg, S., Galan, P., Preziosi, P., Bertrais, S., Mennen, L., Malvy, D., et al. (2004). The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch.Intern.Med.* 164, 2335–2342.
- Hercberg, S., Preziosi, P., Briancon, S., Galan, P., Triol, I., Malvy, D., et al. (1998). A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS. Control ClinTrials* 19, 336–351.
- Hergueta, T., et Weiller, E. (2013). Evaluating depressive symptoms in hypomanic and manic episodes using a structured diagnostic tool: validation of a new Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) module for the DSM-5 “With Mixed Features” specifier. *Int. J. Bipolar Disord.* 1, 21. doi:10.1186/2194-7511-1-21.
- Hernández-Ruiz, A., García-Villanova, B., Guerra-Hernández, E., Amiano, P., Sánchez, M.-J., Dorronsoro, M., et al. (2018). Comparison of the Dietary Antioxidant Profiles of 21 a priori Defined Mediterranean Diet Indexes. *J. Acad. Nutr. Diet.* doi:10.1016/j.jand.2018.01.006.
- Hoffmann, K., Schulze, M. B., Schienkiewitz, A., Nöthlings, U., et Boeing, H. (2004). Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 159, 935–944.
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., et Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom.Med.* 71, 171–186.
- Hoyo-Becerra, C., Schlaak, J. F., et Hermann, D. M. (2014). Insights from interferon-alpha-related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain BehavImmun* 42:222–31. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.200. Epub; %2014 Jul 24., 222–231.
- Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* 13, 3–9.
- Huijbregts, P., Feskens, E., Rasanen, L., Fidanza, F., Nissinen, A., Menotti, A., et al. (1997). Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ.* 315, 13–17.
- Imhof, A., Froehlich, M., Brenner, H., Boeing, H., Pepys, M. B., et Koenig, W. (2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 357, 763–767.
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) Website (2017). Définition des Unités de Consommation [Consumption Units definition].
- IPAQ Group (2005). *Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*. Available at: [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se).

- Irwin, M., Artin, K. H., et Oxman, M. N. (1999). Screening for depression in the older adult: criterion validity of the 10-item Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). *Arch. Intern. Med.* 159, 1701–1704.
- Jacka, F. N. (2017). Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine* 17, 24–29. doi:10.1016/j.ebiom.2017.02.020.
- Jacka, F. N., Sacks, G., Berk, M., et Allender, S. (2014). Food policies for physical and mental health. *BMC.Psychiatry*. 14:132. doi: 10.1186/1471-244X-14-132., 132–14.
- Jacobs, D. R., Gross, M. D., et Tapsell, L. C. (2009). Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am.J.Clin.Nutr.* 89, 1543S-1548S.
- Jacobs, D. R., et Steffen, L. M. (2003). Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 508S-513S. doi:10.1093/ajcn/78.3.508S.
- Jacques, P. F., et Tucker, K. L. (2001). Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 1–2. doi:10.1093/ajcn/73.1.1.
- Jonker, C., Geerlings, M. I., et Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15, 983–991.
- Jorgensen, D., White, G. E., Sekikawa, A., et Gianaros, P. (2018). Higher dietary inflammation is associated with increased odds of depression independent of Framingham Risk Score in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr. Res. N. Y. N* 54, 23–32. doi:10.1016/j.nutres.2018.03.004.
- Julia, C., Assmann, K. E., Shivappa, N., Hebert, J. R., Wirth, M. D., Hercberg, S., et al. (2017). Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein status measured 12 years later: findings from the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br.J.Nutr.* 117, 306–314.
- Julia, C., Ducrot, P., Lassale, C., Fezeu, L., Mejean, C., Peneau, S., et al. (2015a). Prospective associations between a dietary index based on the British Food Standard Agency nutrient profiling system and 13-year weight gain in the SU.VI.MAX cohort. *Prev.Med.* 81, 189–194.
- Julia, C., Fezeu, L. K., Ducrot, P., Mejean, C., Peneau, S., Touvier, M., et al. (2015b). The Nutrient Profile of Foods Consumed Using the British Food Standards Agency Nutrient Profiling System Is Associated with Metabolic Syndrome in the SU.VI.MAX Cohort. *J.Nutr.* 145, 2355–2361.
- Juul, F., Martinez-Steele, E., Parekh, N., Monteiro, C. A., et Chang, V. W. (2018). Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br. J. Nutr.* 120, 90–100. doi:10.1017/S0007114518001046.
- Kant, A. K. (2010). Dietary patterns: biomarkers and chronic disease risk. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* 35, 199–206. doi:10.1139/H10-005.

- Kaup, A. R., Nettiksimmons, J., LeBlanc, E. S., et Yaffe, K. (2015). Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology* 85, 1852–1858. doi:10.1212/WNL.0000000000002153.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., Neale, M. C., et Prescott, C. A. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol. Med.* 31, 605–616.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., et Prescott, C. A. (1999). Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 322–327.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., et Prescott, C. A. (1998). Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J. Nerv. Ment. Dis.* 186, 661–669.
- Kennedy, E. T., Ohls, J., Carlson, S., et Fleming, K. (1995). The Healthy Eating Index: design and applications. *J. Am. Diet. Assoc.* 95, 1103–1108. doi:10.1016/S0002-8223(95)00300-2.
- Kesse-Guyot, E., Amieva, H., Castetbon, K., Henegar, A., Ferry, M., Jeandel, C., et al. (2011a). Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 200–210. doi:10.3945/ajcn.2010.29761.
- Kesse-Guyot, E., Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Touvier, M., Neufcourt, L., Shivappa, N., et al. (2016). Long-term association between the dietary inflammatory index and cognitive functioning: findings from the SU.VI.MAX study. *Eur. J. Nutr.*
- Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Andreeva, V. A., Touvier, M., Scalbert, A., Hercberg, S., et al. (2012). Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J. Nutr.* 142, 76–83.
- Kesse-Guyot, E., Touvier, M., Henegar, A., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., et al. (2011b). Higher adherence to French dietary guidelines and chronic diseases in the prospective SU.VI.MAX cohort. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65, 887–894. doi:10.1038/ejcn.2011.61.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* 48, 191–214. doi:10.1146/annurev.psych.48.1.191.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J. Affect. Disord.* 74, 5–13.
- Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., et Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr. Opin. Psychiatry* 20, 359–364. doi:10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., et Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol. Med.* 40, 225–237. doi:10.1017/S0033291709990213.

- Kessler, R. C., et Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Health* 34, 119–138.
- Kessler, R. C., Foster, C., Webster, P. S., et House, J. S. (1992). The relationship between age and depressive symptoms in two national surveys. *Psychol. Aging* 7, 119–126.
- Kim, S., Haines, P. S., Siega-Riz, A. M., et Popkin, B. M. (2003). The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J.Nutr.* 133, 3476–3484.
- Kingsbury, M., Dupuis, G., Jacka, F., Roy-Gagnon, M. H., McMartin, S. E., et Colman, I. (2015). Associations between fruit and vegetable consumption and depressive symptoms: evidence from a national Canadian longitudinal survey. *JEpidemiolCommunity Health*, jech-205858.
- Kohler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., et al. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta PsychiatrScand* 135, 373–387.
- Koloverou, E., Esposito, K., Giugliano, D., et Panagiotakos, D. (2014). The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*. 63, 903–911.
- Kourlaba, G., et Panagiotakos, D. B. (2009). Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas*. %20;62, 1–8.
- Kroenke, K., Strine, T. W., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Berry, J. T., et Mokdad, A. H. (2009). The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J. Affect. Disord.* 114, 163–173. doi:10.1016/j.jad.2008.06.026.
- Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. A. C., et Lawlor, D. A. (2011). The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 72, 529–538. doi:10.4088/JCP.08r04913blu.
- Kuczmarski, M. F., Cremer, S. A., Hotchkiss, L., Cotugna, N., Evans, M. K., et Zonderman, A. B. (2010). Higher Healthy Eating Index-2005 scores associated with reduced symptoms of depression in an urban population: findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity Across the Life Span (HANDLS) study. *J.Am.Diet.Assoc.* 110, 383–389.
- Kuria, M. W., Ndeti, D. M., Obot, I. S., Khasakhala, L. I., Bagaka, B. M., Mbugua, M. N., et al. (2012). The Association between Alcohol Dependence and Depression before and after Treatment for Alcohol Dependence. *ISRN Psychiatry* 2012. doi:10.5402/2012/482802.
- Lai, J. S., Hiles, S., Bisquera, A., Hure, A. J., McEvoy, M., et Attia, J. (2014). A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am.J.Clin.Nutr.* 99, 181–197.
- Lai, J. S., Hure, A. J., Oldmeadow, C., McEvoy, M., Byles, J., et Attia, J. (2017). Prospective study on the association between diet quality and depression in mid-aged women over 9 years. *Eur.J.Nutr.* 56, 273–281.

- Lai, J. S., Oldmeadow, C., Hure, A. J., McEvoy, M., Byles, J., et Attia, J. (2016). Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br.J.Nutr.* 115, 842–850.
- Lasfargues, G., Vol, S., Le, C. H., Bedouet, M., Hagel, L., Constans, T., et al. (1990). [Validity of a short self-administered dietary questionnaire compared with a dietetic interview]. *Presse Med* %19;19, 953–957.
- Lassale, C., Castetbon, K., Laporte, F., Camilleri, G. M., Deschamps, V., Vernay, M., et al. (2015). Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br.J.Nutr.* 113, 953–962.
- Lassale, C., Castetbon, K., Laporte, F., Deschamps, V., Vernay, M., Camilleri, G. M., et al. (2016). Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *JAcadNutr Diet* 116, 427–438.
- Lassale, C., Peneau, S., Touvier, M., Julia, C., Galan, P., Hercberg, S., et al. (2013). Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J.Med.Internet.Res.* 15, e152-.
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., et Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA.* 284, 2606–2610.
- Lawlor, D. A., et Hopker, S. W. (2001). The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 322, 763–767.
- Le Moullec, N., Deheeger M., Preziosi P., et al. (1996). Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX [Validation of the photo manual used for the dietary assessment of the SU.VI.MAX study]. *Cah Nutr Diet* 31, 158–164.
- Lee, J., Taneja, V., et Vassallo, R. (2012). Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J.Dent.Res.* 91, 142–149.
- Lépine, J.-P., Gasquet, I., Kovess, V., Arbabzadeh-Bouchez, S., Nègre-Pagès, L., Nachbaur, G., et al. (2005). [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *L'Encephale* 31, 182–194.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biol. Psychiatry* 60, 84–92. doi:10.1016/j.biopsych.2005.08.024.
- Li, B., Lv, J., Wang, W., et Zhang, D. (2017a). Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 219–229. doi:10.1177/0004867416676895.
- Li, F., Liu, X., et Zhang, D. (2015). Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *JEpidemiolCommunity Health*, jech-206278.

- Li, Y., Lv, M. R., Wei, Y. J., Sun, L., Zhang, J. X., Zhang, H. G., et al. (2017b). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 253, 373–382.
- Li, Z., Li, B., Song, X., et Zhang, D. (2017c). Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 251, 41–47. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.006.
- Lim, S. Y., Kim, E. J., Kim, A., Lee, H. J., Choi, H. J., et Yang, S. J. (2016). Nutritional Factors Affecting Mental Health. *Clin.Nutr.Res.* 5, 143–152.
- Lin, P.-Y., Huang, S.-Y., et Su, K.-P. (2010). A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol. Psychiatry* 68, 140–147. doi:10.1016/j.biopsych.2010.03.018.
- Liu, X., Yan, Y., Li, F., et Zhang, D. (2016). Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* 32, 296–302. doi:10.1016/j.nut.2015.09.009.
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., et Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Med.* 8. doi:10.1186/s13073-016-0307-y.
- Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 539–546. doi:10.1007/s11920-010-0150-6.
- López-León, S., Janssens, A. C. J. W., González-Zuloeta Ladd, A. M., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., et al. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 13, 772–785. doi:10.1038/sj.mp.4002088.
- Lopresti, A. L., Hood, S. D., et Drummond, P. D. (2013). A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J.Affect.Disord.* 148, 12–27.
- Loprinzi, P. D., et Mahoney, S. (2014). Concurrent occurrence of multiple positive lifestyle behaviors and depression among adults in the United States. *J.Affect.Disord.* 165, 126–130.
- Lucas, M., Chocano-Bedoya, P., Schulze, M. B., Mirzaei, F., O'Reilly, E. J., Okereke, O. I., et al. (2014). Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain BehavImmun* 36, 46–53.
- Lucini, D., Zanuso, S., Blair, S., et Pagani, M. (2015). A simple healthy lifestyle index as a proxy of wellness: a proof of concept. *Acta Diabetol.* 52, 81–89. doi:10.1007/s00592-014-0605-z.
- Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., König, H.-H., et Riedel-Heller, S. G. (2007). Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 98, 29–43. doi:10.1016/j.jad.2006.07.017.
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., et al. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch.Gen.Psychiatry.* 67, 220–229.

- Madsen, I. E. H., Nyberg, S. T., Magnusson Hanson, L. L., Ferrie, J. E., Ahola, K., Alfredsson, L., et al. (2017). Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data. *Psychol. Med.* 47, 1342–1356. doi:10.1017/S003329171600355X.
- Mammen, G., et Faulkner, G. (2013). Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am. J. Prev. Med.* 45, 649–657. doi:10.1016/j.amepre.2013.08.001.
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., et Clavarino, A. (2016). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian JPsychiatr* 21, 51–66.
- Martin, A. (2001). “Apports nutritionnels conseillés pour la population Française [Recommended dietary allowances for the French population],” in (Tec & Doc, Lavoisier).
- Martins, J. G. (2009). EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J.Am.Coll.Nutr.* 28, 525–542.
- Marvel, C. L., et Paradiso, S. (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 27, 19–36, vii–viii. doi:10.1016/S0193-953X(03)00106-0.
- Masana, M. F., Haro, J. M., Mariolis, A., Piscopo, S., Valacchi, G., Bountziouka, V., et al. (2018). Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study. *Exp. Gerontol.* 110, 67–72. doi:10.1016/j.exger.2018.05.012.
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 453–466. doi:10.1038/nrn3071.
- McNair, D., et Kahn, R. (1983). Self-assessment of cognitive deficits. *Assess. Geriatr. Psychopharmacol. Mark Powley*, 137–143.
- McNamara, R. K. (2016). Role of Omega-3 fatty acids in the etiology, treatment, and prevention of depression: Current status and future directions. *J. Nutr. Intermed. Metab.* 5, 96–106. doi:10.1016/j.jnim.2016.04.004.
- Meegan, A. P., Perry, I. J., et Phillips, C. M. (2017). The Association between Dietary Quality and Dietary Guideline Adherence with Mental Health Outcomes in Adults: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrients.* 9, E238-.
- Melchior, M., Caspi, A., Milne, B. J., Danese, A., Poulton, R., et Moffitt, T. E. (2007). Work stress precipitates depression and anxiety in young, working women and men. *Psychol. Med.* 37, 1119–1129. doi:10.1017/S0033291707000414.
- Mennen, L. I., Bertrais, S., Galan, P., Arnault, N., Potier de Couray, G., et Hercberg, S. (2002). The use of computerised 24 h dietary recalls in the French SU.VI.MAX Study: number of recalls required. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56, 659–665. doi:10.1038/sj.ejcn.1601374.

- Miettinen, O. S. (1974). Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am.J.Epidemiol.* 99, 325–332.
- Miki, T., Eguchi, M., Kurotani, K., Kochi, T., Kuwahara, K., Ito, R., et al. (2015). Dietary fiber intake and depressive symptoms in Japanese employees: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition.*, 10-.
- Milà-Villaruel, R., Bach-Faig, A., Puig, J., Puchal, A., Farran, A., Serra-Majem, L., et al. (2011). Comparison and evaluation of the reliability of indexes of adherence to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 14, 2338–2345. doi:10.1017/S1368980011002606.
- Millen, B. E., Quatromoni, P. A., Copenhafer, D. L., Demissie, S., O’Horo, C. E., et D’Agostino, R. B. (2001). Validation of a dietary pattern approach for evaluating nutritional risk: the Framingham Nutrition Studies. *J. Am. Diet. Assoc.* 101, 187–194.
- Miller, A. H., Maletic, V., et Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol.Psychiatry.* 65, 732–741.
- Mocking, R. J. T., Harmsen, I., Assies, J., Koeter, M. W. J., Ruhé, H. G., et Schene, A. H. (2016). Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl. Psychiatry* 6, e756. doi:10.1038/tp.2016.29.
- Moeller, S. M., Reedy, J., Millen, A. E., Dixon, L. B., Newby, P. K., Tucker, K. L., et al. (2007). Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J.Am.Diet.Assoc.* 107, 1233–1239.
- Molendijk, M., Molero, P., Ortuno Sanchez-Pedreno, F., Van der Does, W., et Angel Martinez-Gonzalez, M. (2018). Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J.Affect.Disord.* 226:346-354. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022. Epub;%2017 Sep 23., 346–354.
- Monteiro, C. A., Moubarac, J. C., Cannon, G., Ng, S. W., et Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes.Rev.* 14 Suppl 2:21–8. doi: 10.1111/obr.12107., 21–28.
- Montgomery, S. A., et Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 134, 382–389.
- Moore, T. J., Conlin, P. R., Ard, J., et Svetkey, L. P. (2001). DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertens. Dallas Tex 1979* 38, 155–158.
- Morin, A. J., Moullec, G., Maiano, C., Layet, L., Just, J. L., et Ninot, G. (2011). Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *RevEpidemiolSante Publique* 59, 327–340.
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Barnes, L. L., Bennett, D. A., et al. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 11, 1015–1022. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.011.



- Myers, J. K., et Weissman, M. M. (1980). Use of a self-report symptom scale to detect depression in a community sample. *Am.J.Psychiatry*. 137, 1081–1084.
- Newby, P. K., et Tucker, K. L. (2004). Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr. Rev.* 62, 177–203.
- Nguyen, H. T., et Zonderman, A. B. (2006). Relationship between age and aspects of depression: consistency and reliability across two longitudinal studies. *Psychol. Aging* 21, 119–126. doi:10.1037/0882-7974.21.1.119.
- Niedhammer, I., et Chastang, J.-F. (2015). Psychosocial work factors and first depressive episode: retrospective results from the French national SIP survey. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 88, 835–847. doi:10.1007/s00420-014-1013-y.
- Nimmo, M. A., Leggate, M., Viana, J. L., et King, J. A. (2013). The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes ObesMetab* 15 Suppl 3:51-60. doi: 10.1111/dom.12156., 51–60.
- Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*. 54, 49–52.
- Nouwen, A., Winkley, K., Twisk, J., Lloyd, C. E., Peyrot, M., Ismail, K., et al. (2010). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 53, 2480–2486. doi:10.1007/s00125-010-1874-x.
- Ocke, M. C. (2013). Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc.Nutr.Soc.* 72, 191–199.
- OMS (2004). Guide des politiques et des services de santé mentale: La situation de la santé mentale. Genève.
- OMS. Définition de la dépression. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition> [Consulté le 04/07/2018].
- Ostan, R., Lanzarini, C., Pini, E., Scurti, M., Vianello, D., Bertarelli, C., et al. (2015). Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients*. 7, 2589–2621.
- Paans, N. P. G., Bot, M., Brouwer, I. A., Visser, M., Roca, M., Kohls, E., et al. (2018). The association between depression and eating styles in four European countries: The MoodFOOD prevention study. *J. Psychosom. Res.* 108, 85–92. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.03.003.
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *Br. Med. Bull.* 101, 127–145. doi:10.1093/bmb/lds004.
- Parker, G., Gibson, N. A., Brotchie, H., Heruc, G., Rees, A. M., et Hadzi-Pavlovic, D. (2006). Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am.J.Psychiatry*. 163, 969–978.
- Pasco, J. A., Williams, L. J., Jacka, F. N., Ng, F., Henry, M. J., Nicholson, G. C., et al. (2008). Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br.J.Psychiatry*. 193, 322–326.

- Paterniti, S., Niedhammer, I., Lang, T., et Consoli, S. M. (2002). Psychosocial factors at work, personality traits and depressive symptoms. Longitudinal results from the GAZEL Study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 181, 111–117.
- Pathak, L., Agrawal, Y., et Dhir, A. (2013). Natural polyphenols in the management of major depression. *Expert.Opin.Investig.Drugs.* 22, 863–880.
- Patterson, R. E., Haines, P. S., et Popkin, B. M. (1994). Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J. Am. Diet. Assoc.* 94, 57–64.
- Pereira, L. P., Köhler, C. A., Stubbs, B., Miskowiak, K. W., Morris, G., de Freitas, B. P., et al. (2018). Imaging genetics paradigms in depression research: Systematic review and meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 86, 102–113. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.05.012.
- Pereira, M. A., FitzerGerald, S. J., Gregg, E. W., Joswiak, M. L., Ryan, W. J., Suminski, R. R., et al. (1997). A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *MedSciSports Exerc* 29, S1-205.
- Pereira-Miranda, E., Costa, P. R., Queiroz, V. A., Pereira-Santos, M., et Santana, M. L. (2017). Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Am.Coll.Nutr.* 36, 223–233.
- Petra, A. I., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J. M., Conti, P., et Theoharides, T. C. (2015). Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin. Ther.* 37, 984–995. doi:10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
- Petridou, E. T., Kousoulis, A. A., Michelakos, T., Papathoma, P., Dessypris, N., Papadopoulos, F. C., et al. (2016). Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment. Health* 20, 965–973. doi:10.1080/13607863.2015.1049115.
- Phillips, C. M., Shivappa, N., Hebert, J. R., et Perry, I. J. (2017). Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. *Clin.Nutr.*
- Pisarik, J., et Rochereau, T. (2017). État de santé des Français et facteurs de risque. Premiers résultats de l'Enquête santé européenne-Enquête santé et protection sociale 2014.
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kostis, R., et Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann.Neurol.* 74, 580–591.
- Quatromoni, P. A., Copenhafer, D. L., Demissie, S., D'Agostino, R. B., O'Horo, C. E., Nam, B.-H., et al. (2002). The internal validity of a dietary pattern analysis. The Framingham Nutrition Studies. *J. Epidemiol. Community Health* 56, 381–388.
- Quirk, S. E., Williams, L. J., O'Neil, A., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Housden, S., et al. (2013). The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a

- systematic review. *BMC.Psychiatry*. 13:175. doi: 10.1186/1471-244X-13-175., 175–13.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* 1, 385–401.
- Rahe, C., Khil, L., Wellmann, J., Baune, B. T., Arolt, V., et Berger, K. (2016). Impact of major depressive disorder, distinct subtypes, and symptom severity on lifestyle in the BiDirect Study. *Psychiatry Res* 245:164–171. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.035., 164–171.
- Rahe, C., Unrath, M., et Berger, K. (2014). Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur.J.Nutr.* 53, 997–1013.
- Raison, C. L., Capuron, L., et Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27, 24–31. doi:10.1016/j.it.2005.11.006.
- Rauber, F., da Costa Louzada, M. L., Steele, E. M., Millett, C., Monteiro, C. A., et Levy, R. B. (2018). Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 10. doi:10.3390/nu10050587.
- Rist, P. M., Buring, J. E., Kase, C. S., et Kurth, T. (2016). Healthy Lifestyle and Functional Outcomes from Stroke in Women. *Am. J. Med.* 129, 715-724.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2016.02.002.
- Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J., et al. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 1069–1077.
- Romaguera, D., Vergnaud, A.-C., Peeters, P. H., van Gils, C. H., Chan, D. S. M., Ferrari, P., et al. (2012). Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am. J. Clin. Nutr.* 96, 150–163. doi:10.3945/ajcn.111.031674.
- Rotella, F., et Mannucci, E. (2013). Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 99, 98–104. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.022.
- Rothman, K. J. (2008). BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int. J. Obes.* 2005 32 Suppl 3, S56-59. doi:10.1038/ijo.2008.87.
- Rumawas, M. E., Dwyer, J. T., McKeown, N. M., Meigs, J. B., Rogers, G., et Jacques, P. F. (2009). The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J.Nutr.* 139, 1150–1156.
- Saghafian, F., Malmir, H., Saneei, P., Milajerdi, A., Larijani, B., et Esmailzadeh, A. (2018). Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from

- an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br. J. Nutr.* 119, 1087–1101. doi:10.1017/S0007114518000697.
- Sanchez-Villegas, A., Henriquez-Sanchez, P., Ruiz-Canela, M., Lahortiga, F., Molero, P., Toledo, E., et al. (2015a). A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC.Med.* 13., 197-.
- Sánchez-Villegas, A., Martínez, J. A., De Irala, J., et Martínez-González, M. A. (2002). Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean dietary pattern. *Eur. J. Nutr.* 41, 249–257. doi:10.1007/s00394-002-0382-2.
- Sanchez-Villegas, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Estruch, R., Salas-Salvado, J., Corella, D., Covas, M. I., et al. (2013). Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC.Med.* 11., 208–211.
- Sanchez-Villegas, A., Ruiz-Canela, M., Fuente-Arrillaga, C., Gea, A., Shivappa, N., Hebert, J. R., et al. (2015b). Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br.J.Nutr.* 114, 1471–1479.
- Sanchez-Villegas, A., Verberne, L., De, I. J., Ruiz-Canela, M., Toledo, E., Serra-Majem, L., et al. (2011). Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoS.One.* 6, e16268-.
- Saneei, P., Esmailzadeh, A., Keshteli, A. H., Reza, R. H., Afshar, H., Feizi, A., et al. (2016a). Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS.One.* 11, e0146888-.
- Saneei, P., Hajishafiee, M., Keshteli, A. H., Afshar, H., Esmailzadeh, A., et Adibi, P. (2016b). Adherence to Alternative Healthy Eating Index in relation to depression and anxiety in Iranian adults. *Br.J.Nutr.* 116, 335–342.
- Saragoussi, D., Christensen, M. C., Hammer-Helmich, L., Rive, B., Touya, M., et Haro, J. M. (2018). Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 1339–1350. doi:10.2147/NDT.S159276.
- Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanza-Martinez, V., Freeman, M. P., et al. (2015). Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2, 271–274.
- Sarris, J., O’Neil, A., Coulson, C. E., Schweitzer, I., et Berk, M. (2014). Lifestyle medicine for depression. *BMC.Psychiatry.* 14, 107–114.
- Schefft, C., Kilarski, L. L., Bschor, T., et Köhler, S. (2017). Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 27, 1090–1109. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.07.004.
- Schnabel, L., Buscail, C., Sabate, J.-M., Bouchoucha, M., Kesse-Guyot, E., Allès, B., et al. (2018). Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional

- Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. *Am. J. Gastroenterol.* doi:10.1038/s41395-018-0137-1.
- Schofield, W. N. (1985). Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 39 Suppl 1:5-41., 5–41.
- Schwingshackl, L., et Hoffmann, G. (2014). Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc.* 24, 929–939.
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., et al. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 72, 268–275. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.
- Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., et al. (2014). Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom. Med.* 76, 190–196. doi:10.1097/PSY.0000000000000044.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Shen, C., Li, X., Li, L., et Were, M. C. (2011). Sensitivity analysis for causal inference using inverse probability weighting. *Biom.J.* 53, 822–837.
- Shiels, M. S., Katki, H. A., Freedman, N. D., Purdue, M. P., Wentzensen, N., Trabert, B., et al. (2014). Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst* 106, dju294-.
- Shim, J.-S., Oh, K., et Kim, H. C. (2014). Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol. Health* 36, e2014009. doi:10.4178/epih/e2014009.
- Shivappa, N., Hebert, J. R., Veronese, N., Caruso, M. G., Notarnicola, M., Maggi, S., et al. (2018). The relationship between the dietary inflammatory index (DII((R))) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *J.Affect.Disord.* 235:39–44. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.014., 39–44.
- Shivappa, N., Schoenaker, D. A., Hebert, J. R., et Mishra, G. D. (2016). Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Br.J.Nutr.* 116, 1077–1086.
- Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., et Hebert, J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 17, 1689–1696.
- Silveira, H., Moraes, H., Oliveira, N., Coutinho, E. S. F., Laks, J., et Deslandes, A. (2013). Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* 67, 61–68. doi:10.1159/000345160.

- Simpson, H. L., et Campbell, B. J. (2015). Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42, 158–179. doi:10.1111/apt.13248.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., et al. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J.Transl.Med.* 15, 73–1175.
- Skarupski, K. A., Tangney, C. C., Li, H., Evans, D. A., et Morris, M. C. (2013). Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *JNutrHealth Aging* 17, 441–445.
- Snowdon, J. (2001). Is depression more prevalent in old age? *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 35, 782–787. doi:10.1046/j.1440-1614.2001.00968.x.
- Soares, C. N., et Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *JPsychiatry Neurosci* 33, 331–343.
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., et Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 17, 2769–2782.
- Spedding, S. (2014). Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients* 6, 1501–1518. doi:10.3390/nu6041501.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., et First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 624–629.
- Sterne, J. A., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., et al. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 338, b2393-.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Dube, S. R., Balluz, L. S., Gonzalez, O., Berry, J. T., et al. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen.Hosp.Psychiatry.* 30, 127–137.
- Stroud, C. B., Davila, J., et Moyer, A. (2008). The relationship between stress and depression in first onsets versus recurrences: a meta-analytic review. *J. Abnorm. Psychol.* 117, 206–213. doi:10.1037/0021-843X.117.1.206.
- Stunkard, A. J., Sørensen, T., et Schulsinger, F. (1983). Use of the Danish Adoption Register for the study of obesity and thinness. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 60, 115–120.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., et Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1552–1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
- Sureda, A., et Tejada, S. (2015). Polyphenols and depression: from chemistry to medicine. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 16, 259–264.

- Swardfager, W., Herrmann, N., Mazereeuw, G., Goldberger, K., Harimoto, T., et Lanctot, K. L. (2013). Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol.Psychiatry*. 74, 872–878.
- Tarleton, E. K., Littenberg, B., MacLean, C. D., Kennedy, A. G., et Daley, C. (2017). Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 12. doi:10.1371/journal.pone.0180067.
- Tassoni, D., Kaur, G., Weisinger, R. S., et Sinclair, A. J. (2008). The role of eicosanoids in the brain. *Asia PacJClinNutr* 17 Suppl 1., 220–228.
- Teychenne, M., Ball, K., et Salmon, J. (2010). Sedentary behavior and depression among adults: a review. *Int.J.Behav.Med.* 17, 246–254.
- Theorell, T., Hammarström, A., Aronsson, G., Träskman Bendz, L., Grape, T., Hogstedt, C., et al. (2015). A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. *BMC Public Health* 15, 738. doi:10.1186/s12889-015-1954-4.
- Thiebaut, A. C., et Benichou, J. (2004). Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat.Med.* 23, 3803–3820.
- Thompson, F. E., et Byers, T. (1994). Dietary assessment resource manual. *J. Nutr.* 124, 2245S-2317S. doi:10.1093/jn/124.suppl\_11.2245s.
- Tonstad, S., et Cowan, J. L. (2009). C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int.J.Clin.Pract.* 63, 1634–1641.
- Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Mejean, C., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., et al. (2011). Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br.J.Nutr.* 105, 1055–1064.
- Touvier, M., Mejean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., Castetbon, K., et al. (2010). Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur.J.Epidemiol.* 25, 287–296.
- Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M. L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., et al. (1995). Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 311, 1457–1460.
- Trichopoulou, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Tong, T. Y., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., et al. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC.Med.* 12:, 112–112.
- Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., et al. (2008). [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG)]. *L'Encephale* 34, 577–583. doi:10.1016/j.encep.2007.11.006.
- van, B. S. (2007). Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *StatMethods MedRes* 16, 219–242.

- Van de Velde, S., Bracke, P., et Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc. Sci. Med.* 1982 71, 305–313. doi:10.1016/j.socscimed.2010.03.035.
- van der Pols, J. C. (2018). Nutrition and mental health: bidirectional associations and multidimensional measures. *Public Health Nutr.* 21, 829–830. doi:10.1017/S1368980017003974.
- van Marwijk, H. W., Wallace, P., de Bock, G. H., Hermans, J., Kaptein, A. A., et Mulder, J. D. (1995). Evaluation of the feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* 45, 195–199.
- van Woudenberg, G. J., Theofylaktopoulou, D., Kuijsten, A., Ferreira, I., van Greevenbroek, M. M., van der Kallen, C. J., et al. (2013). Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am.J.Clin.Nutr.* 98, 1533–1542.
- Vellekkatt, F., et Menon, V. (2018). Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Postgrad. Med.*
- Verger, E. O., Mariotti, F., Holmes, B. A., Paineau, D., et Huneau, J. F. (2012). Evaluation of a diet quality index based on the probability of adequate nutrient intake (PANDiet) using national French and US dietary surveys. *PLoS.One.* 7, e42155-.
- Vergnaud, A. C., Touvier, M., Mejean, C., Kesse-Guyot, E., Pollet, C., Malon, A., et al. (2011). Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *IntJPublic Health* 56, 407–417.
- Vermeulen, E., Brouwer, I. A., Stronks, K., Bandinelli, S., Ferrucci, L., Visser, M., et al. (2018). Inflammatory dietary patterns and depressive symptoms in Italian older adults. *Brain BehavImmun* 67:290-298. doi: 10.1016/j.bbi.2017.09.005. Epub;%2017 Sep 10., 290–298.
- Vermeulen-Smit, E., Ten, H. M., Van, L. M., et De, G. R. (2015). Clustering of health risk behaviours and the relationship with mental disorders. *J.Affect.Disord.* 171:111–9. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.031. Epub;%2014 Sep 28., 111–119.
- Veronese, N., Stubbs, B., Noale, M., Solmi, M., Luchini, C., et Maggi, S. (2016). Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am.J.Clin.Nutr.* 104, 1403–1409.
- Vivian-Taylor, J., et Hickey, M. (2014). Menopause and depression: is there a link? *Maturitas.* 79, 142–146.
- Vuillemin, A., Oppert, J. M., Guillemin, F., Essermeant, L., Fontvieille, A. M., Galan, P., et al. (2000). Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *MedSciSports Exerc* 32, 1119–1124.
- Vulser, H., Wiernik, E., Tartour, E., Thomas, F., Pannier, B., Czernichow, S., et al. (2015). Smoking and the Association Between Depressive Symptoms and Absolute



- Neutrophil Count in the Investigations Preventives et Cliniques Cohort Study. *Psychosom.Med.* 77, 1039–1049.
- Waijers, P. M., Feskens, E. J., et Ocke, M. C. (2007). A critical review of predefined diet quality scores. *Br.J.Nutr.* 97, 219–231.
- Wallace, C. J. K., et Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry* 16, 14. doi:10.1186/s12991-017-0138-2.
- Wang, H.-X., et Wang, Y.-P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 129, 2373–2380. doi:10.4103/0366-6999.190667.
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A., et Liu, J. (2018). Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* 10. doi:10.3390/nu10050584.
- Wang, P. S., Simon, G., et Kessler, R. C. (2003). The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *IntJMethods PsychiatrRes* 12, 22–33.
- Weissman, M. M., Sholomskas, D., Pottenger, M., Prusoff, B. A., et Locke, B. Z. (1977). Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: a validation study. *Am.J.Epidemiol.* 106, 203–214.
- Wells, K. B., Stewart, A., Hays, R. D., Burnam, M. A., Rogers, W., Daniels, M., et al. (1989). The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262, 914–919.
- White, D. J., Cox, K. H., Peters, R., Pipingas, A., et Scholey, A. B. (2015). Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 7, 9005–9017.
- WHO (2003a). Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group.
- WHO (2003b). International classification of Diseases, Tenth revision clinical modification. Geneva: WHO.
- WHO (2004). Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva.
- WHO (2008). Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization .
- WHO (2013). Mental health action plan 2013-2020. Geneva.
- Wiesbeck, G. A., Kuhl, H.-C., Yaldizli, O., Wurst, F. M., et WHO/ISBRA Study Group on Biological State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence (2008). Tobacco smoking and depression--results from the WHO/ISBRA study. *Neuropsychobiology* 57, 26–31. doi:10.1159/000123119.
- Willett, W. (2012). Nutritional Epidemiology. OUP USA.

- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., et al. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 61, 1402S-1406S. doi:10.1093/ajcn/61.6.1402S.
- Willett, W., et Stampfer, M. J. (1986). Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am.J.Epidemiol.* 124, 17–27.
- Wirfalt, E., Drake, I., et Wallstrom, P. (2013). What do review papers conclude about food and dietary patterns? *Food NutrRes* 57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20523. Epub;%2013 Mar 4., 10-.
- Wirt, A., et Collins, C. E. (2009). Diet quality--what is it and does it matter? *Public Health Nutr* 12, 2473–2492.
- Wirth, M. D., Shivappa, N., Burch, J. B., Hurley, T. G., et Hebert, J. R. (2017). The Dietary Inflammatory Index, Shift Work, and Depression: Results From NHANES. *Health Psychol*, 10-.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 21, 655–679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- Wong, M.-L., Dong, C., Andreev, V., Arcos-Burgos, M., et Licinio, J. (2012). Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol. Psychiatry* 17, 624–633. doi:10.1038/mp.2012.13.
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., et al. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat. Genet.* 50, 668–681. doi:10.1038/s41588-018-0090-3.
- Wu, P.-Y., Lin, M.-Y., et Tsai, P.-S. (2018). Alternate healthy eating index and risk of depression: A meta-analysis and systematic review. *Nutr. Neurosci.*, 1–9. doi:10.1080/1028415X.2018.1477424.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 17, 37–49.
- Yu, Z. M., Parker, L., et Dummer, T. J. (2014). Depressive symptoms, diet quality, physical activity, and body composition among populations in Nova Scotia, Canada: report from the Atlantic Partnership for Tomorrow's Health. *Prev.Med.* 61:106–13. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.12.022. Epub;%2013 Dec 29., 106–113.
- Zhang, Y., Yang, Y., Xie, M., Ding, X., Li, H., Liu, Z., et al. (2017). Is meat consumption associated with depression? A meta-analysis of observational studies. *BMC Psychiatry* 17. doi:10.1186/s12888-017-1540-7.

Zuelke, A. E., Luck, T., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Hinz, A., Engel, C., et al. (2018). The association between unemployment and depression-Results from the population-based LIFE-adult-study. *J. Affect. Disord.* 235, 399–406. doi:10.1016/j.jad.2018.04.073.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Echelle « Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale »

		Jamais	Très rarement	Occasionnellement	Assez souvent	Fréquemment	En permanence	CODAGE
<b>Durant la semaine dernière j'ai trouvé que:</b>								
CES-D1	J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D2	Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D3	J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D4	J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	┌
CES-D5	J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D6	Je me suis senti(e) déprimé(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D7	J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D8	J'ai été confiant(e) en l'avenir	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	┌
CES-D9	J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D10	Je me suis senti(e) craintif(ve)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D11	Mon sommeil n'a pas été bon	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D12	J'ai été heureux(se)	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	┌
CES-D13	J'ai parlé moins que d'habitude	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D14	Je me suis senti(e) seul(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D15	Les autres ont été hostiles envers moi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D16	J'ai profité de la vie	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	┌
CES-D17	J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D18	Je me suis senti(e) triste	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D19	J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D20	J'ai manqué d'entrain	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌

**Codage (sauf questions 4/8/12/16):**

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

**Codage questions 4/8/12/16:**

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

**Calcul du score global :**

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

## Annexe 2 : Définition des composantes et calcul du score d'adéquation aux recommandations du PNNS, le PNNS-GS

Composantes	Repères définis par le PNNS	Seuil <sup>1</sup>	Score	Taille des portions
<b>Fruits et légumes</b>	Au moins 5 par jour	[0 - 3,5 [	0	Fruits et légumes solides (80 g) ; Fruits et légumes solides (150 ml) <sup>2</sup>
		[3,5 – 5 [	0,5	
		[5 - 7,5 [	1	
		≥7,5	2	
<b>Féculeux</b>	A chaque repas et selon l'appétit	0 à 1	0	Pomme de terre, autres féculents et tubercules (150 g) ; Pains, biscottes (50 g) ; Céréales petit déjeuner peu sucrées et farines (30 g) ; Pâtes, riz, légumineuses, semoule, autres céréales (200 g)
		[1-3 [	0,5	
		[3-6 [	1	
		≥ 6	0,5	
<b>Aliments complets</b>	Favoriser la consommation	[0-1/3[	0	
		[1/3-2/3[	0,5	
		≥2/3	1	
<b>Lait et produits laitiers</b>	3 par jour (≥55-ans : 3 à 4/j)	<b>&lt; 55 ans</b>		Lait (150 ml) ; Fromages (30 g) ; Yaourts et desserts (125 g) ; Fromages blancs (100 g) ; Petits suisses (120 g)
		<1 ou >3,5	0	
		[1-2,5[	0,5	
		[2,5-3,5]	1	
		<b>≥55 ans</b>		
		<1 ou >4,5	0	
<b>Viandes, volailles, produits de la pêche, œufs</b>	1 à 2 fois par jour	0	0	Viande, volailles poisson, Fruits de mer, jambons, 2 œufs, abats (100 g)
		]0-1[	0,5	
		[1-2]	1	
<b>Produits de la pêche</b>	Au moins 2 fois par semaine	<2 fois / semaine	0	
		≥2 fois / semaine	1	
<b>Produits sucrés (PS)</b>	limiter la consommation	Sucres simples ajoutés des PS ≥15% des AESA	-0,5	
		Sucres simples ajoutés des PS [10-15% [des AESA	0	
		Sucres simples ajoutés des PS <10% des AESA	1	
<b>Matières grasses ajoutées (MGA)</b>	limiter la consommation	lipides des MGA >16% des AESA <sup>2</sup>	0	
		lipides des MGA ≤16% des AESA <sup>2</sup>	1	
	Privilégier les matières grasses d'origine végétale	Aucune utilisation de MGV ou ratio MGV/ MGA ≤0,5	0	
		Aucune utilisation MGA ou MGV/ MGA >0,5	1	

Composantes	Repères définis par le PNNS	Seuil <sup>1</sup>	Score	Taille des portions
<b>Alcool</b>	Limiter la consommation : ≤2 verres de vin/j pour les femmes <sup>3</sup> et ≤3 verres/j pour les hommes	Alcool >20 g/jour pour les femmes ; >30 30 g/jour pour les hommes	0	
		Alcool ≤20 g/jour pour les femmes ; ≤30 30 g/jour pour les hommes	0,8	
		Abstinentes	1	
<b>Boissons</b>	De l'eau à volonté Limiter les boissons sucrées	<1L d'eau et >250 ml de boissons sucrées	0	
		≥1L d'eau et >250 ml de boissons sucrées	0,50	
		<1L d'eau et ≤250 ml de boissons sucrées	0,75	Eau et autres boissons, sans les jus (250 ml)
		≥1L d'eau et ≤250 ml de boissons sucrées	1	
<b>Sel</b>	Limiter la consommation	>12	-0,5	
		]10-12] g/jour	0	
		]8-10] g/jour	0,5	
		]6-8] g/jour	1	
		≤6 g/jour	1,5	
<b>Activité physique</b>	Au moins l'équivalent ½ h de marche rapide par jour	[0-30[ minutes/jour	0	
		[30-60[ minutes/jour	1	
		≥60 minutes/jour	1,5	
<b>Pénalité sur les apports énergétiques<sup>4</sup></b>		AE/Dépense ≤1,05	0	
		AE/Dépense >1,05 →	X%	
		X=AE/Dépense -1		

**Score total: 0-15 points (valeurs négatives possibles)**

AE Apport énergétique ; AESA Apport énergétique sans alcool ; MGA Matières grasses ajoutés ; MGV Matières grasses végétales ; PNNS Programme National Nutrition Santé PS ; PNNS-GS Programme National Nutrition Santé-Guideline Score ; Produits sucrés

<sup>1</sup> Les seuils sont en portions par jour sauf mention contraire

<sup>2</sup> Compte une seule portion même si consommations de plus d'une portion

<sup>3</sup> Il est recommandé aux femmes enceintes de ne pas en consommer

<sup>4</sup> Exemple : AE/Dépense=1,10 → X=10% → Score pénalisé de 10%

**Annexe 3 : Points de coupure utilisés pour le calcul du MEDI-LITE (Literature-based adherence score to the Mediterranean diet)**

Composante <sup>1</sup>	Attribution de points à chaque composante		
	0	1	2
<b>Fruits</b>	< 150	150-225	> 225
<b>Légumes</b>	< 100	100-250	> 250
<b>Légumineuses</b>	< 70	70-140	> 140
<b>Céréales</b>	< 130	130-195	> 195
<b>Poisson</b>	< 100	100-250	> 250
<b>Viandes et Produits à base de viande</b>	> 120	80-120	< 80
<b>Produits laitiers</b>	> 270	180-270	< 180
<b>Alcool</b>	> 24	< 12	12-24
<b>Huile d'olive<sup>2</sup></b>	< 5	5-10	> 10

**Score total: 0-18 points**

<sup>1</sup>Les composantes sont exprimées en gramme par jour, à l'exception des composantes sur le poisson et les légumineuses

<sup>2</sup>Des points de coupure n'étaient pas prévus pour l'huile d'olive. Nous avons donc choisi une limite inférieure de 5g (correspondant approximativement au 50<sup>ème</sup> centile de notre échantillon) et une limite supérieure de 10g (correspondant approximativement au 90<sup>ème</sup> centile)



**Annexe 4 : Valeurs de référence utilisées pour les nutriments inclus dans le calcul du PANDiet**

Nutriments	Sous-score d'adéquation	
	Hommes	Femmes
Protéine (g/kg)	0,66	0,66
Glucides totaux (% AESA)	45%	45%
Lipides totaux (% AESA)	30%	30%
Acides gras polyinsaturés (% AESA)	5%	5%
Acides gras Oméga-6 (% AESA)	3,08%	3,08%
Acides gras Oméga-3 (% AESA)	0,769%	0,769%
Acides gras Omega-3_DHA (g)	0,192	0,192
Acides gras Omega-3_EPA-DHA (g)	0,385	0,385
Fibres (g)	25	25
Vitamine A (µg)	615,38	461,54
Vitamine B (mg)	1	0,85
Vitamine B2 (mg)	1,23	1,15
Vitamine B3 (mg)	10,77	8,46
Vitamine B5 (mg)	3,85	3,85
Vitamine B6, mg)	1,5	1,3
Vitamine B9 (µg)	235,71	214,29
Vitamine B12 (µg)	2	2
Vitamine C (mg)	84,6	84,6
Vitamine D (µg)		
Age>=65 ou age>=55	7,69	7,69
Age<65 ou age<55	3,85	3,85
Vitamine E (mg)	9,23	9,23
Iode (µg)	107	107
Sélénium (µg)		
Age >=65	53,8	
Age<55		38,5
Sinon	46,2	46,2
Calcium (mg)		
Age>=65 ou age>=55	930	930
Age<65 ou age<55	690	690
Magnésium (mg/kg)	5	5
Zinc (mg)		
Age>65 ou age>55	11	11
Age<=65 ou age<=55	12	10
Phosphore (mg)	577	577
Potassium (mg)	2385	2385
Fer (mg)	Dépend du sexe, du statut ménopausique et de la prise de contraception	

<b>Nutriments</b>	<b>Sous-score de modération</b>
<b>Protéine (g/kg)</b>	2,2
<b>Glucides totaux (% AESA)</b>	60
<b>Lipides totaux (% AESA)</b>	40%
<b>Acides gras saturés (% AESA)</b>	12%
<b>Cholestérol (mg)</b>	300 mg
<b>Sodium (mg)</b>	2759 pour les hommes et 2365 pour les femmes
<b>Glucides simples ajoutés</b>	10%
	<b>Pénalité</b>
<b>Rétinol (µg)</b>	3000
<b>Niacine (Vitamine B3, mg)</b>	900
<b>Vitamines B6 (mg)</b>	25
<b>Vitamines B9 (µg)</b>	1000
<b>Vitamines C (mg)</b>	500
<b>Vitamines D (µg)</b>	50
<b>Vitamines E (mg)</b>	300
<b>Calcium (mg)</b>	2500
<b>Magnésium (mg)</b>	700
<b>Zinc (mg)</b>	25
<b>Phosphore (mg)</b>	2500
<b>Fer (mg)</b>	28

## Annexe 5 : Coefficients utilisés pour le calcul de l'ADII

<b>Paramètre</b>	<b>Score global de l'effet inflammatoire</b>
<b>Glucides totaux</b>	0,097
<b>Protéines</b>	0,021
<b>Acides gras saturés</b>	0,373
<b>Cholestérol</b>	0,110
<b>Vitamine B12</b>	0,106
<b>Fer</b>	0,032
<b>Acides gras polyinsaturés</b>	-0,337
<b>Acides gras monoinsaturés</b>	-0,009
<b>Acides gras Oméga-3</b>	-0,436
<b>Acides gras oméga-6</b>	-0,159
<b>Bêta-carotène</b>	-0,584
<b>Vitamine A</b>	-0,401
<b>Vitamine B1</b>	-0,098
<b>Vitamine B2</b>	-0,068
<b>Vitamine B3</b>	-0,246
<b>Vitamine B6</b>	-0,365
<b>Vitamine B9</b>	-0,190
<b>Vitamine C</b>	-0,424
<b>Vitamine D</b>	-0,446
<b>Vitamine E</b>	-0,419
<b>Magnésium</b>	-0,484
<b>Anthocyanidine</b>	-0,131
<b>Flavonols</b>	-0,467
<b>Flavan-3-ols</b>	-0,415
<b>Flavonones</b>	-0,250
<b>Flavones</b>	-0,616
<b>Isoflavones</b>	-0,593
<b>Fibres</b>	-0,663
<b>Alcool</b>	-0,278
<b>Ail</b>	-0,412
<b>Gingembre</b>	-0,453
<b>Poivre</b>	-0,131
<b>Oignon</b>	-0,301
<b>Thé</b>	-0,536

*ADII* Alternate Dietary Inflammatory Index

**Référence:** Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR, Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index, *Public Health Nutr* 2014;17:1689–96.

**Annexe 6 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort »**

**Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Karen E. Assmann<sup>1</sup>, Valentina A. Andreeva<sup>1</sup>, Cédric Lemogne<sup>2,3,4</sup>,  
Serge Hercberg<sup>1,5</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017 Bobigny, France

<sup>2</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Paris, France

<sup>4</sup> Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

<sup>5</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

**Correspondence:**

Moufidath Adjibade

Tel: 01 48 38 89 63

Fax: +33148388931

E-mail: m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr

Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)

SMBH Université Paris 13

74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny, France

## **Acknowledgments**

The authors thank Younes Esseddik, Paul Flanzy, Yasmina Chelghoum, and Than Duong Van (computer scientists), Rachida Mehroug (Logistic assistant) and Nathalie Arnault, Véronique Gourlet, Fabien Szabo, Laurent Bourhis, and Stephen Besseau (statisticians) for their technical contribution to the SU.VI.MAX study as well as all participants of the SU.VI.MAX study.

The study was funded by the French National Research Agency (n°ANR-05-PNRA-010) and the French Ministry of Health (DGS) and a 2013 research grant from the Société Française d'Hypertension Artérielle n°R13024KK RAK13204KKA. The funding bodies did not have any involvement in the design/conduct of the research, or in data analysis/interpretation, or in writing/approval of the manuscript. Moufidath Adjibade and Karen E. Assmann were supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale Galilée, Paris 13 University, Sorbonne Paris Cité.

## **Abstract**

**Purpose:** This study examines whether adherence to the Mediterranean Diet (MD) measured by several dietary indexes was associated with incident depressive symptoms in a large French cohort.

**Methods:** The study sample consisted of 3523 participants from the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort who had at least three dietary records at baseline during the first two years of follow-up (1994-1996), free of depression at the beginning of the study (1996-1997) and available Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) data at the end of follow-up (2007-2009). The rMED was computed. Incident depressive symptoms were defined by a CES-D score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women in 2007-2009. Odds Ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (95% CI) were estimated using multivariable logistic regression models. Several sensitivity analyses were performed.

**Results:** In the present study, 172 incident cases of depressive symptoms were identified during the follow-up (mean=12.6y). After adjustment for a wide range of potential confounders, adherence to the rMED score (continuous variable) was significantly associated with incident depressive symptoms in men (OR=0.91; 95% CI=0.83-0.99; p=0.03), but not in women. Use of the Literature-Based Adherence Score to the Mediterranean Diet (LAMMD) and the classic MD score (MDS) provide similar findings.

**Conclusions:** In the current study, higher adherence to the Mediterranean Diet at midlife was associated with a lower risk of incident depressive symptoms, particularly in men, increasing scientific evidence for a beneficial role of Mediterranean Diet on health. Further investigations in particular among women are needed.

**Keywords:** Mental health; Depressive symptoms; Mediterranean diet; Prospective study

## **Introduction**

Depression is one of the most prevalent mental health disorders and a leading cause of disability worldwide. According to the World Health Organization (WHO), the depression-related disease burden represents approximately 11% of years lived with disability globally [1]. Thus, depression is an important public health issue for which there is an urgent need to identify modifiable factors, including diet.

Several studies have investigated the relationship of a posteriori-derived dietary pattern with risk of depression or depressive symptoms [2-7]. Overall, meta-analyses suggest a beneficial role of a healthy dietary pattern and a detrimental role of Western dietary patterns concerning depression risk [2,3]. However, the studies included in these meta-analyses were mostly cross-sectional. Among the few prospective studies carried out more recently, some have reported an association with a healthy diet in general [6,7], others with an unhealthy diet [5], and still others have found non-significant associations between dietary patterns and depression or depressive symptoms [4].

Besides, few studies have employed a priori methods aiming to measure adherence to specific dietary patterns, in particular the Mediterranean diet (MD). The MD, characterized by high consumption of olive oil, whole grains and plant foods, low intake of saturated fat and sugar, and moderate consumption of fish, dairy products and red wine [8], is considered one of the best models for healthy eating owing to its beneficial role concerning cardiovascular disease [9], several cancers [10], diabetes [11], metabolic syndrome [12], inflammation and oxidative stress [13], and overall mortality [14]. In particular, recent evidence suggests that inflammation and oxidative stress may constitute possible underlying pathways of the potential link between diet and depression [15,16]. This is supported by several studies which have reported a significant association between the inflammatory potential of diet and depression or depressive symptoms [17-20].

A meta-analysis including seven cross-sectional and only one cohort study concluded that high and moderate adherence to the MD was associated with a reduced risk for depression [21]. Following this review, one cross-sectional study [22] and three prospective studies have investigated the relationship between adherence to the MD and risk of depression [23-25]. Among these more recent studies, some were restricted to women [24] or older people [23]. In addition, one randomized trial comparing intervention groups (MD supplemented with nuts or

extra virgin olive oil) to a control group (low-fat diet) with a median follow-up of 5.4 years showed non-significant effect of intervention on the incidence of depression [26]. However, when the analysis was restricted to participants with diabetes mellitus type 2, the intervention group following an MD supplemented with nuts had lower risk of depression compared with the control group. Besides, a prospective study using factor analysis to identify dietary patterns also reported an inverse association between the ‘Mediterranean-style’ diet (correlated with high consumption of vegetables, grains and red wine) and the incidence of depressive symptoms [27]. Thus, further prospective studies are needed to clarify and strengthen the evidence regarding the association of the MD with depression or depressive symptoms.

The aim of this study was to assess the long-term association of adherence to a Mediterranean diet using several dietary scores with the risk of depressive symptoms in a large sample of French adults, using detailed dietary data.

## **Subjects and methods**

### ***Study Population***

The Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) study (1994-2002) was initially a randomized, double-blinded placebo-controlled trial which included a total of 13,017 participants. It aimed to evaluate the effect of a daily supplementation with antioxidant vitamins (vitamin C, vitamin E and beta-carotene) and minerals (selenium and zinc) at nutritional doses on the incidence of cancer, ischemic heart disease and overall mortality [28,29]. At the end of the trial (2002), a total of 6850 subjects who had agreed to participate in a post supplementation observational follow-up were included in the SU.VI.MAX 2 study (2007-2009).

The SU.VI.MAX and SU.VI.MAX 2 studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and were approved by the ethics committee for studies with human subjects of the Paris-Cochin Hospital (Comités de Consultation pour la Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) no. 706 and no. 2364, respectively) and the “Commission National de l’Information et des Libertés” (CNIL no. 334641 and no. 907094, respectively). All participants provided written informed consent. The SU.VI.MAX trial was registered at [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00272428](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00272428).



For this analysis, we selected participants who had available data from the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D) at two time points (1996-1997 and 2007-2009) (n=5,464), and who had completed at least 3 dietary records during the first two years of follow-up (n=4,267). We excluded, participants with prevalent depressive symptoms at the 1st assessment (defined by CES-D $\geq$  17 for men and  $\geq$  23 for women, n =697) [30] and participants who reported treatment for depression at baseline (n =47). In total 3,523 participants were included in this prospective study (Fig. 1).

### ***Depressive symptoms***

Depressive symptoms were measured using the French version of CES-D scale [30,31] . The CES-D scale consists of 20 descriptive statements referring to the frequency of depressive symptoms during the previous week with four modalities (0='less than 1 day'; 1='1–2 days'; 2='3–4 days'; and 3='5–7 days'). Total scores range from 0 to 60, with higher scores denoting more depressive symptoms. The French version of CES-D scale provides a sensitivity of 0.76 and a specificity of 0.71. To achieve this specificity and sensitivity level, the cut-off value of 17 for men and 23 for women was suggested by Führer and Rouillon [30]. To define the presence of depressive symptoms, we used in our main analyses these sex-specific cut-off validated for the French population. Incident cases of depressive symptoms were defined as participants who were free of depressive symptoms at the beginning of the study, who did not use antidepressants at baseline and who had depressive symptoms at the end of the follow-up.

### ***Dietary data and Mediterranean diet score***

Baseline dietary intake information was obtained using repeated 24-hours dietary records over a 2 years period (1994-1996). Information was collected every two months (6 records per year) so that each day of week and all seasons were covered, thus accounting for intra-individual variation in intake. Participants were assisted by an instruction manual that included validated photographs of foods represented in 3 main portion sizes, 2 intermediate and 2 extreme portion sizes [32]. We used a validated French food-composition table to estimate nutrient intake [33]. Daily food intake refers to the average consumption from all 24-h dietary records completed during the first two years of follow-up. The mean (SD) number of dietary records was 10.2 (3.0).

We estimated adherence to the MD using the relative Mediterranean diet score (rMED) described by Buckland et al. [34] and based on 9 “desirable” or “undesirable” dietary components was used. Health-wise, the “desirable” components include grains, vegetables (excluding potatoes), legumes, fruits and nuts, fresh fish, olive oil, and moderate alcohol consumption. In turn, the undesirable components include meat and dairy products. Each component (except for alcohol) was presented as grams per day per 1000 kcal, and divided into sex-specific tertiles. A value between 0 and 2 was assigned to each tertile for the “desirable” components. The scoring was reversed for the “undesirable” components. For alcohol consumption, 2 points were assigned if ethanol consumption was in the range 5-25 g/day for women and 10-50 g/day for men; otherwise, 0 point was attributed. The rMED was the sum of all 9 components, and the total score ranged from 0 point (no adherence) to 18 points (complete adherence).

### *Covariates*

Information about age (years), sex, educational level (primary, secondary or university level), marital status (living alone, married/living with a partner or separated/divorced/widowed), socio-professional status (unemployed, manual worker, employee/support staff or white-collar worker), and smoking status (never, former or current smoker) was self-reported by participants in the baseline questionnaire. Physical activity was assessed in 1998 by using a French self-administered version of the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) [35]. Type, frequency, and duration of all activities performed at least 10 times for 10 minutes per session during leisure time over the past 12 months were reported. Thus, we assigned Metabolic Equivalent of Tasks (METs) to each leisure-time activity reported, using published compendiums, and calculated average MET hours per week [36,37]. Anthropometric measurements were collected at the first clinical examination (1995–1996) and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). BMI was split into four categories: underweight ( $\leq 18.5$ ); normal weight (between 18.5 and 25); overweight (between 25 and 30) and obesity ( $\geq 30$ ). During the follow-up, the incidence of cancer and cardiovascular diseases was recorded and validated by an external committee [29]. Some covariates (educational level, socio-professional status, marital status, BMI, physical activity, tobacco use and delay between both CES-D assessments) have missing values, however, the proportion of missing values was <5% for all variables. Thus, we performed imputations, using multivariable regression methods.

### *Statistical analysis*

Participants with dietary data during the first two years of follow-up, with CES-D data at baseline, without depressive symptoms and not taking antidepressants at baseline (n=5,146) were eligible for the present study. Participants included in the study were compared with excluded participants (i.e. without CES-D assessment at follow-up) using chi-square tests or t-tests. Baseline and nutritional characteristics were expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD) or numbers (percentages), and compared across tertiles of rMED using linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method [38].

Logistic regression models were used to evaluate the association between adherence to the MD (rMED score modeled as tertiles and as a continuous variable) and incidence of depressive symptoms. Linear trend across tertiles was estimated by modelling tertiles of rMED as an ordinal variable. All analyses were conducted in the full sample and by sex because that men and women respond in a different manner to depressive symptom and have different dietary behaviors [39]. Model 1 was unadjusted. Model 2 was adjusted for sex, age, supplementation group, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol (Kcal/day), number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status and physical activity. Further adjustments were tested. Model 3 was additionally adjusted for BMI and model 4 for first CES-D measurement. A supplementary model was performed to additionally account for incident cancer or major cardiovascular events during follow-up.

To test the robustness of our findings, the following sensitivity analyzes were performed: (1) use of inverse probability weighting (IPW) to account for a possible selection bias [40,41]; (2) use of the “classic” MD Score (MDS) defined by Trichopoulou et al. [42] and the Literature-Based Adherence Score to the Mediterranean Diet (LAMMD) which is not dependent of the sample as fixed cut-offs are used [14]; (3) use of a cut-off value of 16 to define presence of depressive symptoms in both men and women [31]. Specifically, in order to apply IPW, the probability of inclusion in the present study was calculated for each individual from the eligible population, using multivariable logistic regression. The inverse of that probability was multiplied by the sampling proportion (ninclude/neligible) and was used as a weight in the logistic regression models. Concerning our analyses replacing the rMED by the MDS or LAMMD, it should be noted that these three scores are similar in terms of included food groups,

except that the MDS and the LAMD fish component also includes canned fish and that the MDS uses the ratio of monounsaturated to saturated fatty acids in place of the olive oil component. For the scoring, the MDS attributes 1 point if consumption of “desirable” components was at or above the sex-specific median value or consumption of “undesirable” components was below the sex-specific median value. For alcohol consumption, 1 point was assigned if ethanol consumption was in the range 5-25 g/day for women and 10-50 g/day for men; otherwise, 0 point was attributed. The MDS ranged between 0 and 9 points [42]. The LAMD scoring was presented in Supplemental table S1. Briefly, a value between 0 and 2 was assigned to food group by using fixed cut-off points (Portion sizes multiplied by the number of portions per day) determined from an extensive, published review of the literature [14]. As for the MDS, a maximum of points is attributed for high consumption of “desirable” components. Thus, the maximum value of the LAMD was 18 points [14]. All statistical tests were 2-sided, with a type I error set at  $< 0.05$ . All analyses were performed using SAS software (Release 9.4, SAS institute Inc., Cary, NC, USA).

## **Results**

### ***Sample characteristics***

A total of 3,523 participants (2,031 women and 1,492 men) were included in this analysis. Compared with excluded participants (n=1,623), included participants were older, more often men, never-smokers, and allocated to the active supplementation group during the trial phase (Supplemental table S2). The mean (SD) age of participants was 49.5 years (6.2) at baseline. We identified 172 (4.9%) incident cases of depressive symptoms through the end of the follow-up.

Baseline characteristics of the participants across sex-specific tertiles of the rMED scores are presented in Table 1. In both sexes, participants with higher rMED scores (3rd tertile) compared to participants with lower MD adherence (1st tertile) were more often older, better educated and non-smokers. In addition, those women were more often allocated to the active supplementation group during the trial phase and those men were more likely to have a BMI value in the normal weight range. A higher rMED score was also associated in both sexes with higher energy intake from carbohydrates, higher intake of food groups contributing to “desirable” components as expected, total polyunsaturated fatty acids, fiber, most vitamins and minerals, but lower energy intake from lipids and protein, and lower intake of added sugars and saturated fatty acids (Table 2).

### ***Association between adherence to the Mediterranean diet and depressive symptoms***

An inverse association, that however was non-significant was found between the rMED score (continuous variable) and incidence of depressive symptoms in the full sample (Table 3). In sex-specific models, an inverse relationship was observed between the rMED score and depressive symptoms among men. In model 2, a 1-point increase in the rMED score was associated with a 9% reduction of the risk of depressive symptoms (OR=0.91, 95% confidence interval=0.83-0.99). The associations were non-significant among women. Additional adjustment for BMI did not substantially modify the associations (model 3). An inverse relationship was also observed across rMED tertiles, but the associations were non-significant.

### ***Sensitivity analyses***

The use of IPW to account for potential selection bias did not substantially modify the observed associations (Table 4). Next, use of the MDS provided similar results in terms of trends but the linearity of the association across MDS tertiles was less clear (Supplemental table S3). In the models using the LAMD score, a significantly lower risk of depressive symptoms was observed in the full sample (OR=0.91, 95% confidence interval=0.84-0.98) and in men (OR=0.86, 95% confidence interval=0.76-0.98) (Supplemental table S4). Applying a cut-off value of 16 to define depressive symptoms leads to non-significant findings, but the associations were also similar in terms of trends (Supplemental table S5).

### **Discussion**

In this large prospective study, we investigated the association between adherence to the MD and incident depressive symptoms over a 13y follow-up period. The use of rMED to measure adherence to the MD shows an inverse association, which however was non-significant in the overall study sample. However, in sex-specific analyses, we observed a 9% reduction in the risk of depressive symptoms for each 1-point rMED increase among men, while non-significant association was observed among women. Sensitivity analyses using the MDS, a cut-off value of 16 to define depressive symptoms, and IPW to correct for potential selection bias lead to similar findings, also the associations were non-significant by applying the cut-off value of 16 to define depressive symptoms. Finally, an inverse association between LAMD score and depressive symptoms was observed in the full sample and among men.

### *Comparison with other studies*

The prospective studies that examined relationship between the MD and depression or depressive symptoms reported a beneficial role of a high level of adherence to the MD on the risk of depressive symptoms [23-25,43], consistently with our findings observed in men. Of note, the above-mentioned studies exhibit differences as regards design and methodology including characteristics of the samples, assessment methods and follow-up. For instance, one of these studies was conducted among women and used CES-D score as a continuous variable [24], while another was conducted among people aged 65 years and over [23]. Interestingly, in the study conducted by Sánchez-Villegas et al. accounting for variation of the diet over time leads to attenuated findings [25]. In addition, using time-varying covariates in the Australian Longitudinal Study on Women's Health leads to the loss of the significant association found between diet quality and depression [24]. However, our results cannot be directly compared to the results in the study conducted by Rienks et al., because the 'Mediterranean-style' diet was identified by factor analysis and included only vegetables, grains and red wine consumption [27].

Our findings may also be interpreted in light of results observed with the healthy dietary pattern extracted using a posteriori methods. Indeed, the available studies argue for a protective effect of a healthy pattern on the risk of depression [2,3]. In the meta-analysis of Lai et al., including 13 observational studies (of which 4 prospective studies), the authors reported a 16% reduction in risk of depression associated with high adherence to a healthy dietary pattern characterized by high consumption of fruit, vegetables, fish, and whole grains, which are the core components of the MD [3].

In our study, we did not detect any significant relationships among women. In line with this result, the Nurses' Health Study reported non-significant association between Western and Prudent pattern scores (Prudent pattern characterized by high intake of fruits, vegetables, fish, whole-grain products and low-fat dairy) and depression risk [44]. Possible explanations of our finding could include limited statistical power (0.68 in our study), or classification bias related to depressive symptoms among women. Indeed, women generally report more depressive symptoms than do men [45]. Although we used a higher CES-D cut-off for women, we cannot rule out the possibility of false positive cases in the women sub-group. This may also explain the non-significant associations found applying a cut-off value of 16 to define depressive symptoms.

## ***Mechanisms***

A number of plausible pathways have been suggested to explain the association between diet and depression, including inflammation, oxidative stress as well as a modulation of the synthesis of neurotransmitters [15,16,46]. Indeed, epidemiological studies have reported an inverse association between adherence to a MD and the levels of inflammatory [47-49] and oxidative stress markers [50]. Specifically, inflammation occurs as a result of an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. In the brain, pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , influence nearly all pathways involved in the pathophysiology of depression such as alterations in the expression of neurotransmitters, neuroendocrine function and synaptic plasticity [51].

Long-chain omega-3 fatty acids (derived from fish), and mainly docosahexaenoic acid, which is most abundant in the brain, inhibit the release of pro-inflammatory cytokines and increase the levels of brain-derived neurotrophic factors, leading to an improvement in neurotransmission and synaptic plasticity [52,53]. In turn, antioxidants (derived from olive oil, legumes, fruit and nuts) reduce oxidative stress resulting from an excess of Reactive Oxygen Species (ROS). When present in excess, ROS inflict damages, affecting cellular constituents with the formation of pro-inflammatory molecules [54]. As for B vitamins (supplied by whole grain, vegetables, legumes, fruit and nuts), they play an important role in the synthesis of neurotransmitters that affect mood [55]. Recently, microbiota-based mechanisms have been proposed based on the links between gut inflammation and the brain through the vagus nerve. Indeed, short-chain fatty acids, which are produced during fermentation of dietary fiber by intestinal microbiota, could have a positive impact on immune functioning [56,57].

Overall, the beneficial effect of healthy diet, particularly of the MD on depression may thus partly be attributed to its core components, which ensure an adequate intake of omega-3 fatty acids, monounsaturated fatty acids, antioxidant nutrients and B vitamins [58].

## ***Strengths and limitations***

Some limitations of the present study should be noted. First, caution is needed when generalizing our findings as the participants are motivated volunteers in a long-term nutrition-focused study. Despite the prospective design of our study, reverse causality could not be entirely excluded due to the observational design. Finally, despite the wide range of

confounders accounted for in the models, others unmeasured factors such as family history of depressive disorders, stressful life events, sleep disorders, the number of subjects living at home and personality traits might have led to potential residual confounding. In addition, no information was available during follow-up on antidepressants and the diagnosis of depression. However, adjustment for cancer and cardiovascular disease during follow-up did not substantially modify our findings (data not shown). Finally, as aforementioned, our study may be underpowered leading to non-significant association.

The present study also exhibits a number of important strengths including its prospective design, the large sample, and the quality of the dietary data based on repeated 24-h dietary records to improve the assessment of intra-individual variation in consumption. Another strength is the availability of CES-D at baseline, hence the ability to screen and exclude individuals with depressive symptoms at baseline. In addition, we performed several sensitivity analyses to estimate the robustness of our findings.

In conclusion, this large prospective study provides evidence that adherence to the MD, may help in reducing depressive symptom incidence, in particular among men. It suggests the promotion of a healthy diet, characterized by a high consumption of fruit and vegetables, fish, whole grain products and olive oil, may be an effective strategy for the primary prevention of depressive symptoms. Further prospective studies are needed to better identify and subsequently target high-risk subgroups.

**Disclosure:** Cédric Lemogne has received honoraria for board membership from Lundbeck and for speaking at invited symposia from Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo, Lundbeck and Servier. None of the other authors declare any conflict of interest.



## Reference List

1. World Health Organization (2013) Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization
2. Rahe C, Unrath M, and Berger K (2014) Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr* 53:997-1013
3. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, and Attia J (2014) A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 99:181-197
4. Gougeon L, Payette H, Morais J, Gaudreau P, Shatenstein B, and Gray-Donald K (2015) Dietary patterns and incidence of depression in a cohort of community-dwelling older Canadians. *J Nutr Health Aging* 19:431-436
5. Tsai HJ (2015) Dietary patterns and depressive symptoms in a Taiwanese population aged 53 years and over: Results from the Taiwan Longitudinal Study of Aging. *Geriatr Gerontol Int* 10
6. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, and Jacka FN (2015) The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord* 174.:215-224
7. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, and Voutilainen S (2014) Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord* 159.:1-6
8. Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, Mozaffarian D, and de LM (2014) Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* 12:112
9. Martinez-Gonzalez MA and Bes-Rastrollo M (2014) Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 25:20-26
10. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, Fabbri C, Izzi M, Palmas G, Biondi F, Martucci M, Bellavista E, Salvioli S, Capri M, Franceschi C, and Santoro

A (2015) Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients* 7:2589-2621

11. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, and Panagiotakos D (2014) The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* 63:903-911

12. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, and Giugliano D (2013) Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord* 14:255-263

13. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, and Ros E (2015) Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 58:50-60

14. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, and Casini A (2014) Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 17:2769-2782

15. Patel A (2013) Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub* 25 Suppl 2.:S216-S223

16. Lopresti AL, Hood SD, and Drummond PD (2013) A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord* 148:12-27

17. Shivappa N, Schoenaker DA, Hebert JR, and Mishra GD (2016) Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Br J Nutr* 116:1077-1086

18. Akbaraly TN, Kerlau C, Wyart M, Chevallier N, Ndiaye L, Shivappa N, Hebert JR, and Kivimaki M (2016) Dietary Inflammatory Index and Recurrence of Depressive Symptoms Results From the Whitehall II Study. *Clinical Psychological Science*

19. Sanchez-Villegas A, Ruiz-Canela M, Fuente-Arrillaga C, Gea A, Shivappa N, Hebert JR, and Martinez-Gonzalez MA (2015) Dietary inflammatory index, cardiometabolic

conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr* 114:1471-1479

20. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Okereke OI, Hu FB, Willett WC, and Ascherio A (2014) Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun* 36:46-53

21. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, and Scarmeas N (2013) Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 74:580-591

22. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, and Maggi S (2016) Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr* 104:1403-1409

23. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, and Morris MC (2013) Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging* 17:441-445

24. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Byles J, and Attia J (2016) Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br J Nutr* 115:842-850

25. Sanchez-Villegas A, Henriquez-Sanchez P, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Molero P, Toledo E, and Martinez-Gonzalez MA (2015) A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med* 13.:197

26. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Covas MI, Aros F, Romaguera D, Gomez-Gracia E, Lapetra J, Pinto X, Martinez JA, Lamuela-Raventos RM, Ros E, Gea A, Warnberg J, and Serra-Majem L (2013) Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 11.:208-211

27. Rienks J, Dobson AJ, and Mishra GD (2013) Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 67:75-82

28. Herberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, and Favier A (1998) A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and

minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants*. *Control Clin Trials* 19:336-351

29. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, and Briançon S (2004) The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 164:2335-2342

30. Führer R and Rouillon F. (1989) The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatrie et Psychologie* 4:163-166

31. Radloff L.S. (1977) The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1:385-401

32. Le Moullec N, Deheeger M., Preziosi P, and et al (1996) Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahier de Nutrition et de Diététique* 31:158-164

33. Hercberg, Sc (2005) Table de composition SU.VI.MAX des aliments.

34. Buckland G, Agudo A, Lujan L, Jakyszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Nesi G, Manjer J, Regner S, Johansson I, Stenling R, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PH, Numans ME, Ocke MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Lund E, Couto E, Boffeta P, Jenab M, Riboli E, Romaguera D, Mouw T, and Gonzalez CA (2010) Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 91:381-390

35. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, Kriska AM, and Hercberg S (2000) Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 32:1119-1124

36. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, and Paffenbarger RS, Jr. (1993) Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 25:71-80

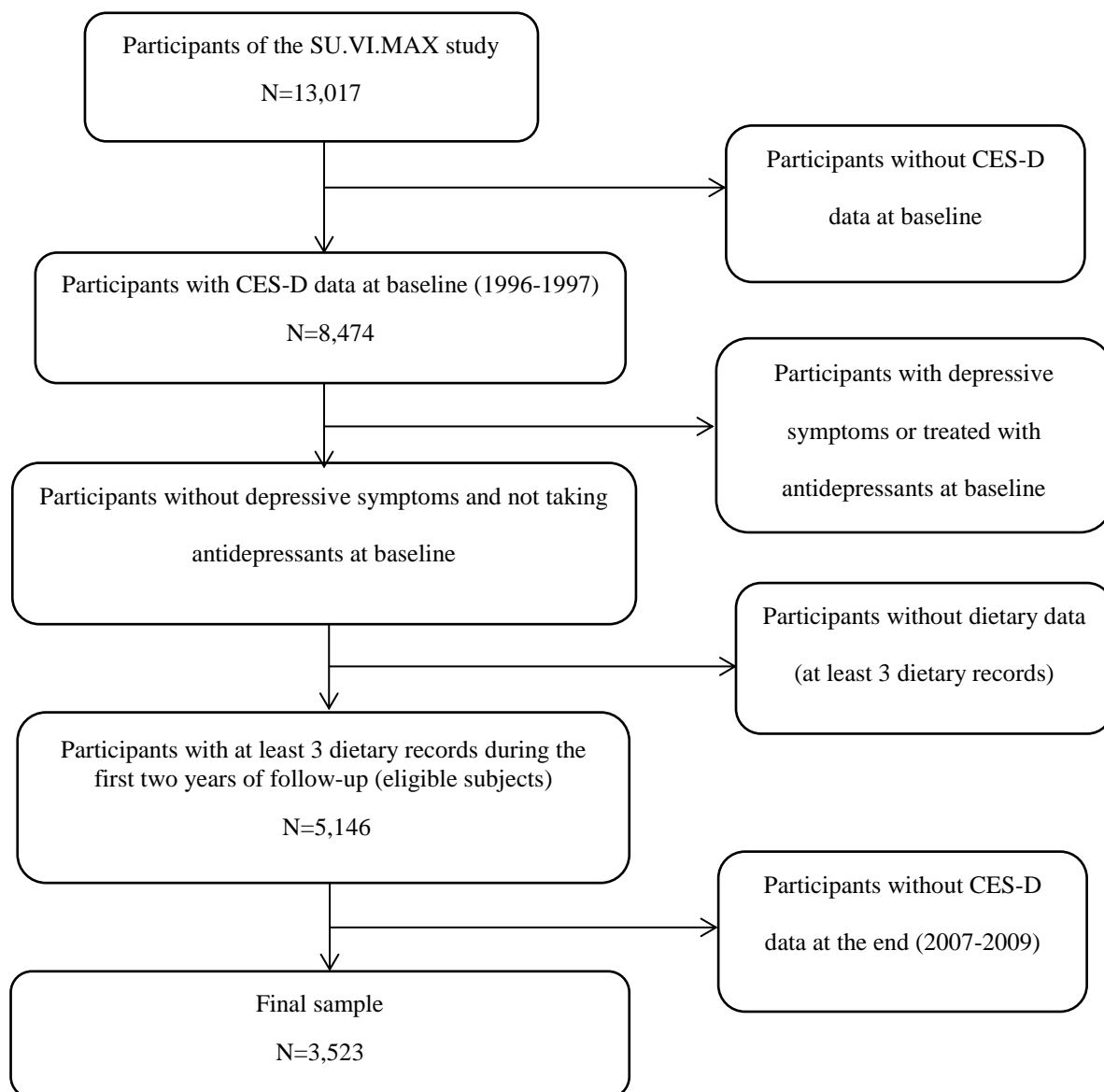
37. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr., and Leon AS (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32:S498-S504
38. Willett W and Stampfer MJ (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 124:17-27
39. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, and Hercberg S (2009) Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 102:733-743
40. Seaman SR and White IR (2013) Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res* 22:278-295
41. Shen C, Li X, Li L, and Were MC (2011) Sensitivity analysis for causal inference using inverse probability weighting. *Biom J* 53:822-837
42. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, and Trichopoulos D (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 348:2599-2608
43. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra ML, and Martinez-Gonzalez MA (2009) Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 66:1090-1098
44. Chocano-Bedoya PO, O'Reilly EJ, Lucas M, Mirzaei F, Okereke OI, Fung TT, Hu FB, and Ascherio A (2013) Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 98:813-820
45. Kessler RC and Bromet EJ (2013) The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 34:119-138
46. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, and Maes M (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 11:200. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.:200-211

47. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Grekas A, Christou A, Chatzigeorgiou M, Skoumas I, Tousoulis D, and Stefanadis C (2016) Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 32:73-81
48. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sarda M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Covas MI, Salas-Salvado J, Fiol M, Aros F, and Estruch R (2014) The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One* 9:e100084
49. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, and Stefanadis C (2004) Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 44:152-158
50. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, Manatunga AK, Shallenberger L, Jones L, and Vaccarino V (2008) Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 88:1364-1370
51. Miller AH, Maletic V, and Raison CL (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65:732-741
52. Tassoni D, Kaur G, Weisinger RS, and Sinclair AJ (2008) The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 Suppl 1.:220-228
53. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, and Hadzi-Pavlovic D (2006) Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 163:969-978
54. Bakunina N, Pariante CM, and Zunszain PA (2015) Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology* 144:365-373
55. White DJ, Cox KH, Peters R, Pipingas A, and Scholey AB (2015) Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 7:9005-9017

56. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, and Mackay CR (2009) Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 461:1282-1286

57. Dash S, Clarke G, Berk M, and Jacka FN (2015) The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr Opin Psychiatry* 28:1-6

58. Martinez-Gonzalez MA and Sanchez-Villegas A (2016) Food patterns and the prevention of depression. *Proc Nutr Soc* 75:139-146



**Fig. 1** Flow chart of participant selection

*CES-D* Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; *SU.VI.MAX* Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants



**Table 1** Baseline characteristics of the study sample across sex-specific tertiles of relative Mediterranean diet score <sup>a</sup>

Characteristics	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sub>trend</sub> <sup>b</sup>	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sub>trend</sub> <sup>b</sup>
	<b>Women (n=2,031)</b>				<b>Men (n=1,492)</b>			
<b>rMED range</b>	0-7	8-9	10-16		1-7	8-10	11-17	
<b>N</b>	652	573	806		422	589	481	
<b>Age (y)</b>	46.4 ± 6.3	47.8 ± 6.5	48.3 ± 6.4	<b>&lt;0.0001</b>	51.9 ± 4.6	51.9 ± 4.8	52.6 ± 4.7	<b>0.03</b>
<b>Intervention group, n (%)</b>	316 (48.5)	317 (55.3)	446 (55.3)	<b>0.01</b>	215 (50.9)	317 (46.2)	258 (46.4)	0.43
<b>Marital status, n (%)</b>				0.99				0.75
Living alone	53 (8.1)	47 (8.2)	63 (7.8)		10 (2.4)	17 (2.9)	9 (1.9)	
Married or living with a partner	538 (82.5)	474 (82.7)	670 (83.1)		387 (91.7)	544 (92.4)	449 (93.3)	
Separated, divorced or widowed	61 (9.4)	52 (9.1)	73 (9.1)		25 (5.9)	28 (4.7)	23 (4.8)	
<b>Educational level, n (%)</b>				<b>0.01</b>				<b>0.01</b>
Primary	124 (19.0)	108 (18.9)	109 (13.5)		99 (23.5)	130 (22.1)	89 (18.5)	
Secondary	265 (40.6)	234 (40.8)	337 (41.8)		170 (40.3)	206 (35.0)	174 (36.2)	
University level	263 (40.3)	231 (40.3)	360 (44.7)		153 (36.3)	253 (42.9)	218 (45.3)	
<b>Socio-professional status, n (%)</b>				0.38				0.27
Unemployed	93 (14.3)	80 (14.0)	108 (13.4)		1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.6)	
Manual worker	19 (2.9)	15 (2.6)	20 (2.5)		37 (8.8)	37 (6.3)	25 (5.2)	
Employee/support staff	437 (67.0)	364 (63.5)	535 (66.4)		208 (49.3)	285 (48.4)	243 (50.5)	
White-collar worker	103 (15.8)	114 (19.9)	143 (17.7)		176 (41.7)	264 (44.8)	210 (43.7)	
<b>Smoking status, n (%)</b>				<b>0.03</b>				<b>0.005</b>
Never-smoker	388 (59.5)	359 (62.6)	503 (62.4)		138 (32.7)	208 (35.3)	187 (38.9)	
Former smoker	173 (26.5)	148 (25.8)	231 (28.7)		220 (52.1)	314 (53.3)	250 (52.0)	
Current smoker	91 (14.0)	66 (11.5)	72 (8.9)		64 (15.2)	67 (11.4)	44 (9.1)	
<b>Physical activity (MET-hours/week)</b>	16.3 ± 18.9	17.0 ± 19.2	17.5 ± 18.2	0.23	23.1 ± 26.8	22.6 ± 22.4	24.9 ± 22.1	0.27
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.3	22.8 ± 3.3	0.31	25.6 ± 2.7	25.1 ± 3.0	24.7 ± 3.0	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Body mass index, n (%)</b>				0.51				<b>&lt;0.0001</b>
Underweight	30 (4.6)	16 (2.8)	19 (2.4)		0	3 (0.5)	5 (1.0)	
Normal weight	486 (74.5)	436 (76.1)	646 (80.1)		182 (43.1)	299 (50.8)	271 (56.3)	
Overweight	105 (16.1)	96 (16.7)	108 (13.4)		207 (49.0)	259 (44.0)	173 (36.0)	
Obesity	31 (4.8)	25 (4.4)	33 (4.1)		33 (7.8)	28 (4.7)	32 (6.6)	
<b>Cancer, n (%)</b>	52 (8.0)	41 (7.2)	50 (6.2)	0.19	32 (7.6)	35 (5.9)	40 (8.3)	0.63
<b>Cardiovascular diseases, n (%)</b>	11 (1.7)	6 (1.0)	7 (0.9)	0.16	35 (8.3)	30 (5.1)	36 (7.5)	0.68

<sup>a</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages), n=3523

<sup>b</sup> P<sub>trend</sub> values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

**Table 2** Nutritional factors data across sex-specific tertiles of relative Mediterranean diet score <sup>a</sup>

Characteristics	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sub>trend</sub> <sup>b</sup>	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sub>trend</sub> <sup>b</sup>
	<b>Women (n=2,031)</b>				<b>Men (n=1,492)</b>			
rMED range	0-7	8-9	10-16		1-7	8-10	11-17	
N	652	573	806		422	589	481	
Energy intake (Kcal/d)	1845.2 ± 474.5	1883.4 ± 456.9	1857.4 ± 428.0	0.61	2600.3 ± 540.6	2478.0 ± 547.5	2486.9 ± 554.3	<b>0.002</b>
Alcohol intake (g/d)	11.6 ± 16.7	11.7 ± 13.6	10.2 ± 9.0	<b>0.05</b>	38.3 ± 30.6	26.4 ± 20.8	23.9 ± 15.1	<b>&lt;0.0001</b>
Energy intake without alcohol (Kcal/d)	1764.2 ± 454.6	1801.3 ± 441.8	1786.1 ± 415.9	0.34	2331.8 ± 482.0	2293.1 ± 514.2	2319.7 ± 532.6	0.72
Fruits and vegetables (g/d)	318.5 ± 133.3	392.7 ± 159.1	458.0 ± 159.3	<b>&lt;0.0001</b>	347.1 ± 149.3	430.0 ± 166.9	544.7 ± 186.5	<b>&lt;0.0001</b>
Legumes (g/d)	5.3 ± 12.4	8.7 ± 14.0	11.7 ± 15.4	<b>&lt;0.0001</b>	8.7 ± 18.0	13.0 ± 18.9	17.3 ± 21.4	<b>&lt;0.0001</b>
Olive oil (g/d)	3.9 ± 2.5	5.5 ± 3.8	6.6 ± 3.7	<b>&lt;0.0001</b>	4.9 ± 3.3	6.4 ± 3.9	8.5 ± 4.2	<b>&lt;0.0001</b>
Fish (g/d)	26.4 ± 22.9	39.6 ± 32.1	49.2 ± 30.8	<b>&lt;0.0001</b>	33.3 ± 28.8	50.2 ± 36.7	62.5 ± 37.4	<b>&lt;0.0001</b>
Added sugars (g/d)	40.0 ± 21.2	38.1 ± 20.7	35.0 ± 17.6	<b>&lt;0.0001</b>	49.8 ± 24.9	46.1 ± 23.0	42.7 ± 21.1	<b>&lt;0.0001</b>
Refined carbohydrate (g/d)	156.5 ± 70.0	165.3 ± 73.0	167.1 ± 70.4	<b>0.005</b>	229.4 ± 85.6	230.8 ± 99.6	241.9 ± 99.6	<b>0.05</b>
Fast food	8.6 (17.4)	8.4 (16.7)	6.9 (15.0)	<b>0.04</b>	9.34 (18.9)	6.61 (17.1)	6.48 (14.2)	<b>0.01</b>
Carbohydrates (%) <sup>c</sup>	40.9 ± 6.1	41.6 ± 6.2	42.8 ± 5.4	<b>&lt;0.0001</b>	41.1 ± 6.0	41.8 ± 5.9	43.7 ± 6.1	<b>&lt;0.0001</b>
Protein (%) <sup>c</sup>	18.0 ± 2.9	17.8 ± 2.9	17.4 ± 2.5	<b>&lt;0.0001</b>	18.1 ± 2.6	18.1 ± 2.5	17.2 ± 2.3	<b>&lt;0.0001</b>
Lipids (%) <sup>c</sup>	41.1 ± 5.1	40.6 ± 5.3	39.8 ± 5.0	<b>&lt;0.0001</b>	40.8 ± 5.1	40.0 ± 4.9	39.1 ± 5.1	<b>&lt;0.0001</b>
Saturated fatty acids (g/d) <sup>d</sup>	35.1 ± 4.9	33.5 ± 4.9	31.8 ± 5.1	<b>&lt;0.0001</b>	44.4 ± 7.0	42.4 ± 6.2	39.5 ± 6.9	<b>&lt;0.0001</b>
Monounsaturated fatty acids (g/d) <sup>d</sup>	30.2 ± 4.3	30.2 ± 4.9	30.0 ± 4.4	0.24	39.6 ± 5.9	38.8 ± 6.2	38.4 ± 6.0	<b>0.005</b>
Polyunsaturated fatty acids (g/d) <sup>d</sup>	11.5 ± 2.7	12.1 ± 3.0	12.5 ± 2.9	<b>&lt;0.0001</b>	14.8 ± 3.6	15.2 ± 3.7	16.1 ± 3.9	<b>&lt;0.0001</b>
N-3 fatty acids (g/d) <sup>d</sup>	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	<b>0.0002</b>	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.3	<b>&lt;0.0001</b>
Beta-carotene (µg/d) <sup>d</sup>	3309.9 ± 1865.6	3941.2 ± 2401.0	4319.9 ± 2338.8	<b>&lt;0.0001</b>	3487.5 ± 2078.8	4187.5 ± 2227.7	5169.9 ± 2454.4	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin C (mg/d) <sup>d</sup>	83.7 ± 38.8	91.9 ± 37.8	104.0 ± 39.0	<b>&lt;0.0001</b>	87.8 ± 40.3	99.3 ± 41.3	113.3 ± 43.3	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin D (µg/d) <sup>d</sup>	2.2 ± 1.5	2.6 ± 1.6	2.7 ± 1.7	<b>&lt;0.0001</b>	2.7 ± 1.5	3.2 ± 2.1	3.5 ± 2.2	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin E (mg/d) <sup>d</sup>	10.8 ± 3.1	11.6 ± 3.2	12.5 ± 3.4	<b>&lt;0.0001</b>	12.8 ± 3.7	13.9 ± 4.0	15.4 ± 4.3	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin B9 (µg/d) <sup>d</sup>	269.2 ± 64.6	292.4 ± 68.8	314.3 ± 73.9	<b>&lt;0.0001</b>	322.6 ± 61.1	348.5 ± 69.3	380.6 ± 74.4	<b>&lt;0.0001</b>
Vitamin B12 (µg/d) <sup>d</sup>	6.4 ± 4.3	6.3 ± 3.7	6.4 ± 3.4	0.85	8.5 ± 4.8	8.6 ± 4.4	8.3 ± 4.5	0.45
Magnesium (mg/d) <sup>d</sup>	258.0 ± 45.2	265.5 ± 45.1	272.7 ± 46.4	<b>&lt;0.0001</b>	341.7 ± 57.3	344.36 ± 54.3	351.8 ± 54.1	<b>0.01</b>
Fiber (g/d) <sup>d</sup>	15.6 ± 3.6	17.6 ± 4.0	19.7 ± 4.4	<b>&lt;0.0001</b>	18.7 ± 3.8	21.9 ± 4.7	25.2 ± 5.3	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>a</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages), n=3,523

<sup>b</sup> P<sub>trend</sub> values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

<sup>c</sup> Values are percentages of total daily energy intake (without alcohol)

<sup>d</sup> Values were adjusted for energy intake using the residual method

**Table 3** Prospective association between adherence to the Mediterranean diet (rMED score in tertiles and as a continuous variable) and incident depressive symptoms, SU.VI.MAX study <sup>a</sup>

Model	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sup>trend</sup>	Continuous	P <sup>f</sup>
<b>All participants (n=3,523)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	1,074	1,444	1,005			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.05 (0.74 - 1.48)	0.64 (0.42 - 0.99)	0.06	0.94 (0.89 - 0.99)	0.03
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.09 (0.76 - 1.55)	0.70 (0.45 - 1.08)	0.14	0.95 (0.90 - 1.01)	0.08
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.10 (0.77 - 1.56)	0.71 (0.46 - 1.10)	0.16	0.95 (0.90 - 1.01)	0.10
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.16 (0.81 - 1.66)	0.78 (0.50 - 1.21)	0.34	0.96 (0.91 - 1.02)	0.23
<b>Women (n=2,031)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-9	10-16			
<b>n</b>	652	573	806			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.42 (0.87 - 2.32)	0.88 (0.54 - 1.45)	0.56	0.98 (0.91 - 1.05)	0.52
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.49 (0.91 - 2.45)	0.95 (0.57 - 1.59)	0.80	0.99 (0.91 - 1.06)	0.70
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.49 (0.91 - 2.45)	0.95 (0.57 - 1.59)	0.80	0.99 (0.91 - 1.06)	0.70
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.65 (1.00 - 2.72)	1.05 (0.62 - 1.75)	0.91	1.00 (0.93 - 1.08)	0.96
<b>Men (n=1,492)</b>						
<b>rMED range</b>	1-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	422	589	481			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.76 (0.44 - 1.32)	0.49 (0.26 - 0.94)	0.03	0.89 (0.82 - 0.97)	0.01
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.80 (0.46 - 1.40)	0.57 (0.29 - 1.10)	0.09	0.91 (0.83 - 0.99)	0.03
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.84 (0.48 - 1.48)	0.58 (0.29 - 1.13)	0.11	0.91 (0.83 - 0.99)	0.04
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.86 (0.48 - 1.53)	0.63 (0.32 - 1.25)	0.19	0.91 (0.83 - 1.00)	0.05

CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; rMED relative Mediterranean diet; SU.VI.MAX

Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

<sup>a</sup> Values are odds ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> Not adjusted

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, supplementation group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status, and physical activity

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 2 and Body mass index

<sup>e</sup> Adjusted for all variables in model 3 and first CES-D measurement

<sup>f</sup> P for linear relation (rMED score as a continuous variable)

**Table 4** Prospective association between adherence to the Mediterranean diet (rMED score) and incident depressive symptoms, estimated using inverse probability weighting, SU.VI.MAX study <sup>a</sup>

Model	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sup>trend</sup>	Continuous	P <sup>f</sup>
<b>All participants (n=3,523)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	1,074	1,444	1,005			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.05 (0.75 - 1.48)	0.65 (0.42 - 0.99)	0.06	0.94 (0.89 - 0.99)	0.03
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.11 (0.78 - 1.56)	0.71 (0.46 - 1.10)	0.17	0.95 (0.90 - 1.01)	0.10
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.11 (0.79 - 1.57)	0.72 (0.47 - 1.11)	0.19	0.96 (0.90 - 1.01)	0.12
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.16 (0.82 - 1.65)	0.79 (0.51 - 1.22)	0.38	0.97 (0.91 - 1.02)	0.27
<b>Women (n=2,031)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-9	10-16			
<b>n</b>	652	573	806			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.43 (0.90 - 2.30)	0.88 (0.54 - 1.43)	0.58	0.98 (0.92 - 1.05)	0.62
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.53 (0.95 - 2.47)	0.99 (0.60 - 1.63)	0.96	1.00 (0.93 - 1.07)	0.93
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.53 (0.95 - 2.48)	0.99 (0.60 - 1.64)	0.96	1.00 (0.93 - 1.07)	0.93
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.67 (1.03 - 2.71)	1.08 (0.65 - 1.78)	0.77	1.01 (0.94 - 1.09)	0.75
<b>Men (n=1,492)</b>						
<b>rMED range</b>	1-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	422	589	481			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.75 (0.44 - 1.29)	0.48 (0.25 - 0.91)	0.02	0.89 (0.81 - 0.97)	0.01
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.80 (0.46 - 1.39)	0.55 (0.28 - 1.08)	0.08	0.90 (0.82 - 0.98)	0.02
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.84 (0.48 - 1.47)	0.57 (0.29 - 1.11)	0.10	0.91 (0.83 - 0.99)	0.03
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.86 (0.48 - 1.52)	0.61 (0.31 - 1.22)	0.17	0.91 (0.82 - 0.99)	0.04

CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; rMED relative Mediterranean diet; SU.VI.MAX

Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

<sup>a</sup> Values are odds ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> Not adjusted

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, supplementation group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status, and physical activity

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 2 and Body mass index

<sup>e</sup> Adjusted for all variables in model 3 and first CES-D measurement

<sup>f</sup> P for linear relation (rMED score as a continuous variable)

**Supplemental table S2** Comparison of included and excluded participants in our study<sup>a</sup>

<b>Variable</b>	<b>Excluded participants (n=1,623)</b>	<b>Included participants (n=3,523)</b>	<b>P<sup>b</sup></b>
<b>Male, n (%)</b>	632 (38.9)	1492 (42.3)	0.02
<b>Age (y)</b>	48.9 ± 6.5	49.5 ± 6.2	0.001
<b>Physical activity (MET-hours/week)</b>	19.2 ± 21.1	19.8 ± 21.2	0.40
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.1 ± 3.7	23.9 ± 3.4	0.07
<b>Intervention group, n (%)</b>	696 (42.9)	1,869 (53.0)	<0.0001
<b>Marital status, n (%)</b>			0.06
Living alone	99 (6.1)	199 (5.6)	
Married or living with a partner	1374 (84.7)	3,062 (86.9)	
Separated, divorced or widowed	150 (9.2)	262 (7.4)	
<b>Education, n (%)</b>			0.28
Primary	334 (20.6)	659 (18.7)	
Secondary	622 (38.3)	1,386 (39.3)	
University level	667 (41.1)	1,478 (42.0)	
<b>Occupational status, n (%)</b>			0.36
Unemployed	156 (9.6)	288 (8.2)	
Manual worker	73 (4.5)	153 (4.3)	
Employee/support staff	945 (58.2)	2,070 (58.8)	
White-collar worker	449 (27.7)	1,012 (28.7)	
<b>Smoking status, n (%)</b>			<0.0001
Never-smoker	712 (43.9)	1,781 (50.5)	
Former smoker	671 (41.3)	1,338 (38.0)	
Current smoker	240 (14.8)	404 (11.5)	

<sup>a</sup>The eligible population consists in all participants without depressive symptoms at baseline, who do not reporting medical treatment for depression at baseline and who provided at least 3 dietary records during the first two years of follow-up (n=5,146). Values are means ± standard deviation or numbers (percentages)

<sup>b</sup>P-values are based on T-test or chi-square test

**Supplemental table S3** Prospective association between adherence to the Mediterranean diet (MDS) and incident depressive symptoms, SU.VI.MAX study <sup>a</sup>

Model	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sup>trend</sup>	Continuous	P <sup>f</sup>
<b>All participants (n=3,523)</b>						
<b>MDS range</b>	0-3	4-5	6-9			
<b>n</b>	924	1,672	927			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.83 (0.58 - 1.19)	0.78 (0.51 - 1.18)	0.23	0.91 (0.82 - 1.00)	0.05
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.85 (0.59 - 1.23)	0.83 (0.54 - 1.29)	0.40	0.92 (0.83 - 1.02)	0.11
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.85 (0.59 - 1.23)	0.84 (0.54 - 1.30)	0.42	0.92 (0.83 - 1.02)	0.12
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.87 (0.60 - 1.26)	0.88 (0.57 - 1.37)	0.56	0.94 (0.85 - 1.04)	0.22
<b>Women (n=2,031)</b>						
<b>MDS range</b>	0-3	4-5	6-9			
<b>n</b>	576	949	506			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.28 (0.79 - 2.06)	1.01 (0.57 - 1.79)	0.94	0.98 (0.87 - 1.11)	0.78
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.34 (0.82 - 2.19)	1.16 (0.64 - 2.11)	0.57	1.01 (0.89 - 1.16)	0.84
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.34 (0.82 - 2.19)	1.17 (0.64 - 2.12)	0.56	1.01 (0.89 - 1.16)	0.84
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.40 (0.85 - 2.29)	1.22 (0.67 - 2.23)	0.47	1.03 (0.90 - 1.18)	0.68
<b>Men (n=1,492)</b>						
<b>MDS range</b>	0-3	4-5	6-9			
<b>n</b>	348	723	421			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.44 (0.25 - 0.78)	0.55 (0.30 - 1.03)	0.05	0.81 (0.69 - 0.95)	0.01
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.43 (0.24 - 0.77)	0.55 (0.28 - 1.05)	0.06	0.81 (0.68 - 0.95)	0.01
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.43 (0.24 - 0.77)	0.56 (0.29 - 1.09)	0.07	0.81 (0.69 - 0.96)	0.01
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.42 (0.23 - 0.76)	0.59 (0.30 - 1.16)	0.10	0.82 (0.69 - 0.97)	0.02

CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; MDS Mediterranean Diet Score; SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

<sup>a</sup> Values are odds ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> Not adjusted

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, supplementation group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status, and physical activity

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 2 and Body mass index

<sup>e</sup> Adjusted for all variables in model 3 and first CES-D measurement

<sup>f</sup> P for linear relation (MDS as a continuous variable)

**Supplemental table S4** Prospective association between adherence to the Mediterranean diet (LAMD) and incident depressive symptoms, SU.VI.MAX study <sup>a</sup>

Model	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sup>trend</sup>	Continuous	P <sup>f</sup>
<b>All participants (n=3,523)</b>						
<b>LAMD range</b>	1-5	6-7	8-16			
<b>n</b>	953	1,319	1,251			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.01 (0.70 - 1.45)	0.63 (0.42 - 0.95)	0.03	0.91 (0.84 - 0.98)	0.01
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.01 (0.70 - 1.47)	0.65 (0.43 - 0.99)	0.04	0.91 (0.84 - 0.98)	0.02
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.02 (0.70 - 1.47)	0.66 (0.43 - 1.01)	0.05	0.91 (0.84 - 0.99)	0.02
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.04 (0.71 - 1.51)	0.70 (0.46 - 1.07)	0.10	0.93 (0.85 - 1.01)	0.07
<b>Women (n=2,031)</b>						
<b>LAMD range</b>	1-5	6-7	8-13			
<b>n</b>	530	807	694			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.16 (0.72 - 1.87)	0.70 (0.40 - 1.20)	0.18	0.94 (0.85 - 1.04)	0.20
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.19 (0.73 - 1.93)	0.76 (0.43 - 1.34)	0.34	0.95 (0.86 - 1.06)	0.39
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.19 (0.73 - 1.93)	0.76 (0.43 - 1.34)	0.33	0.95 (0.86 - 1.06)	0.39
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.23 (0.75 - 2.00)	0.83 (0.47 - 1.47)	0.52	0.98 (0.88 - 1.09)	0.66
<b>Men (n=1,492)</b>						
<b>LAMD range</b>	1-5	6-7	8-16			
<b>n</b>	423	512	557			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.82 (0.46 - 1.45)	0.56 (0.31 - 1.04)	0.06	0.87 (0.77 - 0.98)	0.02
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.83 (0.46 - 1.48)	0.56 (0.30 - 1.06)	0.08	0.86 (0.76 - 0.98)	0.02
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.82 (0.45 - 1.48)	0.57 (0.30 - 1.09)	0.09	0.86 (0.76 - 0.98)	0.02
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.81 (0.44 - 1.47)	0.57 (0.30 - 1.09)	0.09	0.86 (0.76 - 0.98)	0.03

CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; LAMD Literature-Based Adherence Score to the Mediterranean Diet; SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

<sup>a</sup> Values are odds ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> Not adjusted

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, supplementation group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status, and physical activity

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 2 and Body mass index

<sup>e</sup> Adjusted for all variables in model 3 and first CES-D measurement

<sup>f</sup> P for linear relation (LAMD as a continuous variable)

**Supplemental table S5** Prospective association between adherence to the Mediterranean diet (rMED score) and incident depressive symptoms using a cut-off value of 16 to define depressive symptoms, SU.VI.MAX study <sup>a</sup>

Model	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P <sup>trend</sup>	Continuous	P <sup>f</sup>
<b>All participants (n=3,056)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	927	1,244	885			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.10 (0.82 - 1.47)	0.76 (0.54 - 1.07)	0.13	0.96 (0.92 - 1.01)	0.11
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.10 (0.82 - 1.48)	0.83 (0.58 - 1.17)	0.33	0.98 (0.93 - 1.02)	0.33
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.10 (0.82 - 1.49)	0.83 (0.59 - 1.18)	0.34	0.98 (0.93 - 1.02)	0.34
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.17 (0.86 - 1.58)	0.92 (0.64 - 1.31)	0.72	0.99 (0.94 - 1.04)	0.71
<b>Women (n=1,618)</b>						
<b>rMED range</b>	0-7	8-9	10-16			
<b>n</b>	518	460	640			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	1.14 (0.78 - 1.69)	1.08 (0.75 - 1.56)	0.69	1.00 (0.94 - 1.05)	0.88
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	1.12 (0.76 - 1.67)	1.12 (0.77 - 1.62)	0.58	1.00 (0.94 - 1.06)	1.00
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	1.12 (0.76 - 1.67)	1.11 (0.77 - 1.62)	0.59	1.00 (0.94 - 1.06)	0.99
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	1.19 (0.80 - 1.77)	1.23 (0.84 - 1.80)	0.29	1.01 (0.96 - 1.07)	0.62
<b>Men (n=1,438)</b>						
<b>rMED range</b>	1-7	8-10	11-17			
<b>n</b>	409	563	466			
Model 1 <sup>b</sup>	1(ref)	0.88 (0.52 - 1.49)	0.60 (0.33 - 1.10)	0.10	0.93 (0.85 - 1.00)	0.07
Model 2 <sup>c</sup>	1(ref)	0.88 (0.52 - 1.50)	0.65 (0.35 - 1.20)	0.17	0.93 (0.86 - 1.02)	0.11
Model 3 <sup>d</sup>	1(ref)	0.90 (0.53 - 1.54)	0.66 (0.35 - 1.23)	0.19	0.94 (0.86 - 1.02)	0.13
Model 4 <sup>e</sup>	1(ref)	0.94 (0.54 - 1.63)	0.72 (0.38 - 1.37)	0.33	0.94 (0.86 - 1.03)	0.19

CES-D Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; rMED relative Mediterranean diet; SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

<sup>a</sup> Values are odds ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> Not adjusted

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, supplementation group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two CES-D measurements, tobacco use status, and physical activity

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 2 and Body mass index

<sup>e</sup> Adjusted for all variables in model 3 and first CES-D measurement

<sup>f</sup> P for linear relation (rMED as a continuous variable)



**Annexe 7 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort »**

**Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Cédric Lemogne<sup>2,3,4</sup>, Chantal Julia<sup>1,5</sup>, Serge Hercberg<sup>1,5</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Karen E. Assmann<sup>1</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Université Paris 13, Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France

<sup>2</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'Adulte et du Sujet Agé, Paris, France

<sup>4</sup> Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

<sup>5</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

PubMed indexing: Adjibade, Lemogne, Julia, Hercberg, Galan, Assmann, Kesse-Guyot

**Corresponding author:**

Moufidath Adjibade

Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)

SMBH Université Paris 13

74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France

Tel: +33 1 48 38 89 63

Fax: +33 1 48 38 89 31

E-mail: m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr

**Running title:** Nutritional recommendations and depressive symptoms

**Abbreviations:**

AHEI-2010: Alternative Healthy Eating Index-2010

BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

CI: Confidence interval

CU: Consumption unit

DQI-I: Diet Quality Index-International

HR: Hazard Ratios

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

mPNNS-GS: modified French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score

PANDiet: Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary Score

SD: Standard Deviation

## **Abstract**

A posteriori healthier dietary patterns and several nutrients have been associated with lower risks of depression in various studies; however, evidence is lacking concerning the prospective association between adherence to nutritional recommendations (food-based and nutrient-based recommendations) and incident depression or depressive symptoms. In this study, we investigate such associations in the NutriNet Santé cohort. The study sample included 26,225 participants (aged 18-86 years) initially free of depressive symptoms. Adherence to nutritional recommendations was measured by four scores namely mPNNS-GS, AHEI-2010, PANDiet and DQI-I, using non-consecutive dietary record data during the first two years of follow-up (mean number of recording days=8, SD=2). Depressive symptoms were defined by a Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women. We used Cox proportional hazards models to estimate Hazard Ratios and 95% Confidence intervals (95% CI), modelling the dietary scores as standardized continuous variables and as tertiles. Over a mean follow-up of 6 years, we identified 2,166 incident cases of depressive symptoms. All dietary scores with the exception of the AHEI-2010 were significantly inversely associated with incident depressive symptoms. In the fully adjusted model, an increase of one standard deviation in the mPNNS-GS, PANDiet and DQI-I was respectively associated with a 8% (95% CI=4%; 13%), 5% (95% CI=1%; 9%) and 9% (95% CI=5%; 13%) reduction in the risk of depressive symptoms. Overall, these findings suggest that diet in accordance with national or international guidelines could have beneficial effects with regard to mental health.

**Keywords:** Mental health: Depression: Dietary scores: nutritional recommendations

## INTRODUCTION

Depression is one of the most prevalent mental health disorders and a leading cause of disability worldwide. It has been associated with poor quality of life, physical decline, higher risk of premature death and a large economic burden (1; 2). In this context, depression is a major global public health problem and reducing its prevalence by acting on associated modifiable lifestyle factors, including diet, is of major importance (3).

The relationship between the overall quality of the diet and the risk of depression or depressive symptoms has been evaluated in several studies, mostly using a posteriori dietary patterns based on correlations in observed dietary data. Overall, healthier diets (characterized by high consumption of plant foods, whole grain products, olive oil and fish) have been associated with a decreased risk of depression or depressive symptoms, while unhealthy Western eating habits (characterized by high consumption of sweet and fatty products, processed meats and refined grains products) have been associated with an increased risk of depression or depressive symptoms (4-6).

In order to prevent chronic diseases and promote overall health, nutritional recommendations have been issued by health authorities and adherence to these recommendations can be estimated using a priori-defined dietary indexes. In France, based on the recommendations of the Programme National Nutrition Santé (PNNS) (7) and on the national recommended dietary allowances (8), the Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (PNNS-GS) was developed to measure adherence to dietary recommendations for the general population (9), and the Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary score (PANDiet) to measure compliance with the recommended nutrient intakes (10). Besides those, various a priori dietary scores have been developed to date, including different versions of the healthy eating index (HEI), the dietary quality index-international (DQI-I), the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and various scores measuring adherence to the Mediterranean Diet (MD) (11). Among them, only scores reflecting adherence to the MD and the HEI have been widely studied in associations with depression. Overall, the studies that have investigated the association between adherence to the MD and depression or depressive symptoms showed a protective effect (12-18). Other cross-sectional (19-24) and some prospective studies (15; 25-27) have also evaluated the associations between different a priori dietary scores (measuring adherence to national dietary guidelines) and the risk of depression or depressive symptoms, but only one study has compared such associations across different diet quality scores (15). Overall, the different versions of the HEI (15; 19-22; 24; 27) and the Australian

Recommended Food Score (26) were significantly inversely associated with the risk of depression or depressive symptoms, while the Ireland food pyramid recommendations (23) were not significantly associated with the risk of depressive symptoms. The PNNS-GS was also significantly inversely associated with recurrent depressive symptoms (25). Available studies investigating association of the HEI, or modified versions, with the risk of depression were mostly cross-sectional and few studies were based on non-American population. Thus, such relationships should be replicated in other settings.

In addition, several vitamins and minerals have been associated with depression in various studies (28; 29). However, most dietary scores do not include micronutrients, which may hinder the capacity of such scores to adequately reflect achievement of recommended nutrient intakes. To our knowledge, no study has yet examined the association between scores based on recommended nutrient intakes (e.g. PANDiet) or both recommended nutrient and food intakes (e.g. DQI-I) and the risk of depression or depressive symptoms. Since nutritional recommendations were not primarily issued to prevent depression, further prospective studies using different nutritional scores are needed to examine whether some specific scores may perform better than others, thus informing preventive strategies.

In the present study, we thus aimed to investigate the prospective association between the overall quality of the diet measured by different scores reflecting adherence to food and nutrient recommendations, including the modified version of the PNNS-GS (mPNNS-GS), the Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010), PANDiet and DQI-I, and the risk of incident depressive symptoms in a large French prospective cohort.

## **METHODS**

### **Study population**

We used data from the NutriNet-Santé study, a web-based observational cohort launched in France in 2009 which aims to investigate the relationship between nutrition and health, as well as the determinants of dietary behaviors and nutritional status. The design and methodology of the study have been described in detail elsewhere (30). Briefly, participants are adult volunteers (aged  $\geq 18$  years) with internet access recruited from the general population by a vast multimedia campaign. Upon enrollment and each year thereafter, participants are asked to complete a set of self-administered web-based questionnaires assessing sociodemographic, economic conditions, physical activity, dietary intake, anthropometrics and health status. The NutriNet-Santé study is conducted in accordance with

the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL no. 908450 and no. 909216). Electronic informed consent was obtained from all participants. The NutriNet-Santé study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **Depressive symptoms**

Depressive symptoms were assessed using the French version of the validated self-administered Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (31; 32) sent to all participants included in the NutriNet-Santé study two years after inclusion and every two years thereafter (with currently a maximum set of 3 completed CES-D questionnaires). The 20 items of the scale evaluate the frequency of depressive symptoms during the preceding week, using a four-point scale (0='less than 1 day'; 1='1–2 days'; 2='3–4 days'; and 3='5–7 days'). These are summed to yield a total score between 0 and 60 points, with higher scores denoting more depressive symptoms. The Cronbach's coefficient alpha (used to assess the internal consistency or reliability of a test or scale (33)) was greater than 0.80 for all 3 measures of the CES-D scale in our study, indicating good internal consistency.

The French validated cut-off value (CES-D  $\geq 17$  in men and  $\geq 23$  in women) was used to define the presence of depressive symptoms (32). We defined incident cases of depressive symptoms as participants who were free of depressive symptoms at the first CES-D assessment and who had depressive symptoms at least once during follow-up.

### **Dietary data and dietary scores computation**

At enrollment and every six months thereafter, participants were invited to provide three non-consecutive dietary records, randomly assigned over a 2-week period (two weekdays and one weekend day). All foods and beverages consumed at each eating occasion were reported via a validated web-based dietary record tool designed for self-administration (34-36). Portion sizes were indicated using validated photographs (37), household measures or by indicating the exact quantity (grams) or volume (milliliters). Dietary data from the first two years of follow-up (corresponding to the time window between baseline and the 1st CES-D assessment) were used in the present study. For each participant, daily mean food consumption was calculated from all available dietary records (mean number of recording days=8.03; SD=2.26), weighted according to the type of day (weekdays or weekend). Energy and nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé composition table including more than 3,000 food items

(38). In addition, weekly fish and seafood intake was estimated by a self-administrated frequency questionnaire and alcohol intake (gram ethanol/day) was estimated using an alcohol consumption frequency questionnaire when no consumption was reported in dietary records.

Dietary underreporting was identified using the method developed by Black (39), which states that, for an individual of stable weight, energy intake (EI) and energy expenditure (EE) are equal. Thus, the ratio between EI and basal metabolic rate (EI:BMR) is equivalent to a physical activity level (PAL) for which a minimum cut-off limit below which it is impossible to remain in stable weight has been defined (41). The EI:BMR was thus calculated for each participant, and dietary under-reporters were defined as participants who reported average energy consumption so that the PAL was below the minimum cut-off. Average energy intake was calculated from the energy intake of all validated dietary records and BMR was estimated using Schofield equations based on sex, age, weight and height (40). Two PAL cut-off limits were considered: a cut-off of 0.88 to identify the "extreme" under-reporters who were systematically excluded and a cut-off of 1.55 for the remaining under-reporters. Of these, some participants who were identified as under-reporters were not considered as such (declaration of unusual consumption, diet for weight loss or recent weight loss greater than 5 kg) and thus were not excluded

Overall diet quality was measured by using four different dietary scores including the mPNNS-GS, the AHEI-2010, the DQI-I and the PANDiet. The mPNNS-GS and AHEI-2010 mostly reflect food-based dietary guidelines (9; 42), the PANDiet reflects nutrient-based reference recommendations (10), and the DQI-I reflects both food-based and nutrient-based recommendations (43). The computation of each dietary score has been extensively described elsewhere (9; 10; 42; 43). Of note, for each score, points were assigned using predefined cut-off points (portion sizes or recommended nutrient intakes) (9; 10; 42; 43). The description and scoring systems of the different scores are presented in Table 1 and detailed in the online Supplementary Material 1.

### **Baseline covariates**

Sociodemographic data collected using the validated web-based questionnaire (44) provided data on sex, date of birth, marital status (living alone, cohabiting or separated/divorced/widowed), educational level (less than high school diploma, high school diploma or university level), occupational categories (never-employed/other activity, self-employed, employee, intermediate profession and managerial staff), residential area (rural or

urban) and smoking status (never, former or current smoker). Monthly household income was also provided and estimated per consumption unit according to a weighting system where one consumption unit (CU) is attributed for the first adult in the household, 0.5 CU for other persons aged 14 or older, and 0.3 CU for children under 14 (45). Categories of monthly household income per consumption unit were defined as followed: <1200, 1200–1800, 1800–2700, >2700 euros and a category of participants who refused to disclose their income. Weight and height data were collected by a validated self-administered anthropometric questionnaire (46) and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). Participants were classified as underweight or normal weight (BMI<25), overweight ( $25 \leq \text{BMI} < 30$ ) or obese (BMI  $\geq 30$ ) (47). Physical activity was assessed using a short form of the French version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (48), a validated tool based on 3 specific types of physical activity: walking, activities of moderate intensity, and activities of vigorous intensity. Energy expenditure expressed in metabolic equivalent task minutes per week was estimated, and classified as low physical activity (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), moderate physical activity ( $\geq 30$  and <60 minutes) or high physical activity ( $\geq 60$  minutes), according to the French guidelines for physical activity (9). Prevalent and incident cases of cancer and cardiovascular diseases were self-reported during follow-up and validated by a medical committee. Type 2 diabetes was also self-reported.

In the present study, data were missing for some covariates (n=7 for marital status, n=70 for occupational categories, n=309 for residential area, n=191 for educational level and n=411 for physical activity); however, the proportion of missing values was <1% for all variables. Missing data for covariates were handled using the Hot Deck method, which consists of replacing the missing value with that of respondents with the same characteristics (49).

## **Statistical analysis**

### ***Selection of the study sample***

The present study focused on participants who received at least 2 times the CES-D questionnaire (included between 2009 and 2011, n=124,925). Among the 35,782 eligible participants for inclusion (participants with at least 2 completed CES-D questionnaires during follow-up and without depressive symptoms at the first CES-D measurement to ensure a prospective design), we included participants who had available data for computation of the dietary scores and who had not reported depression or treatment with antidepressants during



the dietary data collection (before the first CES-D assessment). Thus, a final study sample of 25,837 men and women was obtained (Figure 1).

### ***Characteristics of the Participants***

Participants included in the present study were compared with excluded eligible participants using chi-square tests or t-tests as appropriated. Participants' characteristics and nutritional factors were compared across tertiles of the mPNNS-GS using linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method (50).

### ***Statistical Models***

The associations between the mPNNS-GS, PANDiet, DQI-I and the AHEI-2010 (all modelled as tertiles to simplify the interpretation of results as low, medium and high adherence) and incident depressive symptoms were assessed using Cox proportional hazards regression models for interval censored data. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated. Linear trend tests across the tertiles of dietary scores were done by modelling the tertiles of dietary scores as ordinal variables. We also modelled the dietary scores as standardized continuous variables (individual score value minus the mean score value and divided by SD of the population) for comparison purposes. Age was used as the primary time scale variable, with entry time defined as the age at the first CES-D measurement. For non-cases, exit time was defined as the age at last completed CES-D questionnaire, while for cases, it was defined as the average of the age between the first occurrence of depressive symptoms and the age at the previous measurement (51). The first model was adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, monthly household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month. The second model was additionally adjusted for smoking status, physical activity and BMI (continuous variable). A final model (model 3) was performed to additionally account for cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events during follow-up.

### ***Sensitivity analyses***

Supplementary analyses were performed to test the robustness of our findings. First, we evaluated the association between the dietary scores and incident depressive symptoms among: A) participants who did not report treatment with antidepressants during follow-up, as the use of antidepressants could conceal the presence of depressive symptoms; and B)

participants who had completed  $\geq 6$  days of dietary records. Second, we defined the presence of depressive symptoms in both men and women by using a cut-off value of 16 (31), and an alternative cut-off value of 19 validated for the French population (52). All statistical analyses were conducted using SAS (version 9.4; SAS institute Inc., Cary, NC, USA) with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **RESULTS**

### **Sample characteristics**

The study sample consisted of 19,985 women and 6,240 men with a mean (SD) age of 45.5 (13.9) and 53.0 (13.5) years respectively at inclusion. Compared to excluded participants (n=9,557) from the eligible population (participants with at least 2 completed CES-D questionnaires during the follow-up and without depressive symptoms at the first CES-D measurement), included participants had higher levels of education, were more physically active, more likely to be men, cohabiting, managerial staff and never smokers. They were also more likely to have a BMI value in the normal-weight range, a household income per unit consumption  $\geq 1,800$  euros and less likely to have a chronic disease (Supplemental Table 1).

During follow-up (mean follow-up=5.9 years, SD=1.2), we identified 2,166 first cases of depressive symptoms. Baseline characteristics of our study population across tertiles of the mPNNS-GS are presented in Table 2. Participants with high adherence (tertile 3) compared to those with low adherence (tertile 1) were older, more physically active, less likely to live alone and more likely to be women, non-smokers, managerial staff or having an intermediate profession, to have a household income per unit consumption  $\geq 1,800$  euros and a chronic disease. In addition, a higher mPNNS-GS was associated with a higher energy intake from carbohydrates and proteins, higher intakes of total polyunsaturated fatty acids, fiber, most vitamins and minerals, but a lower energy intake from lipids and a lower intake of saturated and monounsaturated fatty acids (Table 3). Similar associations were observed for the other scores examined in this study, with the exception of the AHEI-2010, which was positively associated with intakes of monounsaturated fatty acids (Supplemental Table 2).

### **Association between the dietary scores and incident depressive symptoms**

All dietary scores were significantly but rather modestly correlated with each other, with the highest correlation (0.71) found between the PANDiet and the DQI-I and the lowest (0.52) between the AHEI-2010 and the PANDiet (Supplemental Table 3). The associations between

the dietary scores and depressive symptoms are presented in Table 4. All dietary scores were inversely associated with incident depressive symptoms, but the association was non-significant for AHEI-2010. In the fully adjusted model, an increase of one SD in the mPNNS-GS, PANDiet and DQI-I was respectively associated with a 8% (95% CI=4%; 13%,  $p=0.0002$ ), 5% (95% CI=1%; 9%,  $p=0.02$ ) and 9% (95% CI=5%; 13%,  $p<0.0001$ ) reduction in the risk of depressive symptoms. When the scores were modeled as tertiles, the highest adherence to the mPNNS-GS, PANDiet and DQI-I was respectively associated with a 20% (95% CI=10%; 28%,  $p=0.0001$ ), 12% (95% CI=2%; 21%,  $p=0.02$ ) and 21% (95% CI=12%; 30%,  $p<0.0001$ ) reduction in the risk of depressive symptoms compared with the lowest tertile.

### **Sensitivity analyses**

In sensitivity analyses including only participants who were not treated with antidepressants during follow-up, findings were not modified (Supplemental Table 4). Applying a cut-off value of 16 or 19 to define depressive symptoms in both men and women did not substantially modify the observed associations with continuous standardized scores, but when the scores were evaluated in tertiles, only the association between the mPNNS-GS and the DQI-I remained statistically significant in all models (Supplemental Table 5 and 6). In addition, among the participants who completed  $\geq 6$  days of dietary records during the first two years of follow-up, only the mPNNS-GS and the DQI-I were significantly associated with a reduced risk of depressive symptoms (Supplemental Table 7).

## **DISCUSSION**

In this large scale longitudinal study, we investigated the association between adherence to nutritional recommendations (as measured by mPNNS-GS, AHEI-2010, PANDiet and DQI-I) and the risk of incident depressive symptoms over a 6-year follow-up period. We found a significant inverse association between adherence to the mPNNS-GS, the PANDiet and the DQI-I and the risk of depressive symptoms.

Regarding the AHEI-2010 which has been extensively used in the scientific literature, we found a non-significant association, in contrast to other published studies (15; 19; 24). In the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Cohort study including 15,093 participants, adherence to the AHEI-2010 at baseline was inversely associated with depression risk (HR quintile 5 compared with quintile 1: 0.72, 95% CI=0.59; 0.88) (15). In the cross-sectional studies published by Saneei et al including 3,363 Iranian adults with a mean (SD) age of 36.3

(7.9) years, adherence to the AHEI-2010 was also significantly inversely associated with depression risk (19; 24). In addition, a study based on the Whitehall II cohort including 4,215 participants aged 35 to 55 years at baseline reported a significant inverse association between high adherence to the AHEI and recurrent depressive symptoms only among women (odds ratio for a 1-SD increase: 0.59, 95% CI=0.47; 0.75) (27). A possible explanation of our findings concerning the AHEI-2010 could be related to the cut-off values and the portions sizes used in the computation of AHEI-2010, which are different from those of French nutritional recommendations and possibly less discriminant in the French context due to cultural specificities. For instance, the French nutritional guidelines recommend a daily intake of at least 385 g of omega-3 fatty acids EPA + DHA and 5% of energy intake from polyunsaturated fatty acids, while the cut-off value used in the AHEI-2010 computation were 250 g and 10% respectively.

Besides these studies, only one other investigation has focused on the French food-based guidelines in relation to depressive symptoms. In this prospective study among 3,328 participants (baseline mean age of 49.5 years, SD=6.2 and mean follow-up=13years) from the French Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) cohort, a 1-point increase in the mPNNS-GS was associated with a 13% (95% CI=6%; 20%) reduction in the risk of chronic or recurrent depressive symptoms (25), in agreement with the reduced risk of incident depressive symptoms found in our study. Our findings are also in agreement with the findings of the Australian Longitudinal Study on Women's Health, in which maintaining a moderate or high adherence to the Australian Recommended Food Score (including seven food group components; vegetables, fruit, protein foods, grains, dairy, fats and alcohol) over a 6 years period was respectively associated with a 6% (95% CI=1%; 20%) and 14% (95% CI=4%; 23%) reduction in the risk of depression (26) among 7,877 participants aged 50 to 55 years at baseline. To our knowledge, no previous study has directly investigated the association between adherence to nutrient-based recommendations such as the PANDiet or the DQI-I and the risk of depression or depressive symptoms.

Higher adherence to the dietary scores considered in this study reflects a high intake of various vitamins and minerals (generally provided by high consumption of whole grain products, fruits, vegetables and fish) associated with a reduced risk of several diseases (53-55). However, these dietary scores show some slight differences in terms of included components, cut-off values and scoring, leading to different nutrient intakes in tertiles which could explain the observed differential associations with the risk of depressive symptoms. The

main difference is that the mPNNS-GS and AHEI-2010 include mostly food-based components, while the PANDiet includes only nutrients. Finally, the DQI-I was specially developed to facilitate cross-country comparisons and includes both food-based components and nutrients. Comparing the mPNNS-GS, the AHEI-2010 and the DQI-I, only the mPNNS-GS includes a system of penalty for energy overconsumption and only the DQI-I takes into account food variety, proportionality in energy sources and fatty acid composition. In addition, the DQI-I and PANDiet do not take into account alcohol consumption. These disparities are illustrated by correlation coefficients which are not very high ( $<0.80$ ), although all these dietary scores have the same overall objective which is to measure the nutritional quality of the diet.

Some limitations of our study should be noted. Given the observational design of our study, we cannot entirely exclude reverse causality although the design is prospective. Second, despite a wide range of confounders included in our statistical models, unmeasured factors related to depression such as personality traits, family history of depressive disorders, stressful life events and sleep disorders (56; 57) might have led to potential residual confounding. Third, participants of the NutriNet-Santé study were volunteers in a nutritional cohort and thus more interested in nutritional issues and healthy lifestyles than the general population. Thus, any generalization of our findings should be done with caution. Another limitation of our study pertains to the large proportion of participants excluded from the eligible population which could include a potential bias in the risk estimates. However we have elected to prioritize the accuracy of the dietary data and to reduce potential reverse causality phenomenon due to depressive episode during the dietary data assessment. Finally, data on trans fatty acids were not available in our study, which did not allow to fully compute of the original AHEI-2010. Important strengths of this study include the prospective design of our study, its large sample of participants aged 18 to 86 years and without depression at the beginning, the repeated data assessment of depressive symptoms using a validated tool and the quality of the dietary data based on repeated dietary records, yielding a particularly high accuracy of intake estimations. The wide range of confounding factors also helped to improve the estimations.

To conclude, our study showed that high adherence to food-based and nutrient-based national or international nutritional recommendations was associated with a reduced risk of incident depressive symptoms. Overall, our findings suggest that nutritional recommendations, although designed mostly for the prevention of nutrition-related chronic conditions such as

obesity, cardiovascular disorders and cancer, are also associated with a reduction in the risk of depressive symptoms. Thus, promoting better adherence to national dietary guidelines, as well as adequate nutrient intakes, may be useful in a primary prevention strategy of depressive symptoms through modifiable factors in the general population. The results found in this study should be confirmed by further prospective studies.

## **Acknowledgments**

The authors thank all the scientists, dietitians, technicians and assistants for their technical contribution to the NutriNet-Santé study. We especially thank Younes Esseddik, Thi Duong Van, Frédéric Coffinieres, Mac Rakotondrazafy, Régis Gatibelza and Paul Flanzky (computer scientists); and Nathalie Arnault, Véronique Gourlet, Dr. Fabien Szabo, Julien Allegre, Anouar Nechba and Laurent Bourhis (data-manager/biostatisticians). We also thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

The NutriNet-Santé Study is supported by the French Ministry of Health (DGS), the French Public Health Agency, the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the Medical Research Foundation (FRM), the French National Institute for Agricultural Research (INRA), the National Conservatory for Arts and Crafts (CNAM), the National Institute for Prevention and Health Education (INPES) and the Paris 13 University. MA was supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale Galilée, Paris 13 University, Sorbonne Paris Cité.

The author contributions were as follows: CJ, SH, PG and EK-G were responsible for the development of the design and protocol of the study; MA performed the statistical analysis and wrote the paper; EK-G provided methodological guidance; MA, CL, CJ, SH, PG, KEA and EK-G were involved in interpreting the results and editing the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Cédric Lemogne has received honoraria for board membership from Lundbeck and for speaking at invited symposia from Daiichi-Sankyo, Janssen, Lundbeck, Otsuka Pharmaceuticals and Servier. None of the other authors declare any conflicts of interest.

## Reference List

1. World Health Organization (2013) Mental health action plan 2013-2020: Geneva.
2. Doris A, Ebmeier K & Shajahan P (1999) Depressive illness. *Lancet* 354, 1369-1375.
3. World Health Organization (2004) Global strategy on diet, physical activity and health: Geneva.
4. Rahe C, Unrath M & Berger K (2014) Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr* 53, 997-1013.
5. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, et al. (2014) A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 99, 181-197.
6. Li Y, Lv MR, Wei YJ, et al. (2017) Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 253, 373-382.
7. Hercberg S, Chat-Yung S & Chaulia M (2008) The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health* 53, 68-77.
8. Martin A (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population Française [Recommended dietary allowances for the French population], 3e ed.: Paris: Tec & Doc, Lavoisier.
9. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, et al. (2009) Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 109, 1031-1041.
10. Verger EO, Mariotti F, Holmes BA, et al. (2012) Evaluation of a diet quality index based on the probability of adequate nutrient intake (PANDiet) using national French and US dietary surveys. *PLoS One* 7, e42155.
11. Arvaniti F & Panagiotakos DB (2008) Healthy indexes in public health practice and research: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48, 317-327.
12. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. (2013) Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 74, 580-591.
13. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, et al. (2013) Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging* 17, 441-445.

14. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, et al. (2016) Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br J Nutr* 115, 842-850.
15. Sanchez-Villegas A, Henriquez-Sanchez P, Ruiz-Canela M, et al. (2015) A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC Med* 13., 197.
16. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, et al. (2013) Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 11., 208-211.
17. Rienks J, Dobson AJ & Mishra GD (2013) Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 67, 75-82.
18. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, et al. (2017) Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr*, 1-11.
19. Saneei P, Hajishafiee M, Keshteli AH, et al. (2016) Adherence to Alternative Healthy Eating Index in relation to depression and anxiety in Iranian adults. *Br J Nutr* 116, 335-342.
20. Loprinzi PD & Mahoney S (2014) Concurrent occurrence of multiple positive lifestyle behaviors and depression among adults in the United States. *J Affect Disord* 165, 126-130.
21. Beydoun MA, Fanelli Kuczmariski MT, Beydoun HA, et al. (2010) The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms. *J Nutr* 140, 338-347.
22. Kuczmariski MF, Cremer SA, Hotchkiss L, et al. (2010) Higher Healthy Eating Index-2005 scores associated with reduced symptoms of depression in an urban population: findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity Across the Life Span (HANDLS) study. *J Am Diet Assoc* 110, 383-389.
23. Meegan AP, Perry IJ & Phillips CM (2017) The Association between Dietary Quality and Dietary Guideline Adherence with Mental Health Outcomes in Adults: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrients* 9, E238.



24. Saneei P, Esmailzadeh A, Keshteli AH, et al. (2016) Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS One* 11, e0146888.
25. Collin C, Assmann KE, Andreeva VA, et al. (2016) Adherence to dietary guidelines as a protective factor against chronic or recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Prev Med* 91:335-343. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.09.001. Epub; 2016 Sep 7., 335-343.
26. Lai JS, Hure AJ, Oldmeadow C, et al. (2017) Prospective study on the association between diet quality and depression in mid-aged women over 9 years. *Eur J Nutr* 56, 273-281.
27. Akbaraly TN, Sabia S, Shipley MJ, et al. (2013) Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms: evidence for sex differentials in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr* 97, 419-427.
28. Lai J, Moxey A, Nowak G, et al. (2012) The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord* 136, e31-e39.
29. Lim SY, Kim EJ, Kim A, et al. (2016) Nutritional Factors Affecting Mental Health. *Clin Nutr Res* 5, 143-152.
30. Herberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. (2010) The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 10, 242.
31. Radloff L.S. (1977) The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1, 385-401.
32. Führer R & Rouillon F (1989) The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatrie et Psychologie* 4, 163-166.
33. Cronbach LJ (1951) Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 16, 297-334.
34. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, et al. (2011) Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 105, 1055-1064.
35. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. (2016) Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive

Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet* 116, 427-438.

36. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, et al. (2015) Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 113, 953-962.

37. Le Moullec N, Deheeger M., Preziosi P, et al. (1996) Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX [Validation of the photo manual used for the dietary assessment of the SU.VI.MAX study]. *Cah Nutr Diet* 31, 158-164.

38. Etude NutriNet-Santé (2013) Table de Composition des Aliments de l'étude NutriNet-Santé [NutriNet-Santé Study Food Composition Database]. Economica: Paris, France.

39. Black AE (2000) Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24, 1119-1130.

40. Schofield WN (1985) Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 39 Suppl 1:5-41., 5-41.

41. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al. (1991) Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 45, 569-581.

42. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. (2012) Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 142, 1009-1018.

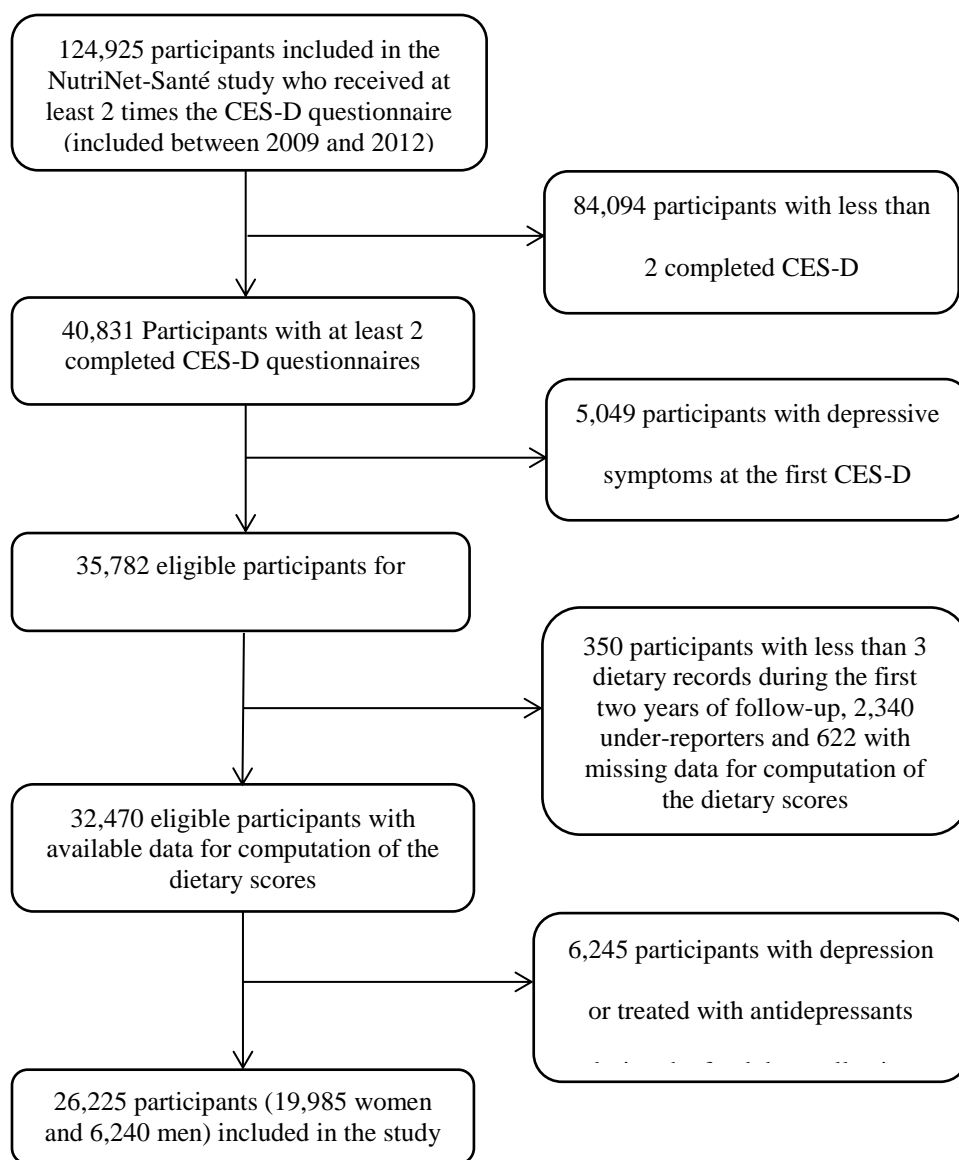
43. Kim S, Haines PS, Siega-Riz AM, et al. (2003) The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J Nutr* 133, 3476-3484.

44. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, et al. (2011) Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health* 56, 407-417.

45. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (2016) Définition des Unités de Consommation [Consumption Units definition].

46. Lassale C, Peneau S, Touvier M, et al. (2013) Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J Med Internet Res* 15, e152.
47. World Health Organization (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 854, 1-452.
48. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al. (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35, 1381-1395.
49. Andridge RR & Little RJ (2009) The Use of Sample Weights in Hot Deck Imputation. *J Off Stat* 25, 21-36.
50. Willett W & Stampfer MJ (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 124, 17-27.
51. Finkelstein DM (1986) A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics* 42, 845-854.
52. Morin AJ, Moullec G, Maiano C, et al. (2011) Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique* 59, 327-340.
53. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, et al. (2017) The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas* 96:58-71. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.012. Epub; 2016 Nov; 19., 58-71.
54. Grosso G, Galvano F, Marventano S, et al. (2014) Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2014:313570. doi: 10.1155/2014/313570. Epub; 2014 Mar 18., 313570.
55. Miki T, Kochi T, Eguchi M, et al. (2015) Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 31, 686-690.
56. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 11, 200-211.

57. Lopresti AL, Hood SD & Drummond PD (2013) A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord* 148, 12-27.



**Figure 1** Flow chart of participant selection

**Figure legends**

*CES-D* Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

**Table 1** Description and the scoring system of the investigated dietary scores

Dietary Score	Components	Scoring	Score range
Modified version of the Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (mPNNS-GS) <sup>(9)</sup> Based on French dietary guidelines	<b>Food intake recommendations:</b> Fruit and vegetables without potatoes (0-2), starchy foods (0-1), whole grain products (0-1), milk and dairy products (0-1), meat, poultry, fish, eggs, and seafood (0-1), seafood (0-1), vegetable fat (0-1), water vs soda (0-1) <b>Moderation in consumption:</b> Sweetened foods (-0.5-1), salt (-0.5-1.5), added fats (0-2), alcohol (0-1)	Physical activity component not included and points were deducted if energy intake exceeded energy needs by 5%.  The mPNNS-GS score is the sum of components minus penalty.	0 to 13.5 points, with possibility of negative values, due to the penalty system
Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010) † <sup>(42)</sup> Based on US dietary guidelines	<b>“Desirable” components (contribute positively to the score; 0-10 points for each component):</b> Vegetables without potatoes, fruit, whole grains, nuts and legumes, long-chain omega-3 fatty acids, polyunsaturated fatty acids and moderate alcohol consumption <b>“Undesirable” components (contribute negatively to the score; 0-10 points for each component):</b> Sodium, sugar sweetened drinks and fruit juice, red and processed meat	Each component leads to a sub-score between 0 (less healthy diet) and 10 (healthier diet), with intermediate values scored proportionally to their intake.  The AHEI-2010 score is the sum of the components.	0 to 100 points
Probability of Adequate Nutrient Intake Dietary score (PANDiet) ‡ <sup>(10)</sup> Based on adequate nutrient intakes for the French population	<b>Adequacy sub-score (0-100 points):</b> Probability of adequate intake for protein, total carbohydrate, total fat, polyunsaturated fatty acids, omega 3, omega 6, omega3_DHA, omega3_EPA-DHA, fiber, vitamin A, thiamin, riboflavin, niacin, folate, vitamin B5, B6, B12, C, D and E, iodine, selenium, calcium, magnesium, zinc, phosphorus, potassium, iron <b>Moderation sub-score (0-100 points):</b> Probability of non-excessive intake for protein, total carbohydrate, total fat, saturated fatty acids, cholesterol, free sugars and sodium.  Penalty if intake exceeded the upper tolerable limit for Retinol, niacin, folate, vitamins B6, C, D, E, calcium, magnesium, zinc, phosphorus, iron	Calculation of “probability of adequacy” for each nutrient: Intake above minimum values for adequacy sub-score or below maximum values for moderation sub-score  The PANDiet score is the average of the sub-scores	0 to 100 points
Diet Quality Index-International (DQI-I) § <sup>(43)</sup> Based on US dietary guidelines	<b>Variety (0-20 points):</b> Overall food group variety (meat/poultry/fish/eggs, dairy/beans, grain, fruit, vegetable; 0-15), Within-group variety for protein source (meat, poultry, fish, dairy, beans, eggs; 0-5) <b>Adequacy (0-40 points):</b> Vegetable group, fruit group, grain group, fiber, protein, iron, calcium and vitamin C (0-5 for each group) <b>Moderation (0-30 points):</b> Total fat, saturated fat, cholesterol, sodium and empty calorie foods (0-6 for each group) <b>Overall balance (0-10 points):</b> Macronutrient ratio (carbohydrate:protein:fat ; 0-6), Fatty acid ratio (PUFA:MUFA:SFA; 0-4)	The DQI-I score is the sum of the variety, adequacy, moderation and overall balance sub-score	0 to 100 points

† We did not include *trans* fatty acids intakes (not available in our study).

‡ Probability of adequate nutrient intake  $e^F \left( \frac{\bar{y} - r}{\sqrt{SDr^2 + SDy^2/n}} \right)$ ,  $F$  (ranged from 0 to 1, where 1 represents a 100% probability that the usual intake was adequate): ‘Probnorm’ function in SAS,  $\bar{y}$ : mean intake,  $SD^2y$ : day-to-day variability of intake,  $n$ : number of dietary record days,  $r$ : nutrient reference value,  $SD^2r$ : interindividual variability.

§ For nutrients included in the DQI-I computation, we used the recommended intakes for the French population (similar to those used in the PANDiet).

**Table 2** Baseline characteristics of 26,225 participants according to the tertiles of the mPNNS-GS, NutriNet-Santé study

Baseline characteristics	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend †
	n	%	n	%	n	%	
<b>mPNNS-GS</b>	9,014		8,515		8,696		
Range	0.1-7.5		7.6-9.0		9.0-13.0		
<b>Age (years)</b>							<0.0001
Mean	43.0		47.2		51.8		
SD	14.3		14.0		12.8		
<b>Sex (%)</b>							<0.0001
Male	2,349	26.1	1,994	23.4	1,897	21.8	
Female	6,665	73.9	6,521	76.6	6,799	78.2	
<b>Marital status (%)</b>							<0.0001
Living alone	1,447	16.1	1,112	13.0	1,004	11.6	
Cohabiting	6,817	75.6	6,570	77.2	6,584	75.7	
Separated/Divorced/Widowed	750	8.3	833	9.8	1,108	12.7	
<b>Educational level (%)</b>							0.001
< High school diploma	1,643	18.2	1,612	18.9	1,838	21.1	
High school diploma	1,513	16.8	1,240	14.6	1,302	15.0	
University level	5,858	65.0	5,663	66.5	5,556	63.9	
<b>Occupational categories (%)</b>							<0.0001
Never-employed/other activity	429	4.8	239	2.8	175	2.0	
Self employed	532	5.9	428	5.0	360	4.1	
Employee	2,469	27.4	2,010	23.6	1,934	22.2	
Intermediate profession	2,454	27.2	2,438	28.6	2,725	31.4	
Managerial staff	3,130	34.7	3,400	39.9	3,502	40.3	
<b>Household income per consumption unit (%)</b>							<0.0001
Not answered	938	10.4	803	9.4	858	9.9	
< 1200 euros	1,419	15.7	1,015	11.9	732	8.4	
1200-1800 euros	2,345	26.0	1,949	22.9	1,789	20.6	
1800-2700 euros	2,214	24.6	2,208	25.9	2,273	26.1	
≥ 2700 euros	2,098	23.3	2,540	29.9	3,044	35.0	
<b>Residential area (%)</b>							<0.0001
Rural	2,149	23.8	1,884	22.1	1,747	20.1	
Urban	6,865	76.2	6,631	77.9	6,949	79.9	
<b>Smoking status (%)</b>							<0.0001
Never-smoker	4,574	50.7	4,420	51.9	4,556	52.4	
Former smoker	2,927	32.5	3,158	37.1	3,471	39.9	
Current smoker	1,513	16.8	937	11.0	669	7.7	
<b>Physical activity (%)</b>							<0.0001
Low	2,753	30.5	2,006	23.6	1,476	17.0	
Moderate	2,181	24.2	2,055	24.1	2,014	23.2	
High	4,080	45.3	4,454	52.3	5,206	59.9	
<b>Body mass index (%)</b>							0.11
Underweight	488	5.4	324	3.8	363	4.2	
Normal weight	6,010	66.7	5,599	65.8	5,767	66.3	
Overweight	1,811	20.1	1,951	22.9	1,993	22.9	
Obesity	705	7.8	641	7.5	573	6.6	
<b>Prevalence of cancer (%)</b>	588	6.5	748	8.8	965	11.1	<0.0001
<b>Prevalence of cardiovascular diseases or type 2 diabetes (%)</b>	2,764	30.7	3,006	35.3	3,646	41.9	<0.0001

*mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score

† P-trend values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

**Table 3** Baseline nutritional factors of 26,225 participants according to the tertiles of the mPNNS-GS, NutriNet-Santé study

(Mean values and standard deviations)

Nutritional factors	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend †
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<b>mPNNS-GS, range</b>	0.1-7.5		7.6-9.0		9.0-13.0		
<b>n</b>	9,014		8,515		8,696		
Total energy intake (Kcal/d)	2028	501	1873	419	1793	380	<0.0001
Alcohol intake (g/d)	11.0	14.2	8.4	10.6	6.3	7.5	<0.0001
Energy intake without alcohol (Kcal/d)	1951	477	1814	404	1749	367	<0.0001
Carbohydrates (% energy) ‡	42.6	5.9	43.0	5.8	44.0	5.8	<0.0001
Lipids (% energy) ‡	40.3	5.1	38.8	5.2	37.0	5.5	<0.0001
Saturated fatty acids (g/d) §	35.7	6.4	32.9	6.0	30.1	5.9	<0.0001
Monounsaturated fatty acids (g/d) §	31.0	6.0	30.6	6.0	29.6	5.7	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids (g/d) §	11.0	3.4	11.5	3.4	11.9	3.7	<0.0001
Omega-3 fatty acids (g/d) §	1.2	0.5	1.4	0.6	1.6	0.7	<0.0001
Protein (% energy) ‡	16.9	3.3	17.8	3.4	18.6	3.4	<0.0001
Beta-carotene (µg/d) §	2857	1726	3588	1896	4332	2105	<0.0001
Vitamin C (mg/d) §	99.1	55.6	118	61.3	141	65.0	<0.0001
Vitamin D (µg/d) §	2.5	1.4	2.7	1.6	3.0	1.7	<0.0001
Vitamin E (mg/d) §	10.8	3.3	11.7	3.2	12.6	3.2	<0.0001
Folic acid (µg/d) §	290	72.5	332	76.1	381	85.3	<0.0001
Vitamin B12 (µg/d) §	5.0	3.6	5.4	3.9	5.8	3.9	<0.0001
Magnesium (mg/d) §	305	374.1	340	78.8	382	87.7	<0.0001
Fiber (g/d) §	16.9	4.4	10.0	4.6	23.6	5.4	<0.0001

† P-trend values are based on linear contrast

‡ Values are percentages of total daily energy intake (without alcohol)

§ Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method



**Table 4** Association between the dietary scores and incident depressive symptoms in 26,225 participants, NutriNet-Santé study

(Hazard ratios and 95% confidence intervals)

	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend	Continuous †		
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI		HR	95% CI	P ‡
<b>mPNNS-GS</b>										
<b>Range</b>	0.1-7.5		7.6-9.0		9.0-13.0					
Model 1 §	1.00	-	0.88	0.80, 0.98	0.78	0.70, 0.87	<0.0001	0.90	0.86, 0.95	<0.0001
Model 2	1.00	-	0.90	0.81, 0.99	0.80	0.72, 0.90	0.0001	0.91	0.87, 0.96	0.0002
Model 3 ¶	1.00	-	0.90	0.81, 0.99	0.80	0.72, 0.90	0.0001	0.92	0.87, 0.96	0.0002
<b>PANDiet</b>										
<b>Range</b>	36.8-61.5		61.5-68.6		68.6-95.1					
Model 1	1.00	-	0.92	0.83, 1.02	0.86	0.77, 0.95	0.004	0.94	0.90, 0.98	0.003
Model 2	1.00	-	0.93	0.84, 1.03	0.89	0.80, 0.99	0.03	0.95	0.91, 0.99	0.02
Model 3	1.00	-	0.93	0.84, 1.03	0.88	0.79, 0.98	0.02	0.95	0.91, 0.99	0.02
<b>DQI-I</b>										
<b>Range</b>	28.4-58.8		58.8-64.1		64.1-87.1					
Model 1	1.00	-	0.87	0.78, 0.96	0.76	0.68, 0.85	<0.0001	0.90	0.86, 0.94	<0.0001
Model 2	1.00	-	0.89	0.80, 0.98	0.79	0.70, 0.88	<0.0001	0.91	0.87, 0.95	<0.0001
Model 3	1.00	-	0.89	0.80, 0.98	0.79	0.70, 0.88	<0.0001	0.91	0.87, 0.95	<0.0001
<b>AHEI-2010</b>										
<b>Range</b>	7.1-43.6		43.6-54.5		54.5-95.9					
Model 1	1.00	-	0.90	0.82, 1.00	0.91	0.81, 1.02	0.08	0.96	0.92, 1.01	0.09
Model 2	1.00	-	0.92	0.83, 1.02	0.95	0.85, 1.06	0.32	0.98	0.94, 1.03	0.40
Model 3	1.00	-	0.93	0.83, 1.03	0.96	0.86, 1.07	0.40	0.98	0.94, 1.03	0.50

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index-International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† Hazard ratios for the increase of 1 standard deviation

‡ P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

§ Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

|| Adjusted for all variables in model 1 and smoking status, physical activity and body mass index

¶ Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (*cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events*)

**Supplemental Table 1** Comparison of included and excluded participants, NutriNet-Santé study

(Numbers and percentages; mean values and standard deviations)

Baseline characteristics	Included participants (n=26,225)		Excluded participants (n=9,557) †		P ‡
	n	%	n	%	
<b>mPNNS-GS</b>					
Mean		8.3			
SD		1.5			
<b>AHEI-2010</b>					
Mean		49.4			
SD		12.3			
<b>PANDiet</b>					
Mean		65.3			
SD		8.2			
<b>DQI-I</b>					
Mean		61.1			
SD		6.7			
<b>Age (years)</b>					0.0001
Mean		47.3		47.9	
SD		14.1		13.9	
<b>Sex (%)</b>					0.001
Female	19,985	76.2	7,445	77.9	
Male	6,240	23.8	212	22.1	
<b>Marital status (%)</b>					<0.0001
Living alone	3,563	13.6	1,473	15.4	
Cohabiting	19,971	76.1	6,924	72.5	
Separated/Divorced/Widowed	2,691	10.3	1,160	12.1	
<b>Educational level (%)</b>					<0.0001
< High school diploma	5,093	19.4	2,094	21.9	
High school diploma	4,055	15.5	1,505	15.8	
University level	17,077	65.1	5,958	62.3	
<b>Socio-professional categories (%)</b>					<0.0001
Never-employed/other activity	843	3.2	309	3.2	
Self-employed	1,320	5.0	505	5.3	
Employee	6,413	24.5	2,564	26.8	
Intermediate profession	7,617	29.0	2,767	29.0	
Managerial staff	10,032	38.3	3,412	35.7	
<b>Household income per consumption unit (%)</b>					0.001
Not answered	2,599	9.9	970	10.2	
< 1200 euros	3,166	12.1	1,274	13.3	
1200-1800 euros	6,083	23.2	2,289	23.9	
1800-2700 euros	6,695	25.5	2,400	25.1	
≥ 2700 euros	7,682	29.3	2,624	27.5	
<b>Residential area (%)</b>					0.05
Rural	5,780	22.0	2,013	21.1	
Urban	20,445	78.0	7,544	78.9	
<b>Smoking status (%)</b>					<0.0001
Never-smoker	13,550	51.7	4,716	49.3	
Former smoker	9,556	36.4	3,515	36.8	
Current smoker	3,119	11.9	1,326	13.9	

<b>Physical activity (%)</b>					0.02
Low	6,255	23.8	2,407	25.2	
Moderate	6,240	23.8	2,282	23.9	
High	13,730	52.4	4,868	50.9	
<b>Body mass index (%)</b>					<0.0001
Underweight	1,175	4.5	448	4.7	
Normal weight	17,376	66.3	5,978	62.6	
Overweight	5,755	21.9	2,218	23.2	
Obesity	1,919	7.3	913	9.5	
<b>Prevalence of cancer (%)</b>	2,301	8.8	900	9.4	0.06
<b>Prevalence of cardiovascular diseases or type 2 diabetes (%)</b>	9,416	35.9	3,787	39.6	<0.0001

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *CES-D* Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† The eligible population consists of all participants with at least 2 completed CES-D questionnaires during the follow-up and without depressive symptoms at the first CES-D measurement.

‡ P-values are based on T-test or chi-square test

**Supplemental Table 2** Baseline nutritional factors according to the tertiles of the PANDiet, DQI-I and AHEI-2010, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

(Means values and standard deviation, n=26,225)

Nutritional factors	PANDiet						DQI-I						AHEI-2010					
	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
n	8,733		8,737		8,755		8,741		8,742		8,742		8,695		8,757		8,773	
Range	36.8-61.5		61.5-68.6		68.6-95.1		28.4-58.8		58.8-64.1		64.1-87.1		7.1-43.6		43.6-54.5		54.5-95.9	
Total energy intake (Kcal/d)	1908	476	1943	453	1849	408	1992	487	1938	451	1770	368	1999	469	1871	442	1831	416
Alcohol intake (g/d)	9.2	12.1	9.4	11.8	7.2	9.9	10.6	13.9	8.6	10.6	6.6	8.6	10.5	15.0	8.2	9.9	7.0	7.4
Energy intake without alcohol (Kcal/d)	1844	454	1877	433	1799	391	1918	463	1878	432	1724	356	1925	439	1813	426	1782	406
Carbohydrates (% energy) †	41.1	5.5	42.8	5.7	45.7	5.5	41.8	5.6	43.1	5.4	44.6	6.2	43.1	5.7	43.1	5.8	43.4	6.1
Lipids (% energy) †	41.9	4.5	39.0	4.8	35.3	4.9	40.9	4.8	39.1	4.7	36.2	5.8	39.2	5.1	38.5	5.4	38.5	5.9
Saturated fatty acids (g/d) ‡	37.7	5.2	33.3	4.8	27.7	5.3	36.4	5.8	33.0	5.5	29.3	6.2	35.0	6.1	33.3	6.1	30.5	6.6
Monounsaturated fatty acids (g/d) ‡	32.4	5.2	30.6	5.8	28.4	6.1	31.5	5.4	30.6	5.7	29.1	6.3	30.3	5.4	30.1	5.5	31.0	6.7
Polyunsaturated fatty acids (g/d) ‡	10.9	2.9	11.3	3.5	12.1	4.0	11.0	3.0	11.5	3.5	11.9	3.9	10.3	2.6	11.1	2.7	13.0	4.3
Omega-3 fatty acids (g/d) ‡	1.2	0.4	1.4	0.6	1.7	0.7	1.2	0.5	1.4	0.6	1.6	0.7	1.1	0.4	1.4	0.5	1.8	0.7
Protein (% energy) †	16.8	3.0	17.9	3.3	18.6	3.8	17.1	3.5	17.5	3.1	18.8	3.5	17.4	3.3	18.1	3.6	17.8	3.5
Beta-carotene (µg/d) ‡	2782	1549	3581	1822	4386	2252	2687	1589	3669	1847	4395	2163	2860	1662	3504	1684	4381	2305
Vitamin C (mg/d) ‡	94.4	61.8	121	62.9	143	54.6	92.2	55.2	124	68.1	142	54.7	111	70.7	117	61.2	130	55.1
Vitamin D (µg/d) ‡	2.4	1.1	2.8	1.6	3.1	1.9	2.6	1.4	2.7	1.6	2.9	1.8	2.3	1.3	2.8	1.5	3.1	1.8
Vitamin E (mg/d) ‡	10.7	2.9	11.5	3.2	12.9	3.5	10.7	3.0	11.8	3.3	12.5	3.4	10.4	2.8	11.4	2.8	13.3	3.7
Folic acid (µg/d) ‡	280	65	334	72.4	387	85.2	281	66.6	338	73.6	383	86.1	293	70.7	329.7	76.4	378	89.6
Vitamin B12 (µg/d) ‡	4.9	3.7	5.6	4.2	5.7	3.6	5.1	3.7	5.4	3.9	5.7	3.9	5.1	3.7	5.5	3.8	5.6	4.0
Magnesium (mg/d) ‡	294	66.3	341	76.8	391	85.2	300	71.5	341	77	384	88.2	299	67.1	335	73.5	391	89.7
Fiber (g/d) ‡	16.3	3.6	19.8	4.2	24.3	5.5	16.1	3.8	20.3	4.4	23.9	5.4	16.4	3.8	19.7	4.0	24.3	5.5

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index-International; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score; P-trend (based on linear contrast) <0.0001 for all nutrients, except for carbohydrates according to the tertiles of the AHEI-2010 (P-trend=0.0004)

† Values are percentages of total daily energy intake without alcohol

‡ Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method

**Supplemental Table 3** Pearson correlation coefficient between the standardized dietary scores, NutriNet-Santé study

	<b>mPNNS-GS</b>	<b>AHEI-2010</b>	<b>DQI-I</b>	<b>PANDiet</b>
<b>mPNNS-GS</b>	1.00			
<b>AHEI-2010</b>	0.55	1.00		
<b>DQI-I</b>	0.64	0.53	1.00	
<b>PANDiet</b>	0.61	0.52	0.71	1.00

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score; P<0.0001 for all scores

**Supplemental Table 4** Association between the dietary scores and incident depressive symptoms among 25,759 participants not treated with antidepressants during follow-up, NutriNet-Santé study (Hazard ratios and 95% confidence intervals)

	<b>Tertile 1</b>		<b>Tertile 2</b>		<b>Tertile 3</b>		<b>P-trend</b>	<b>Continuous †</b>		
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>		<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P ‡</b>
<b>mPNNS-GS</b>										
<b>Range</b>	0.1-7.5		7.6-9.0		9.0-13.0					
Model 1 §	1.00	-	0.90	0.81, 1.00	0.78	0.70, 0.88	<.0001	0.91	0.87, 0.95	<.0001
Model 2	1.00	-	0.91	0.82, 1.01	0.81	0.72, 0.91	0.0003	0.92	0.88, 0.96	0.001
Model 3 ¶	1.00	-	0.91	0.82, 1.01	0.81	0.72, 0.90	0.0002	0.92	0.88, 0.97	0.001
<b>PANDiet</b>										
<b>Range</b>	36.8-61.5		61.5-68.6		68.6-95.1					
Model 1	1.00	-	0.92	0.83, 1.02	0.86	0.77, 0.95	0.005	0.94	0.90, 0.98	0.005
Model 2	1.00	-	0.93	0.84, 1.03	0.88	0.79, 0.99	0.03	0.95	0.91, 1.00	0.03
Model 3	1.00	-	0.93	0.83, 1.03	0.87	0.78, 0.98	0.02	0.95	0.91, 0.99	0.02
<b>DQI-I</b>										
<b>Range</b>	28.4-58.8		58.8-64.1		64.1-87.1					
Model 1	1.00	-	0.86	0.78, 0.96	0.76	0.68, 0.85	<.0001	0.90	0.86, 0.94	<.0001
Model 2	1.00	-	0.88	0.79, 0.98	0.79	0.70, 0.88	<.0001	0.91	0.87, 0.95	<.0001
Model 3	1.00	-	0.88	0.79, 0.98	0.78	0.70, 0.89	<.0001	0.91	0.87, 0.95	<.0001
<b>AHEI-2010</b>										
<b>Range</b>	7.1-43.7		43.7-54.5		54.5-95.9					
Model 1	1.00	-	0.91	0.82, 1.01	0.90	0.81, 1.01	0.07	0.96	0.92, 1.01	0.13
Model 2	1.00	-	0.93	0.84, 1.03	0.94	0.84, 1.06	0.27	0.98	0.94, 1.03	0.48
Model 3	1.00	-	0.93	0.84, 1.04	0.95	0.84, 1.06	0.34	0.99	0.94, 1.04	0.58

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† Based on standardised score

‡ P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

§ Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

|| Adjusted for all variables in model 1 and smoking status, physical activity and body mass index

¶ Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Supplemental Table 5** Association between the dietary scores and incident depressive symptoms using a cut-off value of 16 to define depressive symptoms, NutriNet-Santé study (Hazard ratios and 95% confidence intervals, *n* 23,216)

	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend	Continuous †		
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI		HR	95% CI	P‡
<b>mPNNS-GS</b>										
<b>Range</b>	0.1-7.5		7.6-9.0		9.1-13.0					
Model 1 §	1.00	-	0.93	0.85, 1.01	0.89	0.82, 0.97	0.01	0.94	0.90, 0.97	0.0004
Model 2	1.00	-	0.94	0.86, 1.02	0.91	0.84, 0.99	0.03	0.95	0.91, 0.98	0.004
Model 3 ¶	1.00	-	0.94	0.86, 1.02	0.90	0.83, 0.98	0.02	0.94	0.91, 0.98	0.002
<b>PANDiet</b>										
<b>Range</b>	36.8-61.6		61.6-68.7		68.7-95.1					
Model 1	1.00	-	0.91	0.84, 0.99	0.91	0.84, 0.99	0.02	0.95	0.92, 0.98	0.002
Model 2	1.00	-	0.92	0.85, 0.99	0.94	0.86, 1.02	0.10	0.96	0.93, 0.99	0.02
Model 3	1.00	-	0.92	0.85, 0.99	0.93	0.85, 1.01	0.06	0.96	0.92, 0.99	0.01
<b>DQI-I</b>										
<b>Range</b>	28.4-58.9		58.9-64.1		64.1-87.1					
Model 1	1.00	-	0.89	0.82, 0.96	0.88	0.81, 0.96	0.003	0.94	0.91, 0.98	0.001
Model 2	1.00	-	0.91	0.84, 0.98	0.91	0.83, 0.99	0.02	0.96	0.92, 0.99	0.01
Model 3	1.00	-	0.91	0.83, 0.98	0.90	0.83, 0.99	0.02	0.96	0.92, 0.99	0.01
<b>AHEI-2010</b>										
<b>Range</b>	7.1-44.0		44.0-54.7		54.7-94.5					
Model 1	1.00	-	0.94	0.87, 1.02	0.93	0.86, 1.02	0.12	0.97	0.93, 1.00	0.07
Model 2	1.00	-	0.96	0.88, 1.04	0.97	0.89, 1.06	0.50	0.99	0.95, 1.02	0.43
Model 3	1.00	-	0.96	0.88, 1.04	0.97	0.89, 1.06	0.55	0.99	0.95, 1.02	0.48

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† Based on standardised score

‡ P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

§ Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

|| Adjusted for all variables in model 1 and smoking status, physical activity and body mass index

¶ Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Supplemental Table 6** Association between the dietary scores and incident depressive symptoms using a cut-off value of 19 to define depressive symptoms, NutriNet-Santé study (Hazard ratios and 95% confidence intervals, *n* 25,125)

	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend	Continuous †		
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI		HR	95% CI	P ‡
<b>mPNNS-GS</b>										
<b>Range</b>	0.1-7.5		7.6-9.0		9.0-13.0					
Model 1 §	1.00	-	0.90	0.82, 0.98	0.88	0.80, 0.97	0.01	0.93	0.89, 0.97	0.001
Model 2	1.00	-	0.90	0.82, 0.99	0.90	0.81, 0.99	0.03	0.94	0.90, 0.98	0.003
Model 3 ¶	1.00	-	0.90	0.82, 0.99	0.89	0.81, 0.98	0.02	0.94	0.90, 0.98	0.002
<b>PANDiet</b>										
<b>Range</b>	36.8-61.6		61.6-68.6		68.6-95.1					
Model 1	1.00	-	0.88	0.80, 0.97	0.89	0.81, 0.98	0.02	0.95	0.91, 0.98	0.01
Model 2	1.00	-	0.89	0.81, 0.98	0.92	0.84, 1.01	0.08	0.96	0.92, 1.00	0.04
Model 3	1.00	-	0.89	0.81, 0.97	0.91	0.83, 1.00	0.05	0.96	0.92, 0.99	0.02
<b>DQI-I</b>										
<b>Range</b>	28.4-58.8		58.8-64.1		64.1-87.1					
Model 1	1.00	-	0.90	0.82, 0.99	0.85	0.77, 0.94	0.001	0.92	0.89, 0.96	<0.0001
Model 2	1.00	-	0.92	0.84, 1.01	0.88	0.79, 0.97	0.01	0.93	0.90, 0.97	0.001
Model 3	1.00	-	0.92	0.84, 1.01	0.87	0.79, 0.96	0.01	0.93	0.90, 0.97	0.001
<b>AHEI-2010</b>										
<b>Range</b>	7.1-43.9		43.9-54.6		54.6-94.4					
Model 1	1.00	-	0.91	0.83, 1.00	0.90	0.82, 0.99	0.03	0.96	0.92, 0.99	0.03
Model 2	1.00	-	0.93	0.84, 1.02	0.94	0.85, 1.04	0.20	0.97	0.93, 1.02	0.23
Model 3	1.00	-	0.93	0.84, 1.02	0.94	0.85, 1.04	0.23	0.98	0.94, 1.02	0.28

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† Based on standardised score

‡ P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

§ Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

|| Adjusted for all variables in model 1 and smoking status, physical activity and body mass index

¶ Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Supplemental Table 7** Association between the dietary scores and incident depressive symptoms among 23,125 participants with at least 6 24-hour dietary records, NutriNet-Santé study (Hazard ratios and 95% confidence intervals, *n* 23,125)

	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3		P-trend	Continuous †		
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI		HR	95% CI	P ‡
<b>mPNNS-GS</b>										
<b>Range</b>	0.9-7.6		7.6-9.0		9.1-13.0					
Model 1 §	1.00	-	0.87	0.78, 0.98	0.78	0.69, 0.88	<0.0001	0.91	0.86, 0.95	0.0001
Model 2	1.00	-	0.89	0.80, 1.00	0.81	0.72, 0.91	0.001	0.92	0.88, 0.97	0.002
Model 3 ¶	1.00	-	0.89	0.80, 0.99	0.81	0.71, 0.91	0.0004	0.92	0.88, 0.97	0.002
<b>PANDiet</b>										
<b>Range</b>	38.9-61.8		61.8-68.9		68.9-95.1					
Model 1	1.00	-	0.95	0.85, 1.06	0.87	0.78, 0.98	0.02	0.95	0.91, 0.99	0.03
Model 2	1.00	-	0.96	0.86, 1.08	0.91	0.81, 1.02	0.11	0.97	0.92, 1.01	0.14
Model 3	1.00	-	0.96	0.86, 1.07	0.90	0.80, 1.01	0.08	0.96	0.92, 1.01	0.11
<b>DQI-I</b>										
<b>Range</b>	29.5-59.0		59.0-64.2		64.2-87.1					
Model 1	1.00	-	0.87	0.78, 0.97	0.76	0.68, 0.86	<0.0001	0.90	0.86, 0.94	<0.0001
Model 2	1.00	-	0.89	0.80, 1.00	0.80	0.71, 0.90	0.0002	0.92	0.87, 0.96	0.0002
Model 3	1.00	-	0.89	0.80, 1.00	0.79	0.70, 0.90	0.0002	0.92	0.87, 0.96	0.0002
<b>AHEI-2010</b>										
<b>Range</b>	10.4-44.3		44.3-55.0		55.0-94.5					
Model 1	1.00	-	0.91	0.81, 1.02	0.90	0.80, 1.01	0.06	0.96	0.91, 1.01	0.09
Model 2	1.00	-	0.93	0.83, 1.04	0.94	0.83, 1.06	0.27	0.98	0.93, 1.03	0.40
Model 3	1.00	-	0.93	0.83, 1.04	0.94	0.84, 1.07	0.33	0.98	0.93, 1.03	0.49

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *DQI-I* Diet Quality Index International; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *PANDiet* Probability of Adequate Nutrient intake Dietary score

† Based on standardised score

‡ P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

§ Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

|| Adjusted for all variables in model 1 and smoking status, physical activity and body mass index

¶ Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)



**Annexe 8 : Texte intégral, de l'article « The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population »**

**The inflammatory potential of the diet is associated with depressive symptoms in different subgroups of the general population**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Valentina A Andreeva<sup>1</sup>, Cédric Lemogne<sup>2,3,4</sup>, Mathilde Touvier<sup>1</sup>, Nitin Shivappa<sup>5,6</sup>, James R Hébert<sup>5,6</sup>, Michael D Wirth<sup>5,6</sup>, Serge Hercberg<sup>1,7</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Chantal Julia<sup>1,7</sup>, Karen E Assmann<sup>1</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Paris 13 University, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center, U1153 National Institute of Health and Medical Research (INSERM), U1125 National Institute for Agricultural Research (INRA), National Conservatory of Arts and Crafts (CNAM), Sorbonne Paris Cité COMUE, Bobigny, France

<sup>2</sup> Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Faculty of Medicine, Paris, France

<sup>3</sup> AP-HP, Paris Ouest University hospitals, Adult and Elderly Psychiatry Department, Paris, France

<sup>4</sup> U894 National Institute of Health and Medical Research, Psychiatry and Neurosciences Center, Paris, France

<sup>5</sup> Cancer Prevention and Control Program, and Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, 915 Greene Street, Suite 241, Columbia, SC 29208, USA

<sup>6</sup> Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC, 29201, USA

<sup>7</sup> Public Health Department, Avicenne Hospital, Bobigny, France

**Corresponding author**

Moufidath Adjibade

Tel: 01 48 38 89 63

Fax: +33148388931

E-mail: m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr

Nutritional Epidemiology Research Team (EREN)

74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny, France

PubMed indexing: Adjibade, Andreeva, Lemogne, Touvier, Shivappa, Hébert, Wirth, Hercberg, Galan, Julia, Assmann, Kesse-Guyot

## Abstract

**Background:** Low-grade chronic inflammation, which can be modulated by the diet, has been suggested as an important risk factor for depression, but few studies have investigated the association between the inflammatory potential of the diet and depression.

**Objective:** We investigated the prospective association between the inflammatory potential of the diet, measured by the Dietary Inflammatory Index (DII) and incident depressive symptoms and tested the potential modulating effect of sex, age, physical activity and smoking status.

**Methods:** This study included 3523 participants (aged 35-60 years) from the “Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants” (SU.VI.MAX) cohort, initially free of depressive symptoms. Baseline DII (1994-1996) was computed using repeated 24-hour dietary records. Incident depressive symptoms were defined by a CES-D score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women in 2007-2009. We used multivariable logistic regression models to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI), and modeled the DII as a continuous variable and as sex-specific quartiles (Q).

**Results:** 172 cases of incident depressive symptoms were identified over a mean follow-up of 12.6 years. The DII was not associated with incident depressive symptoms in the full sample. In sex-specific models, men with higher DII had a higher risk of incident depressive symptoms (OR<sub>Q4 vs Q1</sub>: 2.32; 95% CI: 1.01, 5.35), but the association was only marginally significant (P-trend=0.06). When analyses were performed across smoking status, current and former smokers with higher DII had a higher risk of incident depressive symptoms (OR<sub>Q4 vs Q1</sub>: 2.21; 95% CI: 1.08, 4.52). A positive association was also observed among less physically active participants (OR<sub>Q4 vs Q1</sub>: 2.07; 95% CI: 1.05, 4.07).

**Conclusions:** The promotion of a healthy diet exhibiting anti-inflammatory properties may help to prevent depressive symptoms, particularly among men, smokers or physically inactive individuals. The SU.VI.MAX trial was registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) under # NCT0027242.

**Keywords:** Mental health; Depression; Diet; Inflammation; Dietary inflammatory index; Prospective study

## INTRODUCTION

Depression represents one of the main causes of disability worldwide according to the World Health Organization, and accounts for 4.3% of the total global burden of diseases (1). Recent evidence suggests that inflammation may play a role in the pathophysiology of depression (2). In addition to the cross-sectional association between C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines, including Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and current depression (3;4), there is some evidence from longitudinal studies that inflammation is a possible mediator of risk factors related to depression (5). Moreover, randomised controlled trials found anti-inflammatory agents to be efficient in the treatment of major depression, suggesting a causal relationship (6).

Besides, many studies have investigated the influence of diet on chronic inflammation (7-10). Indeed, diet consists of various bioactive compounds exhibiting pro- or anti-inflammatory properties (11). The Dietary Inflammatory Index (DII) was recently developed to estimate the inflammatory potential of the overall diet based on the pro- and anti-inflammatory effects of various dietary components on several inflammatory biomarkers (11). In previous studies, an elevated DII score (reflecting a pro-inflammatory diet) has been associated with a higher risk of several types of cancer, cardiovascular diseases and worse cognitive functioning (12-17).

To our knowledge, three cohort studies have specifically investigated the association between the DII and the risk of depression or depressive symptoms (18-20), but none has examined the potential effect modifiers. The Australian Longitudinal Study on Women's Health was restricted to women with a mean age of 52.0 years and the Whitehall II study investigated the association with recurrent depressive symptoms. Another cohort study conducted among women included in the Nurses' Health Study, has investigated the prospective relationship between an inflammatory dietary pattern and the risk of depression, using reduced-rank regression to identify a dietary pattern that was positively correlated with inflammatory biomarkers (21). These four studies have reported a significant association between the DII or a pro-inflammatory dietary pattern and a higher depression risk among women (18-21). Importantly, in the Whitehall II study, no significant association was found among men(20). Depressive symptoms are more frequent among women than among men(22), but it remains unclear whether women are more or less vulnerable to inflammation-induced mood and behavior changes(23).

The purpose of this study was to investigate the prospective association between the inflammatory potential of diet (as measured by the DII) and the risk of depressive symptoms in a large cohort of French adults, and to test the potential modulating effect of sex, age, physical activity and smoking status, as these factors are associated with both inflammation and depressive symptoms (2;24-29).

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Study Population**

Our analyses are based on the “Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants” (SU.VI.MAX, 1994-2002) study, initially a randomized double-blind, placebo-controlled trial. It was designed to test the efficacy of a daily supplementation with nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals (ascorbic acid, vitamin E, beta-carotene, selenium and zinc) on the incidence of cancer, ischemic heart disease and all-cause mortality. Details about the cohort are available elsewhere (30;31). Briefly, after a national recruitment campaign with a call for volunteers living in France (women aged 35–60 years and men aged 45–60 years), 13,017 subjects who met all eligibility criteria (31) were randomized and included in the final study sample. All participants, were invited to complete the CES-D questionnaire (baseline CES-D, 1996-1997), and the response rate was 65 %. At the end of the trial phase, subjects who agreed to participate in the post-supplementation follow-up study were included in the observational SU.VI.MAX 2 study (2007-2009, n=6850). Only those participants who were included in this additional observational follow-up received the CES-D questionnaire a second time (2007-2009).

The SU.VI.MAX and SU.VI.MAX 2 studies were conducted according to the guidelines in the Declaration of Helsinki, and were approved by the ethics committees for studies with human subjects of the Paris-Cochin Hospital (Comités de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB no. 706 and no. 2364, respectively) and the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” (CNIL no. 334641 and no. 907094, respectively). Written informed consent was obtained from all participants.

From the sample of 8474 participants with available Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) data at the first assessment (1996-1997), we excluded participants with baseline depressive symptoms (defined by CES-D $\geq$ 17 for men and  $\geq$ 23 for women, n =1646) (32) or treated with antidepressants at baseline (n=125), without DII value (due to

fewer than three dietary records during the first two years of follow-up, n=1557), and those with missing CES-D follow-up data collected between 2007-2009 (n=1623). The final sample included 3523 participants (Figure 1).

### **Depressive symptoms**

The French version of the CES-D scale was used to assess depressive symptoms (33;34). This questionnaire includes 20 items that evaluate the frequency of symptoms and behavioral characteristics associated with depression during the preceding week, using a four-point scale (0='less than 1 day'; 1='1-2 days'; 2='3-4 days'; and 3='5-7 days'). The responses were summed to yield a total score between 0 and 60, with higher scores denoting more depressive symptoms. We used the cut-off scores validated for the French population (CES-D  $\geq 17$  in men and  $\geq 23$  in women) to define the presence of depressive symptoms (32). Incident cases of depressive symptoms were defined as participants free of depressive symptoms at the beginning of the study, who did not use antidepressants at baseline and who exhibited depressive symptoms at the second CES-D data assessment.

### **Dietary data and the “inflammatory potential” of the diet**

During the trial phase, participants were asked to provide a 24-hour dietary record every two months (6 records per year) covering all days of the week and all seasons of the year. About two thirds of the initial cohort accepted to provide dietary information. To indicate the consumed portion, participants were assisted by an instruction manual with validated photographs of over 250 generic food items represented in three main, two intermediate and two extreme portion sizes (35). A validated French food composition table was used to estimate nutrient intakes (36). Daily food intake refers to the average consumption as reported on all 24-h dietary records completed during the first two years of follow-up, thus accounting for intra-variability of intake.

We calculated the DII score to determine the “inflammatory potential” of the diet. The concept and computation of the DII score have been previously described (11). Briefly, the DII score is based on findings from 1943 articles published until 2010, focusing on the effects of a variety of dietary components on inflammation. In the present study, the DII was computed using data on 36 of the 45 parameters, including a number of nutrients, specific food items and bioactive compounds. In particular, energy intake, carbohydrate, protein, total fat, cholesterol, saturated fatty acids, vitamin B12, and iron intake were computed as pro-inflammatory factors, whereas dietary intake of monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids (omega-3, omega-6),

niacin, thiamin, riboflavin, vitamin B6, magnesium, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, beta carotene, anthocyanidins, flavan-3-ol, flavonols, flavonones, flavones, isoflavones, alcohol, fiber, garlic, ginger, pepper, onion, and tea were entered as anti-inflammatory factors. All of these components were linked to six major inflammatory biomarkers: interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein. Points were assigned according to whether each parameter increased (+1), decreased (-1) or had no effect (0) on inflammation. Dietary intakes were first standardized using a mean  $\pm$  SD for each parameter, using a database that included food consumption data from 11 populations around the world, then converted to the centered percentile scores. Finally, the centered percentile score for each parameter was multiplied by the associated coefficient derived from the literature review, then all were summed to create the overall DII score. A higher DII score represents a more pro-inflammatory diet and a lower DII score represents a lower inflammatory potential of the diet (11).

### **Covariates**

At enrollment, self-administered questionnaires provided information on sex, date of birth, educational level (primary, secondary or university level), marital status (living alone or cohabiting), socio-professional category (unemployed, manual worker, employee/support staff or white-collar worker), physical activity (irregular, <1 h or  $\geq$ 1 h of walking/day) and smoking status (never, former or current smoker). At the first clinical examination (1995–1996), anthropometric measurements were collected and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). BMI was split into four categories: underweight (<18.5); normal weight ( $\geq$ 18.5 and <25); overweight ( $\geq$ 25 and <30) and obesity ( $\geq$ 30) (37). Incident cases of cancer and cardiovascular diseases were recorded during the follow-up, and validated by an external committee (31). Missing data were handled by multiple imputation (38;39), with a set of 20 imputations from the available data. The proportion of missing values was <5% for all variables (n=13 for educational level, n=75 for socio-professional category, n=105 for marital status, n=127 for smoking and n=51 for BMI).

### **Statistical analysis**

We compared participants included in the study with excluded participants using chi-square tests or t-tests, according to the type of variable. Baseline characteristics are presented as means  $\pm$  standard deviations (SD) or numbers (percentages) across quartiles (Q) of DII scores and P

values were provided by linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method (40).

Logistic regression models were performed to estimate the association between the DII score (modeled as sex-specific quartiles and as a continuous variable) and incidence of depressive symptoms over a 13-year follow-up period (first DII Q as reference). Linear trend across quartiles of DII was also estimated by modelling quartiles of DII score as an ordinal variable. Model 1 (main model) was adjusted for sex, intervention group, number of 24h dietary records, mean energy intake without alcohol (kcal/day), interval between the two CES-D measurements, baseline age, educational level, marital status, socio-professional category, smoking status, physical activity and BMI. A second model (model 2) was performed to additionally account for incident cancer or major cardiovascular events during follow-up.

In addition, subgroup analyses by sex, baseline age ( $\leq 49$  vs  $>49$  years, median value), physical activity (irregular physical activity or  $<1$ h of walking/day vs  $\geq 1$ h of walking/day) and smoking status (never-smoker vs former or current smoker) were conducted to test for modification effects.

Sensitivity analyses were also performed to test the robustness of our findings. First, we used inverse probability weighting (IPW) to account for a possible selection bias (41). Indeed, the probability of inclusion in the present study was calculated for each individual using multivariable logistic regression. The inverse of that probability was then multiplied by the sampling proportion (n/included/neligibile) and was used as a weight in logistic regression models. Second, we defined the presence of depressive symptoms in both men and women by using an alternative cut-off value of 16 (34). Subgroup analyzes were also conducted to determine whether the association between DII and depressive symptoms was modified by the intervention group (active supplementation group vs placebo group). All statistical analyses were conducted using SAS (version 9.4; SAS institute Inc., Cary, NC, USA) with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **RESULTS**

The analyses included 2031 women and 1492 men. Compared to excluded participants from the eligible population (n=1623), included participants were older, more often men, more often allocated to the active supplementation group during the trial phase, cohabiting and never-smokers at baseline (Supplemental Table 1). Mean  $\pm$  SD age at baseline was  $52.1 \pm 4.7$  years

for men and  $47.6 \pm 6.4$  years for women. The DII score ranged from -5.0 to 5.8 with a mean of  $0.5 \pm 1.8$ . Mean  $\pm$  SD of the DII score was  $0.1 \pm 1.7$  for men and  $0.8 \pm 1.8$  for women.

Among the 3523 participants included in the study, 172 participants exhibited incident depressive symptoms at the end of follow-up (mean follow-up=12.6y, SD=0.5). Baseline characteristics of the participants are presented across quartiles of the DII score in Table 1. The highest quartile of DII score (reflecting a pro-inflammatory diet) included more women than did the lowest quartile (reflecting an anti-inflammatory diet). Participants in the highest quartile were also younger, less educated, less physically active, and more likely to have a BMI value in the normal weight range. In addition, unadjusted comparisons showed that a higher DII score was significantly associated with lower total daily energy intake, a lower intake of total polyunsaturated fatty acids, fiber and most vitamins and minerals, but a higher intake of saturated fatty acids (Table 2).

The overall and sex-specific analyses are presented in Table 3. No significant association was observed between the DII score and incidence of depressive symptoms in the full sample.

P-values for the interaction terms included in the multivariable models were as follows: 0.26 for age, 0.56 for physical activity, 0.88 for smoking status (Figure 2) and 0.48 for sex (Table 3). As the choice of these potentially modulating factors was hypothesis-driven, and as formal tests for interaction are not robust and extremely conservative (42), we chose to perform subgroup analyses to investigate the modulating effect of all above-cited variables. In sex-specific models, we observed a borderline positive association between the highest quartile of DII and risk of incident depressive symptoms in men (ORQ4 vs Q1: 2.32; 95% CI: 1.01, 5.35; P-trend = 0.06), after taking into consideration a large range of confounding factors (sociodemographic, lifestyle data and BMI, model 1). Of note, the association found among men was not linear, and was attenuated after additional adjustment for cancer and cardiovascular events during follow-up (ORQ4 vs Q1: 2.27; 95% CI: 0.98, 5.23; P-trend = 0.06). No significant association was observed among women in any of the models.

The results of the remaining stratified analyses are presented in Figure 2. No statistically significant associations were observed within the different age subgroups. In analyses stratified by smoking status, we found no significant association between the DII score and risk of incident depressive symptoms among non-smokers. In the subgroup of current and former smokers, the DII score was positively associated with the risk of incident depressive symptoms (ORQ4 vs Q1: 2.21; 95% CI: 1.08, 4.52; P-trend = 0.03).



Finally, no significant association between the DII score and incidence of depressive symptoms was observed in the subgroup of physically active participants (physical activity  $\geq 1$ h of walking/day), while among less physically active participants (irregular physical activity or  $< 1$ h of walking/day), a positive association between the DII score and risk of incident depressive symptoms was observed (ORQ4 vs Q1: 2.07; 95% CI: 1.05, 4.07; P-trend = 0.04).

In sensitivity analyses, when using IPW to account for selection bias, the association observed in men was strengthened (ORQ4 vs Q1: 2.49; 95% CI: 1.07, 5.78; P-trend = 0.03; model 1, Supplemental Table 2). Applying a cut-off value of 16 to define depressive symptoms led to non-significant findings (Supplemental Table 3). No significant association was observed in supplemented and placebo groups (data not shown).

## DISCUSSION

In this large prospective study, a pro-inflammatory diet (as reflected by higher DII) at midlife was marginally associated with a higher risk of incident depressive symptoms over a 13y follow-up period among men, but the association was no longer significant after additional adjustment for health events. In sensitivity analyses using IPW to correct for potential selection bias, the associations remained significant even after adjustment for health events among men. A higher DII was also associated with a higher risk of incident depressive symptoms in specific subgroups of the population, namely current/former smokers and less physically active individuals. No significant associations were observed within any specific age subgroup, among women, non-smokers, physically active individuals, in both intervention groups or in the full sample.

Our findings of a pro-inflammatory diet associated with a higher risk of incident depressive symptoms in men are consistent with those reported by the ‘Seguimiento Universidad de Navarra’ (SUN) Project, including 15,093 men and women, and showing that the risk of depression was 47% (95% CI: 17%, 85%) higher in the highest quintile of DII compared to the first quintile (18). In our study, the associations in men were attenuated after accounting for cancer and cardiovascular events occurring during follow-up. As we had previously observed that DII was positively associated with cancer and cardiovascular risk (12;14), these diseases may partly mediate the association between DII and subsequent depressive symptoms. Next, in contrast to the results reported in the other studies, we did not observe significant association between DII score and the risk of incident depressive symptoms among women. The Australian

Longitudinal Study on Women's Health including 6438 women with a mean age of 52 years at baseline reported approximately 20% lower risk of developing depressive symptoms among women with a more anti-inflammatory diet (RRQ1 vs Q4: 0.81; 95% CI: 0.69, 0.96) (19). In the Nurses' Health Study, the reduced-rank regression (RRR) approach was used to classify women aged 50-77 years according to an inflammatory dietary pattern related to plasma levels of inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 2. The highest quintile of this dietary pattern was associated with a 41% (95% CI: 1.22, 1.63) increase in the risk of depression compared to the lowest quintile (with depression defined as diagnosis of depression and use of antidepressant) (21). In addition, in the Whitehall II study, a pro-inflammatory diet was significantly associated with an increased risk of recurrent depressive symptoms among women (OR for highest compared with lowest tertile: 2.83; 95% CI: 1.48, 5.42), whereas a non-significant association was observed in men (20). Our findings may also be interpreted in light of previous research studies that focused on the link between dietary patterns in general and depressive symptoms. In our study, the DII was correlated with a less healthy nutritional profile. Thus, our findings observed among men are consistent with previous work documenting lower depressive symptoms among subjects with a generally healthier diet (43;44), such as the Mediterranean diet (45;46) which has been hypothesized to exhibit anti-inflammatory properties and beneficial vascular effects.

Concerning the absence of an association among women, several hypotheses can be advanced. The first is related to potential false positive cases among women. Indeed, women generally report more depressive symptoms than do men (47). We used French sex-specific cut-offs which are higher for women than for men (32), and we cannot rule out the possibility of classification bias related to depressive symptoms. Second, diet may be a less prominent factor in the development of depressive symptomatology among women than among men. During the period between puberty and menopause, women are more vulnerable to depression than men, which could, amongst others, be explained by the hormonal fluctuations that accompany the reproductive cycle (48;49). Indeed, some women present episodes of depression associated with reproductive events such as the premenstrual period, pregnancy, the postpartum period and the menopausal transition (48;50;51). This is generally due to hormonal imbalances related to estrogen deficiency (48). Another hypothesis is the actual absence of a relationship between diet and depressive symptoms in women.

In this longitudinal analysis of the SU.VI.MAX cohort, a pro-inflammatory diet was associated with a higher risk of incident depressive symptoms among the subgroup of current and former

smokers, but not in non-smokers. Tobacco use, an inflammatory agent, is a major risk factor in the development of several chronic diseases (52). Cigarette smoke contains several toxins, including free radicals, metals and other substances with immunomodulatory effects and able to induce a chronic inflammation (24;52). Studies examining the associations between smoking status and inflammation are scant, but some data suggest lower systemic levels of immune markers and higher levels of acute phase proteins (including C-reactive protein, and other pro-inflammatory cytokines) in smokers than non-smokers (53-55).

Moreover, we found that a pro-inflammatory diet was associated with a higher risk of incident depressive symptoms among less physically active participants but not in physically active participants. Some benefits of physical activity are attributed to its anti-inflammatory properties mainly through its role on adipose tissue (reduction in visceral fat mass and inflammatory environment), on the immune system, on skeletal muscles (increasing production of anti-inflammatory cytokines, or reducing pro-inflammatory cytokines), and on blood circulation (56). Overall, data suggest that regular physical activity reduces levels of inflammatory markers (including C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ ) and increases levels of anti-inflammatory markers such as interleukin-10, interleukin-12 and interleukin-4 (57;58).

Thus, a possible explanation for the association between DII score and incident depressive symptoms observed in smokers and in less active participants is the cumulative inflammatory potential of lifestyle, which includes dietary habits. Alternatively, an anti-inflammatory diet may buffer the inflammatory potential of an unhealthy lifestyle (i.e. smoking or low physical activity) so that its protective effect only emerges in individuals displaying these behaviors. Indeed, smoking has been associated with inflammation (25;59) and depression in various studies (26;60;61). In addition, several epidemiological studies have suggested a reduction in the risk of depressive symptoms among individuals who regularly practice one or more physical activities (27;62;63).

A range of factors such as stress, chronic anxiety, a poor diet, physical inactivity, obesity, smoking and sleep disorders have been suggested to raise the risk of depression via an increase of the systemic inflammatory state. Systemic inflammation is the result of the release of pro-inflammatory cytokines from immune cells and a chronic activation of the innate immune system (24). Indeed, several studies have shown high levels of pro-inflammatory cytokines in the serum of patients with major depressive episodes (3;64). Pro-inflammatory cytokines may contribute to the development of depression through pathological activation of the immune

response, including the acute phase reaction as well as tissue damage that can occur at the onset of the inflammatory response. This reaction is evidenced by a large increase in the production of many proteins, including acute phase proteins (65).

Systemic inflammation affects the brain through several pathways, including leaky regions in the blood–brain barrier, active transport of cytokines through the brain endothelium and activation of vagal afferent fibers (66). Cytokines and other pro-inflammatory mediators influence a large number of pathways involved in mood regulation, such as neurotransmitter metabolism, neuroendocrine function, basal ganglia function and synaptic plasticity (67). In particular, it has been suggested that pro-inflammatory cytokines affect the neural systems involved in mood regulation by an imbalance in the production and transmission of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, noradrenaline and glutamate, involving in particular the activation of the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase, which degrades tryptophan metabolism by depriving the precursor serotonin for melatonin and kynurenine(68).

Some limitations of this study should be mentioned. First, despite the prospective design of our investigation, reverse causality cannot be entirely excluded since our study is of observational nature. We also acknowledge the possibility for residual confounding even after taking into account a wide range of confounders. Indeed, other factors such as family history of depressive disorders, stressful life events and sleep disorders are associated with depression (2;24). Other limitations are related to the high exclusion rate of participants and the generalizability of our findings. Among participants of the SU.VI.MAX cohort free of depression at the beginning of the study and who had available DII data at baseline (eligible population, n=5146), we included only participants who had CES-D data at the end of the follow-up (n=3523). This high exclusion could include a potential bias. However, use of the IPW to account for selection bias in sex-specific models provides similar results in terms of trend, but the association observed in men was strengthened. In addition, participants of the SU.VI.MAX cohort were aged 35-60 years (women) or 45-60 years (men) at baseline. Any generalization of our findings should be done with caution. Finally, only 36 of the 45 dietary parameters were included in the computing of the DII score. Nevertheless, our estimation can be considered acceptable since, according to available data, the average number of parameters used for calculating the DII score in previous studies was 27.

In addition, the present study exhibits a number of important strengths including its prospective design, the large sample size, the availability of repeated CES- D data and the quality of the

dietary data based on repeated 24-h dietary records, reflecting the participants' food habits. Another strength was the use of a DII score specifically designed to measure the inflammatory potential of the overall diet.

In summary, results from this large prospective study suggest that a pro-inflammatory diet at midlife, as measured by a higher DII score, was associated with a higher risk of incident depressive symptoms, in particular among men and in subgroups with unhealthy lifestyles. These findings indicate that the promotion of a healthy diet exhibiting anti-inflammatory properties, as well as lifestyle overall, could be an important element of primary prevention strategies with respect to depressive symptoms in the course of aging. However, in order to confirm the role of a pro-inflammatory diet in depression, and to better target at-risk subgroups, further prospective epidemiological investigations are needed.

### **Acknowledgments**

We thank Younes Esseddik, Paul Flanzy, Yasmina Chelghoum, and Than Duong Van (computer scientists), Rachida Mehroug (Logistic assistant) and Nathalie Arnault, Véronique Gourlet, Fabien Szabo, Laurent Bourhis, and Stephen Besseau (statisticians) for their technical contribution to the SU.VI.MAX study. SH, PG, EK-G and MT were responsible for developing the concept, design and protocol of the study and for coordinating data collection; MA performed the statistical analysis and wrote the paper; EK-G supervised the study and provided methodological guidance; NS, JRH and MDW designed and computed the Dietary Inflammatory Index Score; MA, VAA, CL, MT, NS, JRH, MW, SH, PG, CJ, KEA, and EK-G were involved in interpreting the results and editing the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

## Reference List

1. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva, 2013.
2. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord* 2013;148:12-27.
3. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
4. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;10.
5. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736-44.
6. Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1381-91.
7. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;39:99-110.
8. Nowlin SY, Hammer MJ, D'Eramo MG. Diet, inflammation, and glycemic control in type 2 diabetes: an integrative review of the literature. *J Nutr Metab* 2012.
9. Defago MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein AL. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:907-13.
10. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71:511-27.
11. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17:1689-96.
12. Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK, Touvier M, Graffouillere L, Shivappa N, Hebert JR, Wirth MD, Hercberg S, Galan P et al. Prospective Association Between the Dietary

Inflammatory Index and Cardiovascular Diseases in the SUPplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) Cohort. *J Am Heart Assoc* 2016;4:e002735.

13. Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Rossi M, Montella M, Serraino D, La VC. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. *Cancer Causes Control* 2016;27:897-906.

14. Graffouillere L, Deschasaux M, Mariotti F, Neufcourt L, Shivappa N, Hebert JR, Wirth MD, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P et al. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Prostate Cancer Risk in French Middle-Aged Adults in a Prospective Study. *J Nutr* 2016;146:785-91.

15. Shivappa N, Hebert JR, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La VC, Rossi M. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. *Br J Nutr* 2016;115:138-46.

16. Antwi SO, Oberg AL, Shivappa N, Bamlet WR, Chaffee KG, Steck SE, Hebert JR, Petersen GM. Pancreatic cancer: associations of inflammatory potential of diet, cigarette smoking and long-standing diabetes. *Carcinogenesis* 2016;37:481-90.

17. Kesse-Guyot E, Assmann KE, Andreeva VA, Touvier M, Neufcourt L, Shivappa N, Hebert JR, Wirth MD, Hercberg S, Galan P et al. Long-term association between the dietary inflammatory index and cognitive functioning: findings from the SU.VI.MAX study. *Eur J Nutr* 2016.

18. Sanchez-Villegas A, Ruiz-Canela M, Fuente-Arrillaga C, Gea A, Shivappa N, Hebert JR, Martinez-Gonzalez MA. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr* 2015;114:1471-9.

19. Shivappa N, Schoenaker DA, Hebert JR, Mishra GD. Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Br J Nutr* 2016;116:1077-86.

20. Akbaraly TN, Kerlau C, Wyart M, Chevallier N, Ndiaye L, Shivappa N, Hebert JR, Kivimaki M. Dietary Inflammatory Index and Recurrence of Depressive Symptoms Results From the Whitehall II Study. *Clinical Psychological Science* 2016.

21. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Okereke OI, Hu FB, Willett WC, Ascherio A. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun* 2014;36:46-53.
22. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.
23. Derry HM, Padin AC, Kuo JL, Hughes S, Kiecolt-Glaser JK. Sex Differences in Depression: Does Inflammation Play a Role? *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:78-0618.
24. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200-11.
25. Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, Nociti FH, Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res* 2011;60:409-24.
26. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284:2606-10.
27. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001;322:763-7.
28. Vulser H, Wiernik E, Tartour E, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, Hanon O, Simon T, Simon JM, Ducolombier C et al. Smoking and the Association Between Depressive Symptoms and Absolute Neutrophil Count in the Investigations Preventives et Cliniques Cohort Study. *Psychosom Med* 2015;77:1039-49.
29. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, Carter C, Yu BP, Leeuwenburgh C. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009;8:18-30.
30. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel AM, Favier A. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study--design, methods, and participant characteristics. *SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINERAUX ANTIOXYDANTS. Control Clin Trials* 1998;19:336-51.

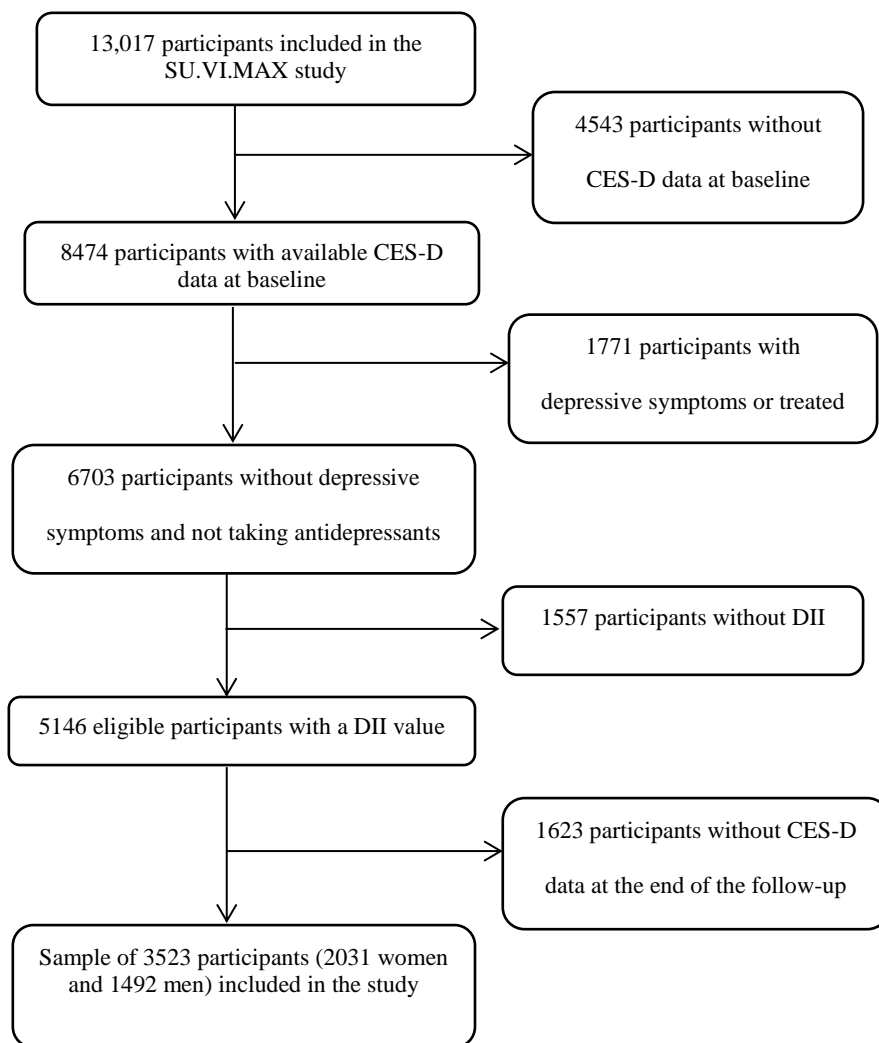


31. Herberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briancon S. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
32. Führer R, Rouillon F. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatrie et Psychologie* 1989;4:163-6.
33. Morin AJ, Moullec G, Maiano C, Layet L, Just JL, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011;59:327-40.
34. Radloff L.S. The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401.
35. Le Moullec N, Deheeger M., Preziosi P, et al. Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahier de Nutrition et de Diététique* 1996;31:158-64.
36. Herberg Sc. Table de composition SU.VI.MAX des aliments. 2005.
37. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
38. van BS. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007;16:219-42.
39. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.
40. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
41. Shen C, Li X, Li L, Were MC. Sensitivity analysis for causal inference using inverse probability weighting. *Biom J* 2011;53:822-37.
42. Marshall SW. Power for tests of interaction: effect of raising the Type I error rate. *Epidemiol Perspect Innov* 2007;4:4.

43. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr* 2014;53:997-1013.
44. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014;99:181-97.
45. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging* 2013;17:441-5.
46. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra ML, Martinez-Gonzalez MA. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1090-8.
47. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74:5-13.
48. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:331-43.
49. Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, Prairie BA, Moses-Kolko E, Joffe H, Wisner KL. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry* 2015;172:227-36.
50. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:823-7.
51. Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: is there a link? *Maturitas* 2014;79:142-6.
52. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91:142-9.
53. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, Purdue MP, Wentzensen N, Trabert B, Kitahara CM, Furr M, Li Y, Kemp TJ et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju294.
54. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.

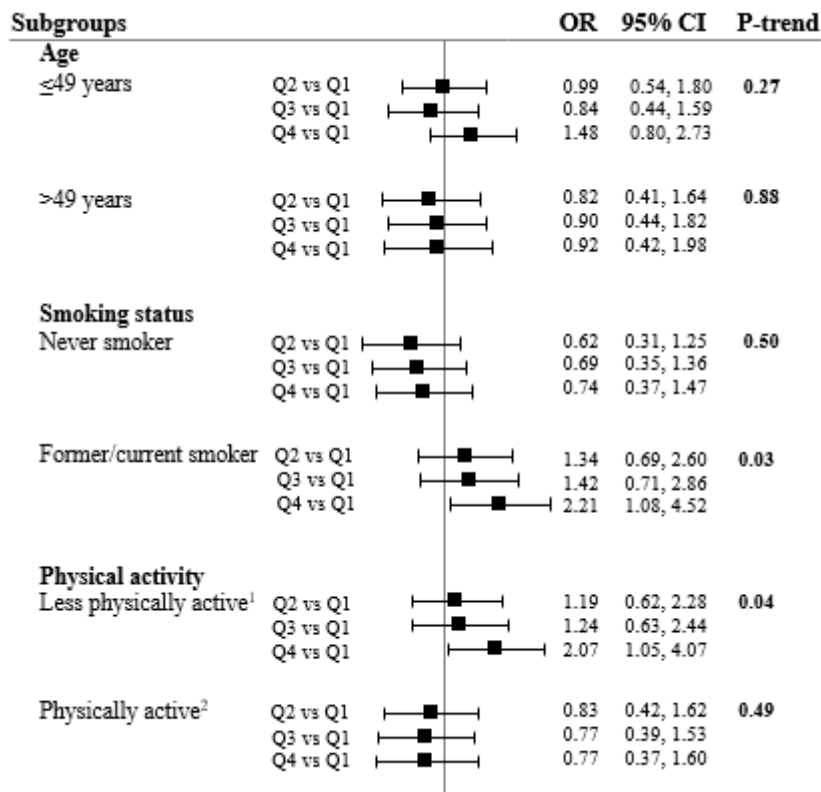
55. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 2009;63:1634-41.
56. Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;7239639.
57. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010;411:785-93.
58. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9.
59. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontol* 2000;64:111-26.
60. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
61. McClave AK, Dube SR, Strine TW, Kroenke K, Caraballo RS, Mokdad AH. Associations between smoking cessation and anxiety and depression among U.S. adults. *Addict Behav* 2009;34:491-7.
62. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62:633-8.
63. Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012;201:180-5.
64. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
65. Lim W, Hong S, Nelesen R, Dimsdale JE. The association of obesity, cytokine levels, and depressive symptoms with diverse measures of fatigue in healthy subjects. *Arch Intern Med* 2005;165:910-5.

66. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.
67. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-41.
68. Hoyo-Becerra C, Schlaak JF, Hermann DM. Insights from interferon-alpha-related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain Behav Immun* 2014;42:222-31.



**Figure 1** Flow chart of participant selection.

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; DII, Dietary Inflammatory Index; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.



**Figure 2** Association between quartiles of DII score and incident depressive symptoms in population subgroups. P-values for the interaction terms were as follows: 0.26 for age, 0.56 for physical activity and 0.88 for smoking status. Values are odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) across quartiles (Q) of the Dietary Inflammatory Index. Model adjusted for age, sex, intervention group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) measurements, smoking status, physical activity and body mass index (all covariates were collected at baseline).

<sup>1</sup> Irregular physical activity or <1h of walking/day.

<sup>2</sup> Physical activity ≥1h of walking/day

**Table 1** Baseline characteristics of 3523 participants across quartiles of the DII score, SU.VI.MAX study <sup>1</sup>

	Q1 Low inflammatory diet	Q2	Q3	Q4 High inflammatory diet	P-trend <sup>2</sup>
<i>n</i>	880	881	881	881	
DII	-1.8 ± 0.8	-0.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	2.9 ± 0.9	
Age, years	50.9 ± 6.0	49.7 ± 6.2	49.4 ± 6.1	48.1 ± 6.2	<0.0001
Male, <i>n</i> (%)	477 (54.2)	427 (48.5)	344 (39.1)	244 (27.7)	<0.0001
<b>Intervention group, <i>n</i> (%)</b>					0.06
Active supplementation group	483 (54.9)	480 (54.5)	455 (51.6)	451 (51.2)	
Placebo group	397 (45.1)	401 (45.5)	426 (48.4)	430 (48.8)	
<b>Marital status, <i>n</i> (%)</b>					0.80
Living alone	121 (13.8)	103 (11.7)	118 (13.4)	119 (13.5)	
Cohabiting	734 (83.4)	755 (85.7)	736 (83.5)	732 (83.1)	
<b>Education, <i>n</i> (%)</b>					<0.0001
Primary	132 (15.0)	159 (18.1)	168 (19.1)	200 (22.7)	
Secondary	329 (37.4)	348 (39.5)	340 (38.6)	364 (41.3)	
Post-secondary	416 (47.3)	373 (42.3)	370 (42.0)	311 (35.3)	
<b>Socio-professional status, <i>n</i> (%)</b>					<0.0001
Unemployed	57 (6.5)	71 (8.1)	62 (7.0)	98 (11.1)	
Manual worker	28 (3.2)	47 (5.3)	40 (4.5)	38 (4.3)	
Office/support staff	476 (54.1)	489 (55.5)	507 (57.6)	532 (60.4)	
White-collar worker	305 (34.7)	259 (29.4)	250 (28.4)	189 (21.5)	
<b>Physical activity, <i>n</i> (%)</b>					<0.0001
Irregular	162 (18.4)	192 (21.8)	206 (23.4)	239 (27.1)	
<1 h walking/day	262 (29.8)	286 (32.5)	269 (30.5)	252 (28.6)	
≥1 h walking/day	439 (49.9)	393 (44.6)	390 (44.3)	367 (41.7)	
<b>Smoking status, <i>n</i> (%)</b>					0.14
Never smoker	412 (46.8)	429 (48.7)	427 (48.5)	443 (50.3)	
Former/Current smoker	435 (49.4)	426 (48.4)	421 (47.8)	403 (45.7)	
<b>Body mass index, <i>n</i> (%)</b>					0.005
Underweight	9 (1.0)	17 (1.9)	21 (2.4)	26 (3.0)	
Normal weight	574 (65.2)	538 (61.1)	577 (65.5)	590 (67.0)	
Overweight	234 (26.6)	275 (31.2)	224 (25.4)	205 (23.3)	
Obesity	52 (5.9)	42 (4.8)	43 (4.9)	45 (5.1)	
History of CVD /Cancer, <i>n</i> (%)	90 (10.2)	101 (11.5)	90 (10.2)	86 (9.8)	0.57

<sup>1</sup> Values are means ± SD or *n* (%) as appropriate. CVD, cardiovascular diseases; DII, Dietary Inflammatory Index; Q, quartile; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants. The number of missing data was as follows: 105 for marital status, 13 for education, 75 for socio-professional status, 127 for smoking status, 66 for physical activity and 51 for body mass index.

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast test or Cochran-Mantel-Haenszel test.

**Table 2** Nutritional data of 3523 participants across quartiles of the DII score, SU.VI.MAX study <sup>1</sup>

	Q1	Q2	Q3	Q4	P <sup>2</sup>
<i>n</i>	880	881	881	881	
Number of 24-h dietary records	10.1 ± 3.1	10.5 ± 2.9	10.3 ± 2.9	10.0 ± 3.2	0.30
Alcohol, g/d	22.1 ± 21.7	21.3 ± 21.4	17.4 ± 19.5	13.7 ± 16.9	<0.0001
Energy intake, total Kcal/d	2492 ± 641	2272 ± 523	2042 ± 481	1753 ± 439	<0.0001
Garlic, mg/d	249 ± 628	223 ± 427	177 ± 301	151 ± 346	<0.0001
Ginger, mg/d	5.8 ± 37.1	7.8 ± 45.4	5.0 ± 31.4	7.7 ± 41.7	0.61
Pepper, mg/d	178 ± 150	162 ± 128	131 ± 104	104 ± 94.4	<0.0001
Onion, g/d	4.2 ± 4.6	3.7 ± 4.0	3.2 ± 3.3	2.8 ± 2.7	<0.0001
Tea, g/d	295 ± 313	187 ± 268	140 ± 228	59.0 ± 122	<0.0001
Carbohydrate, % energy <sup>3</sup>	42.6 ± 6.0	41.8 ± 5.8	41.4 ± 5.9	41.3 ± 5.8	<0.0001
Protein, % energy <sup>3</sup>	17.5 ± 2.5	17.5 ± 2.6	17.6 ± 2.7	17.8 ± 2.7	0.01
Lipids, % energy <sup>3</sup>	39.9 ± 5.2	40.6 ± 4.9	40.9 ± 5.0	40.8 ± 4.8	<0.0001
Cholesterol, mg/d <sup>4</sup>	379 ± 114	391 ± 100	399 ± 93.3	403 ± 120	<0.0001
Saturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	34.7 ± 6.8	36.8 ± 6.0	38.2 ± 5.4	39.0 ± 4.5	<0.0001
Monounsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	34.2 ± 6.2	34.6 ± 5.3	34.3 ± 4.8	33.9 ± 4.1	0.18
Polyunsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	14.6 ± 3.7	13.9 ± 3.5	13.1 ± 3.0	12.3 ± 2.3	<0.0001
22:6n-3, mg/d <sup>4</sup>	285 ± 237	224 ± 175	212 ± 162	185 ± 132	<0.0001
20:4n-6, mg/d <sup>4</sup>	175 ± 65.6	174 ± 58.8	173 ± 54.1	171 ± 49.1	0.13
Beta-carotene, mg/d <sup>4</sup>	5.4 ± 2.8	4.2 ± 2.2	3.6 ± 1.8	3.0 ± 1.4	<0.0001
Vitamin A, µg/d <sup>4</sup>	903 ± 949	799 ± 746	765 ± 610	732 ± 452	<0.0001
Thiamine, mg/d <sup>4</sup>	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	<0.0001
Riboflavin, mg/d <sup>4</sup>	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.3	<0.0001
Niacin, mg/d <sup>4</sup>	18.9 ± 4.3	17.6 ± 3.7	17.2 ± 3.5	16.7 ± 3.0	<0.0001
Pyridoxine, mg/d <sup>4</sup>	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2	<0.0001
Folic acid, µg/d <sup>4</sup>	371 ± 87.4	328 ± 59.1	302 ± 49.0	270 ± 43.2	<0.0001
Cobalamin, µg/d <sup>4</sup>	8.2 ± 5.5	7.2 ± 4.0	6.9 ± 3.6	6.5 ± 2.9	<0.0001
Vitamin C, mg/d <sup>4</sup>	123 ± 45.8	101 ± 37.7	89.3 ± 34.4	73.9 ± 28.6	<0.0001
Vitamin D, µg/d <sup>4</sup>	3.3 ± 2.4	2.8 ± 1.8	2.7 ± 1.5	2.5 ± 1.3	<0.0001
Vitamin E, mg/d <sup>4</sup>	14.8 ± 4.3	13.5 ± 3.6	12.3 ± 3.0	11.2 ± 2.6	<0.0001
Magnesium, mg/d <sup>4</sup>	326 ± 61.1	303 ± 46.1	290 ± 43.7	279 ± 35.7	<0.0001
Anthocyanidins, mg/d <sup>4</sup>	99.4 ± 58.2	88.4 ± 60.1	73.6 ± 51.5	59.3 ± 44.4	<0.0001
Flavan-3-ol, mg/d <sup>4</sup>	174 ± 140	117 ± 124	87.6 ± 102	40.9 ± 54.7	<0.0001
Flavonols, mg/d <sup>4</sup>	71.1 ± 33.8	55.2 ± 26.8	45.7 ± 22.8	32.8 ± 16.5	<0.0001
Flavanones, mg/d <sup>4</sup>	36.9 ± 37.0	28.1 ± 30.0	23.0 ± 23.6	17.4 ± 20.2	<0.0001
Flavones, mg/d <sup>4</sup>	36.8 ± 20.1	31.9 ± 12.7	31.2 ± 12.5	29.7 ± 8.6	<0.0001
Isoflavones, µg/d <sup>4</sup>	30.6 ± 578	6.1 ± 19.4	15.7 ± 263	9.6 ± 15.7	0.26
Iron, mg/d <sup>4</sup>	13.9 ± 3.1	13.1 ± 2.6	12.5 ± 2.4	11.9 ± 2.1	<0.0001
Fibers, g/d <sup>4</sup>	22.9 ± 5.7	20.0 ± 4.3	18.3 ± 3.4	16.9 ± 2.8	<0.0001

<sup>1</sup> Values are means ± SD. DII, Dietary Inflammatory Index; Kcal, Kilocalorie ; Q, quartile; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

<sup>2</sup> P-values are based on linear contrast test.

<sup>3</sup> Values are percentages of total daily energy intake without alcohol.

<sup>4</sup> Values were energy-adjusted using residual method.



**Table 3** Prospective association between quartiles of DII score and incident depressive symptoms in 3523 participants, SU.VI.MAX study<sup>1</sup>

	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>P-trend<sup>2</sup></b>	<b>Continuous DII</b>	<b>P<sup>5</sup></b>
<b>All participants</b>							
DII, range	-4.99, -0.76	-0.76, 0.49	0.49, 1.77	1.77, 5.82			
<i>n</i>	880	881	881	881		3523	
Number of cases	45	35	41	51		172	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.75 (0.47, 1.19)	0.88 (0.55, 1.39)	1.07 (0.66, 0.72)	0.63	1.03 (0.93, 1.14)	0.56
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.74 (0.47, 1.18)	0.87 (0.55, 1.39)	1.06 (0.66, 1.71)	0.63	1.03 (0.93, 1.14)	0.57
<b>Men</b>							
DII, range	-4.99, -1.10	-1.10, 0.003	0.01, 1.18	1.18, 4.93			
<i>n</i>	373	373	373	373		1492	
Number of cases	15	16	17	21		69	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	1.42 (0.66, 3.04)	1.49 (0.68, 3.25)	2.32 (1.01, 5.35)	0.06	1.17 (0.99, 1.40)	0.07
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.40 (0.65, 3.00)	1.47 (0.67, 3.20)	2.27 (0.98, 5.23)	0.06	1.17 (0.98, 1.39)	0.08
<b>Women</b>							
DII, range	-4.22, -0.45	-0.45, 0.83	0.84, 2.13	2.13, 5.82			
<i>n</i>	507	508	508	508		2031	
Number of cases	27	19	31	26		103	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.61 (0.33, 1.13)	0.98 (0.56, 1.70)	0.72 (0.39, 1.33)	0.59	0.96 (0.85, 1.08)	0.52
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.62 (0.33, 1.13)	0.98 (0.56, 1.70)	0.73 (0.39, 1.34)	0.63	0.96 (0.86, 1.09)	0.56

<sup>1</sup>Values are odds ratios (95% confidence intervals). The P-value for the gender interaction term is 0.48. DII, Dietary Inflammatory Index; Q, quartile; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

<sup>2</sup>Estimated by modelling quartiles of DII score as an ordinal variable.

<sup>3</sup>Adjusted for age, sex, intervention group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) measurements, smoking status, physical activity and body mass index (all covariates were collected at baseline).

<sup>4</sup>Adjusted for all variables in model 1 and cancer or cardiovascular events during follow-up.

<sup>5</sup> P for linear relation (DII score as a continuous variable).

## Online Supporting Material

**Supplemental Table 1** Comparison of included and excluded SU.VI.MAX participants<sup>1</sup>

	Excluded participants ( <i>n</i> =1623)	Included participants ( <i>n</i> =3523)	P <sup>2</sup>
<b>Age, years</b>	48.9 ± 6.5	49.5 ± 6.2	0.001
<b>Male, <i>n</i> (%)</b>	632 (38.9)	1492 (42.3)	0.02
<b>Intervention group, <i>n</i> (%)</b>			<0.0001
Active supplementation group	696 (42.9)	1869 (53.0)	
Placebo group	927 (57.1)	1654 (47.0)	
<b>Marital status, <i>n</i> (%)</b>			0.03
Living alone	249 (15.4)	461 (13.1)	
Cohabiting	1328 (81.8)	2957 (83.9)	
<b>Education, <i>n</i> (%)</b>			0.20
Primary	334 (20.6)	659 (18.7)	
Secondary	612 (37.7)	1381 (39.2)	
University level	651 (40.1)	1470 (41.7)	
<b>Socio-professional status, <i>n</i> (%)</b>			0.33
Unemployed	156 (9.6)	288 (8.2)	
Manual worker	73 (4.5)	153 (4.3)	
Employee/support staff	915 (56.4)	2004 (56.9)	
White-collar worker	441 (27.2)	1003 (28.5)	
<b>Smoking status, <i>n</i> (%)</b>			<0.0001
Never-smoker	676 (41.7)	1711 (48.6)	
Former smoker	648 (39.9)	1281 (36.4)	
Current smoker	240 (14.8)	404 (11.5)	
<b>Physical activity, <i>n</i> (%)</b>			0.14
Irregular	407 (25.1)	799 (22.7)	
<1 h of walking/day	484 (29.8)	1069 (30.3)	
≥1 h of walking/day	699 (43.1)	1589 (45.1)	
<b>Body mass index, <i>n</i> (%)</b>			0.13
Underweight	40 (2.4)	73 (2.1)	
Normal weight	1001 (61.7)	2279 (64.7)	
Overweight	461 (28.4)	938 (26.6)	
Obesity	100 (6.2)	182 (5.2)	

<sup>1</sup>The eligible population consists in all participants without depressive symptoms at baseline, who do not reporting medical treatment for depression at baseline and who had available data for computing the Dietary Inflammatory Index at baseline (*n*=5146). Values are means ± SD or *n* (%) as appropriate. SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants. *n* (%) of missing data among excluded and included participants respectively were as follows: 46 (2.8) and 105 (3.0) for marital status, 26 (1.6) and 13 (0.4) for education, 38 (2.3) and 75 (2.1) for socio-professional status, 59 (3.6) and 127 (3.6) for smoking status, 33 (2.0) and 66 (1.9) for physical activity and 21 (1.3) and 51 (1.4) for body mass index.

<sup>2</sup>P-values are based on T-test or chi-square test.

**Supplemental Table 2** Prospective association between quartiles of DII score and incident depressive symptoms, estimated using inverse probability weighting, SU.VI.MAX study <sup>1</sup>

	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>P-trend<sup>2</sup></b>	<b>Continuous DII</b>	<b>P<sup>5</sup></b>
<b>All population</b>							
DII, range	-4.99, -0.76	-0.76, 0.49	0.49, 1.77	1.77, 5.82			
<i>n</i>	880	881	881	881		3523	
Number of cases	45	35	41	51		172	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.78 (0.49, 1.23)	0.89 (0.57, 1.41)	1.08 (0.67, 1.72)	0.60	1.03 (0.94, 1.13)	0.52
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.77 (0.49, 1.23)	0.89 (0.57, 1.40)	1.07 (0.67, 1.71)	0.63	1.03 (0.94, 1.13)	0.54
<b>Men</b>							
DII, range	-4.99, -1.10	-1.10, 0.003	0.01, 1.18	1.18, 4.93			
<i>n</i>	373	373	373	373		1492	
Number of cases	15	16	17	21		69	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	1.39 (0.64, 3.05)	1.71 (0.78, 3.71)	2.49 (1.07, 5.78)	0.03	1.22 (1.02, 1.44)	0.03
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.37 (0.62, 3.00)	1.68 (0.77, 3.65)	2.43 (1.05, 5.65)	0.03	1.20 (1.01, 1.42)	0.04
<b>Women</b>							
DII, range	-4.22, -0.45	-0.45, 0.83	0.84, 2.13	2.13, 5.82			
<i>n</i>	507	508	508	508		2031	
Number of cases	27	19	31	26		103	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.64 (0.35, 1.16)	1.00 (0.58, 1.72)	0.70 (0.38, 1.27)	0.52	0.96 (0.85, 1.07)	0.45
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.64 (0.35, 1.16)	1.00 (0.58, 1.72)	0.70 (0.39, 1.28)	0.55	0.96 (0.85, 1.08)	0.47

<sup>1</sup>Values are odds ratios (95% confidence intervals). DII, Dietary Inflammatory Index; Q, quartile; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

<sup>2</sup>Estimated by modelling quartiles of DII score as an ordinal variable.

<sup>3</sup>Adjusted for age, sex, intervention group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) measurements, smoking status, physical activity and body mass index (all covariates were collected at baseline).

<sup>4</sup>Adjusted for all variables in model 1 and cancer or cardiovascular events during follow-up.

<sup>5</sup> P for linear relation (DII score as a continuous variable).

**Supplemental Table 3** Prospective association between quartiles of DII score and incident depressive symptoms using a cut-off value of 16 to define depressive symptoms, SU.VI.MAX study <sup>1</sup>

	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>P-trend<sup>2</sup></b>	<b>Continuous DII</b>	<b>P<sup>5</sup></b>
<b>All population</b>							
DII, range	-4.99, -0.85	-0.85, 0.41	0.41, 1.68	1.68, 5.67			
<i>n</i>	764	764	764	764		3056	
Number of cases	73	67	59	73		272	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	1.04 (0.73, 1.50)	0.78 (0.53, 1.15)	0.94 (0.63, 1.40)	0.46	0.99 (0.92, 1.08)	0.84
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.04 (0.72, 1.49)	0.78 (0.53, 1.15)	0.93 (0.63, 1.39)	0.45	0.99 (0.92, 1.08)	0.85
<b>Men</b>							
DII, range	-4.99, -1.11	-1.11, -0.02	-0.02, 1.19	1.19, 4.93			
<i>n</i>	359	360	360	359		1438	
Number of cases	21	17	19	22		79	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.95 (0.47, 1.90)	0.97 (0.48, 1.95)	1.30 (0.61, 2.77)	0.56	1.09 (0.93, 1.29)	0.27
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.92 (0.46, 1.85)	0.94 (0.47, 1.90)	1.27 (0.60, 2.70)	0.59	1.09 (0.92, 1.28)	0.32
<b>Women</b>							
DII, range	-4.22, -0.50	-0.50, 0.78	0.78, 2.11	2.11, 5.67			
<i>n</i>	404	405	405	404		1618	
Number of cases	52	50	40	51		193	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.96 (0.63, 1.48)	0.74 (0.47, 1.17)	0.92 (0.58, 1.46)	0.50	0.96 (0.87, 1.05)	0.35
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.97 (0.63, 1.48)	0.74 (0.47, 1.17)	0.92 (0.58, 1.47)	0.51	0.96 (0.88, 1.05)	0.40

<sup>1</sup>Values are odds ratios (95% confidence intervals). DII, Dietary Inflammatory Index; Q, quartile; SU.VI.MAX, Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants.

<sup>2</sup>Estimated by modelling quartiles of DII score as an ordinal variable.

<sup>3</sup>Adjusted for age, sex, intervention group during the trial phase, educational level, marital status, socio-professional status, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, interval between the two Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) measurements, smoking status, physical activity and body mass index (all covariates were collected at baseline).

<sup>4</sup>Adjusted for all variables in model 1 and cancer or cardiovascular events during follow-up.

<sup>5</sup> P for linear relation (DII score as a continuous variable).

**Annexe 9 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between the inflammatory potential of the diet and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort »**

**Prospective association between the inflammatory potential of the diet and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Cédric Lemogne<sup>3,4,5</sup>, Mathilde Touvier<sup>1</sup>, Serge Hercberg<sup>1,2</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Karen E. Assmann<sup>1</sup>, Chantal Julia<sup>1,2</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Université Paris 13, Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France

<sup>2</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

<sup>3</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

<sup>4</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'Adulte et du Sujet Agé, Paris, France

<sup>5</sup> Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

**PubMed indexing:** Adjibade, Lemogne, Touvier, Hercberg, Galan, Assmann, Julia, Kesse-Guyot

**Running title:** Alternate Dietary Inflammatory Index and depressive symptoms

**Corresponding author:**

Moufidath Adjibade

Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)

SMBH Université Paris 13

74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny, France

Tel: +33 1 48 38 89 63

Fax: +33 1 48 38 89 31

E-mail: [m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr](mailto:m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr)

**Abbreviations:**

ADII: Alternate Dietary Inflammatory Index

BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

CESD: Center for Epidemiologic Studies Depression scale

CI: Confidence interval

HR: Hazard ratios

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

### **Abstract**

**Background:** Low-grade chronic inflammation has been suggested to play a substantial role in the etiology of depression; however, studies on the prospective association between the inflammatory potential of the diet and depression are limited.

**Objective:** The purpose of this study was to investigate the association between the inflammatory potential of the diet (measured by using the Alternate Dietary Inflammatory Index, ADII) and incident depressive symptoms.

**Design:** The study sample consisted of 26,730 participants (aged  $\geq 18$  years) from the NutriNet-Santé study, initially free of depressive symptoms. Baseline ADII was computed using repeated 24-hour dietary records collected during the first two years of the follow-up. Incident cases of depressive symptoms were defined by a Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D) score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women at least once during follow-up. Hazard Ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using multivariable Cox proportional hazards models.

**Results:** A total of 2,221 incident cases of depressive symptoms were identified over a mean follow-up of 5.4 years. After accounting for a wide range of potential confounders, the highest quartile of the ADII was associated with a 15% (95% CI 2%; 31%) increase in the risk of depressive symptoms compared with the lowest quartile. In analyses stratified according to overweight status, the associations were significant only among participants with a BMI  $\geq 25$  (HR=1.29, 95% CI 1.04; 1.60).

**Conclusions:** Overall, a proinflammatory diet was associated with a higher risk of incident depressive symptoms, especially among overweight or obese participants. These findings contribute to the increasing scientific evidence showing a detrimental role of the proinflammatory diet and excess weight for depression.

**Keywords:** Mental health; Depression; Diet, Inflammation

## INTRODUCTION

Depression is a common mental health disorder that affects more than 300 million people of all ages, and a leading cause of disability worldwide (1). The burden of this difficult-to-treat disorder continues to increase, with impacts on quality of life, overall health, the risk of premature death and economic costs (2).

It is increasingly acknowledged that chronic inflammation may play an important role in the multifactorial etiology of depression (3;4). Investigating potential modifiable causes of chronic inflammation may thus help identify promising targets for prevention of depression. Diet is a major source of bioactive components with pro- or anti-inflammatory properties, and is known to influence chronic systemic inflammation (5-7). Generally, “healthy diets” characterized by a high consumption of plant foods, whole grains, olive oil and fish have been associated with both lower risk of depression (8;9) and lower levels of systemic inflammation. On the opposite, “unhealthy diets” characterized by high consumption of sweet and high-fat products, refined grains, red and processed meat have been associated with both higher risk of depression (9) and higher levels of systemic inflammation.

Several cross-sectional (10-12) and prospective studies (13-17) have investigated the association between the dietary inflammatory index (DII) or energy-adjusted DII developed by the University of South Carolina's Cancer Prevention and Control Program (18) and depression-related outcomes. These studies reported an increased risk of depression or depressive symptoms among those who had a more proinflammatory diet (10-17), with some studies showing an association only in some subgroups of the population (13;15). Two other longitudinal studies used reduced-rank regression (RRR) to identify inflammatory dietary patterns associated with inflammatory markers (19;20), and only one has shown that dietary patterns linked to inflammatory markers were associated with a higher risk of depression (19). In addition, among the existing prospective studies, one was performed on a relatively small sample of older people (20), two others were restricted to women (16;19), and one investigated the association with recurrent depressive symptoms rather than the association with incident depressive symptoms (13). Thus, further prospective studies are needed.

Recently, an alternative index, the alternate dietary inflammatory index (ADII, using a similar methodology as the DII) was developed to measure the inflammatory potential of the overall diet (21). In the present study, we computed this index and investigated its prospective

association with the risk of incident depressive symptoms using data from a large French prospective cohort of adults with repeated assessment of depressive symptoms.

## **METHODS**

### **Study population**

Our analyses are based on the NutriNet-Santé study, a web-based observational cohort launched in France in 2009, which aims to investigate the relationship between nutrition and health, as well as the determinants of dietary behaviors and nutritional status. The design and methodology of the study have been described in detail elsewhere (22). In brief, participants are adult volunteers (aged  $\geq 18$  years) with internet access, recruited from the general population by a vast multimedia campaign. Upon enrollment and each year thereafter, participants are invited to complete a set of self-administered web-based questionnaires assessing sociodemographic factors, economic conditions, physical activity, dietary intake, anthropometrics and health status (23-27). The NutriNet-Santé study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL no. 908450 and no. 909216). Electronic informed consent was obtained from all participants. The NutriNet-Santé study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **Data collection**

#### *Depressive symptoms*

Depressive symptoms were measured using the French version of the validated self-administered Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (28;29) proposed to all participants included in the NutriNet-Santé study every two years following inclusion (maximum of 3 completed questionnaires) as previously described (30). Briefly, the CES-D is a 20-item questionnaire designed to evaluate the frequency of depressive symptoms during the preceding week, using a frequency four-point scale (ranging from 0 to 3). All the items are summed to yield a total score between 0 and 60 points, with a higher score denoting more depressive symptoms. The sex-specific cut-off value validated for French populations (CES-D  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women) was used to define the presence of depressive symptoms (29). Incident cases of depressive symptoms were defined as participants who were free of



depressive symptoms at the first CES-D assessment and who had depressive symptoms at least once during follow-up.

### ***Dietary data and the inflammatory potential of the diet***

At enrollment and twice a year thereafter, all participants included in the NutriNet-Santé cohort were invited to complete three non-consecutive 24-hour dietary records, randomly assigned over a 2-week period (two weekdays and one weekend day). All foods and beverages consumed at each eating occasion were reported via a validated web-based 24-hour dietary record, a tool designed for self-administration (25;31;32). The consumed portions were estimated using validated photographs of portion sizes (33), household measures or by indicating the exact quantity (grams) or volume (milliliters). In this study, we used dietary data from the first two years of follow-up (corresponding to the time window between inclusion in the cohort and the 1st CES-D assessment). Daily mean food intake refers to average consumptions based on all available 24-hour dietary records during this period, weighted according to the type of day (weekdays or weekend). Energy and nutrient intakes were estimated using the NutriNet-Santé composition table (34). The polyphenols intake was estimated using the Phenol-Explorer database (35). Dietary underreporters were identified using the method proposed by Black (36), comparing energy intake to the basal metabolic rate (37) and taking into account the declared physical activity level and were then excluded from the analyses.

The “inflammatory potential” of the diet was determined using the ADII (21), an alternative version of the original DII (18), based on the DII developed by Cavicchia et al. (38) and following the methodology laid down by van Woudenberg et al. (39). Differences between the ADII and the original DII include the type and number of items in the score, as well as the way energy is taken into account. The computation of the ADII was described in Figure 1. Briefly, the ADII included 34 food items (total carbohydrate, protein, cholesterol, saturated fatty acids, cobalamin, and iron considered as proinflammatory factors; and alcohol, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, omega-3 and omega-6 fatty acids, vitamin A, beta carotene, thiamin, riboflavin, niacin, pyridoxine, folic acid, vitamin C, vitamin D, vitamin E, magnesium, fiber, anthocyanidins, flavan-3-ol, flavonols, flavanones, flavones, isoflavones, garlic, ginger, pepper, onion, and tea considered as anti-inflammatory factors), which were standardised (mean=0, standard deviation=1) after adjustment for energy intake (using the residual method) (40) to reduce the variation in dietary intake resulting from differences in physical activity,

body size and metabolic efficiency (41). Each item was then multiplied by a published coefficient (18), and all were summed to create the ADII score. Higher ADII values reflect a more proinflammatory diet.

### ***Baseline covariates***

At enrollment, a self-administered sociodemographic questionnaire provided information on sex, date of birth, marital status (living alone, cohabiting, separated/divorced/widowed), educational level (less than high school diploma, high school diploma, university level), occupational categories (never-employed/other activity, self-employed, employee, intermediate profession and managerial staff), residential area (rural or urban), smoking status (never, former and current smoker) and monthly household income (<1200, 1200–1800, 1800–2700, >2700 euros and a category of participants who refused to disclose their income).

Monthly household income was estimated per consumption unit according to a weighting system where one consumption unit (CU) is attributed for the first adult in the household, 0.5 CU for other persons aged 14 or older, and 0.3 CU for children under 14 (42).

Weight and height data were collected and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). Participants were classified as underweight or normal weight (BMI<25), overweight ( $25 \leq \text{BMI} < 30$ ) or obese ( $\text{BMI} \geq 30$ ) (43). Physical activity was assessed using a short form of the French version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (26) and classified as low physical activity (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), moderate physical activity ( $\geq 30$  and <60 minutes) or high physical activity ( $\geq 60$  minutes), according to the French guidelines for physical activity (44). Prevalent and incident cases of cancer and cardiovascular diseases were self-reported during follow-up and validated by a medical committee. Type 2 diabetes was also self-reported, and then crossed with the reported use of treatments for validating the health event.

In this study, some covariates had missing values (n=7 for marital status, n=72 for occupational categories, n=317 for residential area, n=195 for educational level and n=435 for physical activity); however, the proportion of missing values was <5% for all variables. We thus handled missing data using the Hot Deck method, which consists of replacing the missing value with that of respondents with the same characteristics (45).

## **Statistical analysis**

### ***Selection of the study sample***

The selection process for our study sample is presented in Figure 2. Among the 35,782 eligible participants for inclusion in the present study (participants with at least 2 completed CES-D questionnaires during follow-up and without depressive symptoms at the first CES-D measurement to ensure a prospective design), we included only participants who had valid dietary data for the computation of the ADII. Finally, our study sample included 26,730 men and women.

### ***Characteristics of the Participants***

Participants included in this study were compared with excluded eligible participants (those without valid dietary data, N=9052) using chi-square tests or t-tests as appropriated. Baseline characteristics and nutritional factors were presented as means  $\pm$  standard deviations (SD) or numbers (percentages), and were compared according to the quartiles of the ADII using linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method (40).

### ***Statistical Models***

Cox proportional hazards regression models for interval censored data were used to calculate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between the ADII (modelled as quartiles and as a continuous variable) and incident depressive symptoms. Age was used as the primary time scale variable, with entry time defined as the age at the first CES-D measurement (46). For non-cases, exit time was defined as the age at last completed CES-D questionnaire, while for cases, it was defined as the average of the age between the first occurrence of depressive symptoms and the age at the previous measurement (47).

The first model was adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, monthly household income, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month. The second model was additionally adjusted for alcohol intake, smoking status, physical activity and BMI (continuous variable). A final model (model 3) was additionally adjusted for cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events during follow-up. Linear trend tests across the quartiles of the ADII were estimated by modelling the quartiles of the ADII as ordinal variables.

Given the previous findings observed in the SU.VI.MAX cohort (15) we tested an interaction of BMI and lifestyle factors (smoking status and physical activity) with the ADII and performed stratified analyses.

### *Sensitivity analyses*

To test the robustness of our findings, set of sensitivity analyses was conducted. First, we investigated the association between a modified version of the ADII without the alcohol and incident depressive symptoms. Second, we investigated the association between the ADII and incident depressive symptoms among participants who did not report treatment with antidepressants during follow-up, as the use of antidepressants could conceal the presence of depressive symptoms. Finally, we defined the presence of depressive symptoms in both men and women by using an alternative cut-off value of 19 proposed for the French population (48). All statistical analyses were conducted using SAS (version 9.4; SAS institute Inc., Cary, NC, USA) with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **RESULTS**

### **Sample characteristics**

This study included 20,380 women and 6,350 men aged  $45.5 \pm 13.9$  and  $53.0 \pm 13.5$  years respectively at baseline. The mean ADII was  $0.06 \pm 4.66$  for men and  $-0.02 \pm 4.13$  for women. Compared to excluded participants (n=9,052) from the eligible population, those who were included were more likely to be men, cohabiting, managerial staff and never smokers. They were also more likely to have a higher level of education, a BMI value in the normal-weight range, a household income per unit consumption  $\geq 1,800$  euros and less likely to have a chronic disease (Supplemental Table 1).

During follow-up (mean follow-up= $5.4$  years  $\pm 1.1$ ), we identified 2,221 incident cases of depressive symptoms. Participants' baseline characteristics according to the quartiles of the ADII are presented in Table 1. Participants in the highest quartile of ADII (reflecting a more proinflammatory diet) compared to those in the lowest quartile (reflecting a more anti-inflammatory diet) were younger, less physically active, more likely to be men and cohabiting or living alone. They were also more likely to have a household income per unit consumption  $< 1,800$  or not having provided their income, and less likely to have a BMI value in the normal weight range and a chronic disease. In addition, participants with a higher ADII showed a lower energy intake from carbohydrates and proteins, lower intakes of polyunsaturated fatty

acids, fiber, and most micronutrients, but a higher energy intake from lipids and a higher intake of saturated fatty acids (Table 2).

#### Association between the ADII and incident depressive symptoms

Associations between the ADII and incident depressive symptoms are presented in Table 3. In the first model, the highest quartile of the ADII was associated with a 19% (95% CI 5%; 35%,  $p$  for linear trend=0.003) increase in the risk of depressive symptoms compared with the lowest quartile. After accounting for BMI and lifestyle factors (alcohol intake, smoking status and physical activity) the association was attenuated but remained significant (HR=1.15, 95% CI 1.02; 1.31,  $p$  for linear trend=0.01). A similar association was observed when additional adjustment for health conditions was performed.

A quantitative interaction between BMI (<25 vs  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) and ADII on the risk of depressive symptoms was detected. In the stratified analyses according to BMI ( $P$ -value for the interaction term=0.15), the highest quartiles of the ADII were associated with a higher risk of depressive symptoms only among participants with a BMI  $\geq$  25 (Table 4). In the fully adjusted model, the highest quartile of the ADII score was associated with a 29% (95% CI 4%; 60%,  $p=0.02$ ) increase in the risk of depressive symptoms in these participants.

#### Sensitivity analyses

Sensitivity analyses using the ADII without alcohol rather than the ADII led to similar results (Table 3). In addition, similar associations were observed 1) in analyses including only participants who were not treated with antidepressants during follow-up (Supplemental Table 2) and 2) after applying a cut-off value of 19 to define depressive symptoms in both men and women (Supplemental Table 3).

## DISCUSSION

In this large French prospective study, we observed that participants in the highest quartile of the ADII (reflecting a more proinflammatory diet) at baseline had a higher risk of depressive symptoms over a mean follow-up of 5.4 years compared with participants in the lowest quartile (reflecting a more anti-inflammatory diet).

These findings are consistent with the few previous prospective studies that have evaluated the association between DII and depression or depressive symptoms (13-17). Among previous studies, one showed significant associations only among women (13) (ref) and another only

among specific subgroups of the population (men, smokers and less physically active participants) (15).

The findings of the present study are also consistent with those of the study by Lucas et al., in which RRR was used to identify inflammatory dietary patterns associated with inflammatory markers in the Nurses' Health Study (19).

In contrast, inflammatory dietary patterns at baseline measured using the RRR were not associated with a higher risk of depression in an Italian cohort study of older adults (20). In that study, two inflammatory dietary patterns correlated with inflammatory biomarkers that are presumed to be associated with a higher risk of depression were identified. The first inflammatory dietary pattern (positively and highly correlated to Tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein and negatively correlated to interleukin-6) was not significantly associated with the risk of depression, while the second inflammatory dietary pattern (positively and highly correlated to interleukin-18 and to a lower extent to interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist and CRP) was negatively associated with the risk of depression. The authors hypothesized that the low heterogeneity of dietary intake in this population of older adults, as well as the influence of moderate alcohol consumption (considered as anti-inflammatory factor and associated with fewer depressive symptoms in some studies) that was characteristic of inflammatory dietary pattern II may explain these findings.

As a proinflammatory diet also reflects a lower overall nutritional quality of diet, our findings are consistent with previous studies showing a detrimental role of "unhealthy" or Western diets which have been associated with elevated levels of different pro-inflammatory markers (8;9). The observed associations between the ADII and depressive symptoms could thus be attributed to the low nutritional quality of "unhealthy" diets. In our study, a higher ADII was associated with higher intakes of cholesterol and saturated fatty acids, but lower intakes of polyunsaturated fatty acids, dietary fiber, vitamins and antioxidants. These nutritional profiles were previously associated with oxidative stress and inflammation, and contribute to depression (49;50). Another mechanistic hypothesis relies on the gut microbiota which has been suggested to be involved in the link between "unhealthy" diets and neuropsychiatric disorders, including depression (51).

In this study, the association between the ADII and the risk of depressive symptoms was partially attenuated after accounting for BMI and lifestyle factors. In addition, in the stratified

analyses according to BMI, significant associations were observed only among participants with a BMI  $\geq 25$ . As obesity is characterized by a proinflammatory condition in which the alteration of immune cells (in terms of types and numbers) contributes to increase the level of production of proinflammatory cytokines (52), these findings suggest a cumulative inflammatory effect of overweight and proinflammatory diet. They may also suggest that those with a BMI  $\geq 25$  are more vulnerable to the detrimental effect of an inflammatory diet. This shared vulnerability may account for both overweight at baseline and depressive symptoms during the follow-up. Indeed, low-grade inflammation may partially explain the frequent comorbidity between these two conditions (53).

This study has some potential limitations that should be noted. First, given the observational nature of our study, we cannot entirely exclude reverse causality. Second, participants were volunteers in a nutritional cohort and thus more interested in nutritional issues and healthy lifestyles than the general population, which limits the generalizability of the results. Third, a large proportion of participants was excluded in this study, as questionnaire completion was not mandatory, which could include an additional potential bias in the risk estimates. More specifically, excluding participants with depressive symptoms at baseline might have resulted in excluding those most vulnerable to depression, leading to an underestimation of the association between ADII and subsequent depression. Finally, although we have considered a wide range of confounders in our statistical models, unmeasured factors related to both diet and depression within this cohort might have led to potential residual confounding.

This study also exhibits a number of important methodologic strengths, including its large sample of participants without depression at the beginning, the prospective design, the repeated data assessment of depressive symptoms using a validated tool and the quality of the dietary data based on repeated and validated 24-hour dietary records and reflecting the usual diet of the participants.

In conclusion, this study indicates that a more proinflammatory diet may be associated with a higher risk of incident depressive symptoms, especially among participants with overweight or obesity. Hence, maintaining a BMI in the normal-weight range combined with avoiding a proinflammatory diet could be interesting targets for prevention strategies aimed at preventing depression and depressive symptomatology.

## **Acknowledgments**

We thank all the scientists, dietitians, technicians and assistants for their technical contribution to the NutriNet-Santé study. We especially thank Younes Esseddik, Thi Duong Van, Mac Rakotondrazafy, Régis Gatibelza and Paul Flanzy (computer scientists); and Nathalie Arnault, Véronique Gourlet, Dr. Fabien Szabo, Julien Allegre and Laurent Bourhis (data-manager/biostatisticians). We also thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

Conflict of interest: Cédric Lemogne has received honoraria for board membership from Lundbeck and for speaking at invited symposia from Janssen, Lundbeck, and Otsuka Pharmaceuticals, outside the submitted work. None of the other authors declare any conflicts of interest.

Author's contributions: MT, SH, PG, CJ and EK-G were responsible for the development of the design and protocol of the study; MA performed the statistical analysis and wrote the paper; EK-G provided methodological guidance; MA, CL, MT, SH, PG, KEA and EK-G were involved in interpreting the results and editing the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Sources of support: The NutriNet-Santé Study is supported by the French Ministry of Health (DGS), the French Public Health Agency, the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the Medical Research Foundation (FRM), the French National Institute for Agricultural Research (INRA), the National Conservatory for Arts and Crafts (CNAM), the National Institute for Prevention and Health Education (INPES) and the Paris 13 University. MA was supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale Galilée, Paris 13 University, Sorbonne Paris Cité.



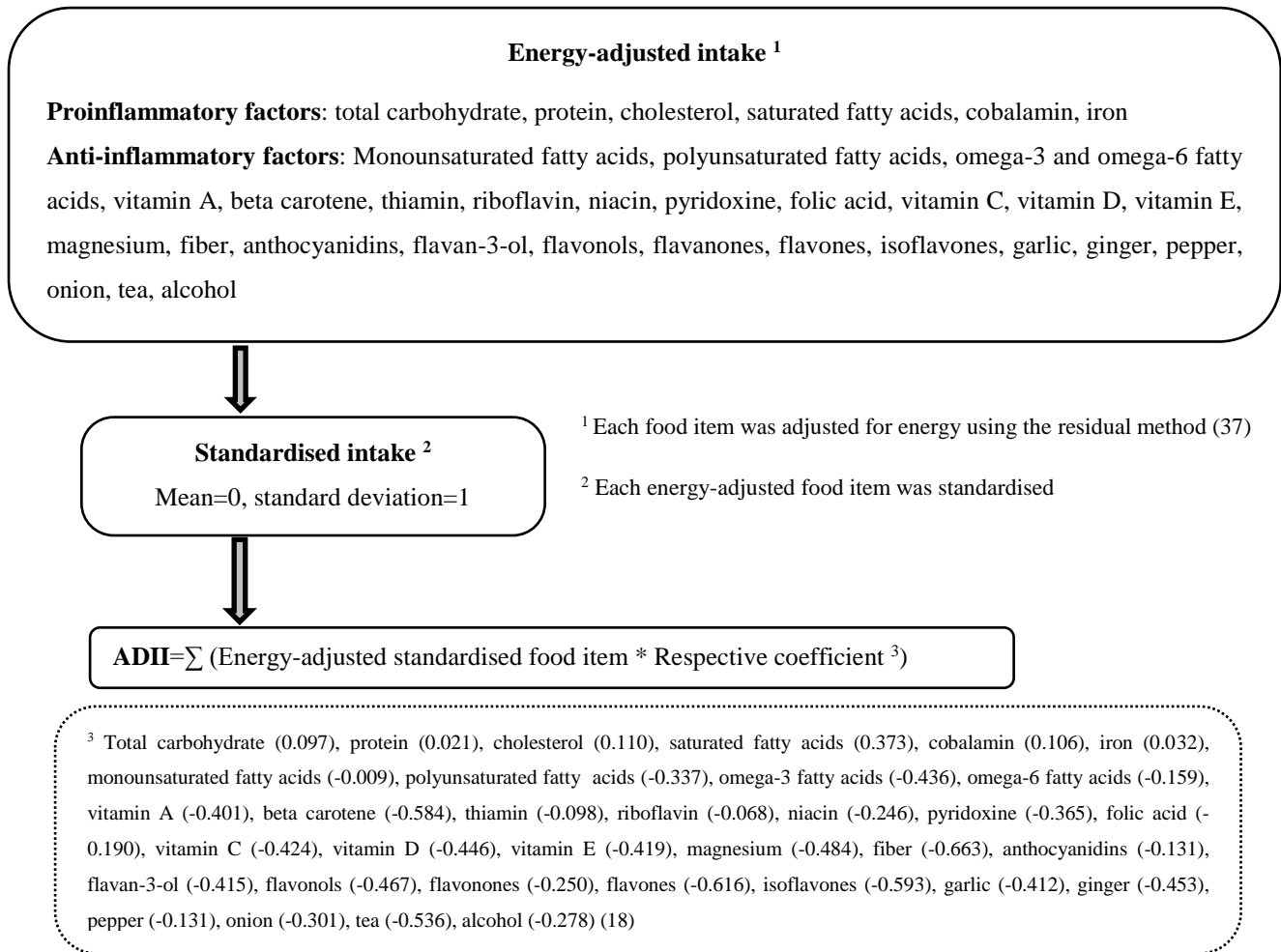
## Reference List

1. WHO. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: WHO; 2013.
2. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet*. 1999;354:1369-75.
3. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013;148:12-27.
4. Ekmekcioglu C. Are proinflammatory cytokines involved in an increased risk for depression by unhealthy diets? *Med Hypotheses*. 2012;78:337-40.
5. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2013;39:99-110.
6. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71:511-27.
7. Defago MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein AL. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:907-13.
8. Molendijk M, Molero P, Ortuno Sanchez-Pedreno F, Van der Does W, Angel Martinez-Gonzalez M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2018;226:346-354. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022. Epub; 2017 Sep 23.:346-54.
9. Li Y, Lv MR, Wei YJ et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;253:373-82.
10. Bergmans RS, Malecki KM. The association of dietary inflammatory potential with depression and mental well-being among U.S. adults. *Prev Med*. 2017;99:313-319. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.016.:313-9.
11. Wirth MD, Shivappa N, Burch JB, Hurley TG, Hebert JR. The Dietary Inflammatory Index, Shift Work, and Depression: Results From NHANES. *Health Psychol*. 2017;10.
12. Phillips CM, Shivappa N, Hebert JR, Perry IJ. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. *Clin Nutr*. 2017;10.
13. Akbaraly T, Kerlau C, Wyart M et al. Dietary inflammatory index and recurrence of depressive symptoms: Results from the Whitehall II Study. *Clin Psychol Sci*. 2016;4:1125-34.
14. Sanchez-Villegas A, Ruiz-Canela M, Fuente-Arrillaga C et al. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr*. 2015;114:1471-9.
15. Adjibade M, Andreeva VA, Lemogne C et al. The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *J Nutr*. 2017;147:879-87.
16. Shivappa N, Schoenaker DA, Hebert JR, Mishra GD. Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Br J Nutr*. 2016;116:1077-86.

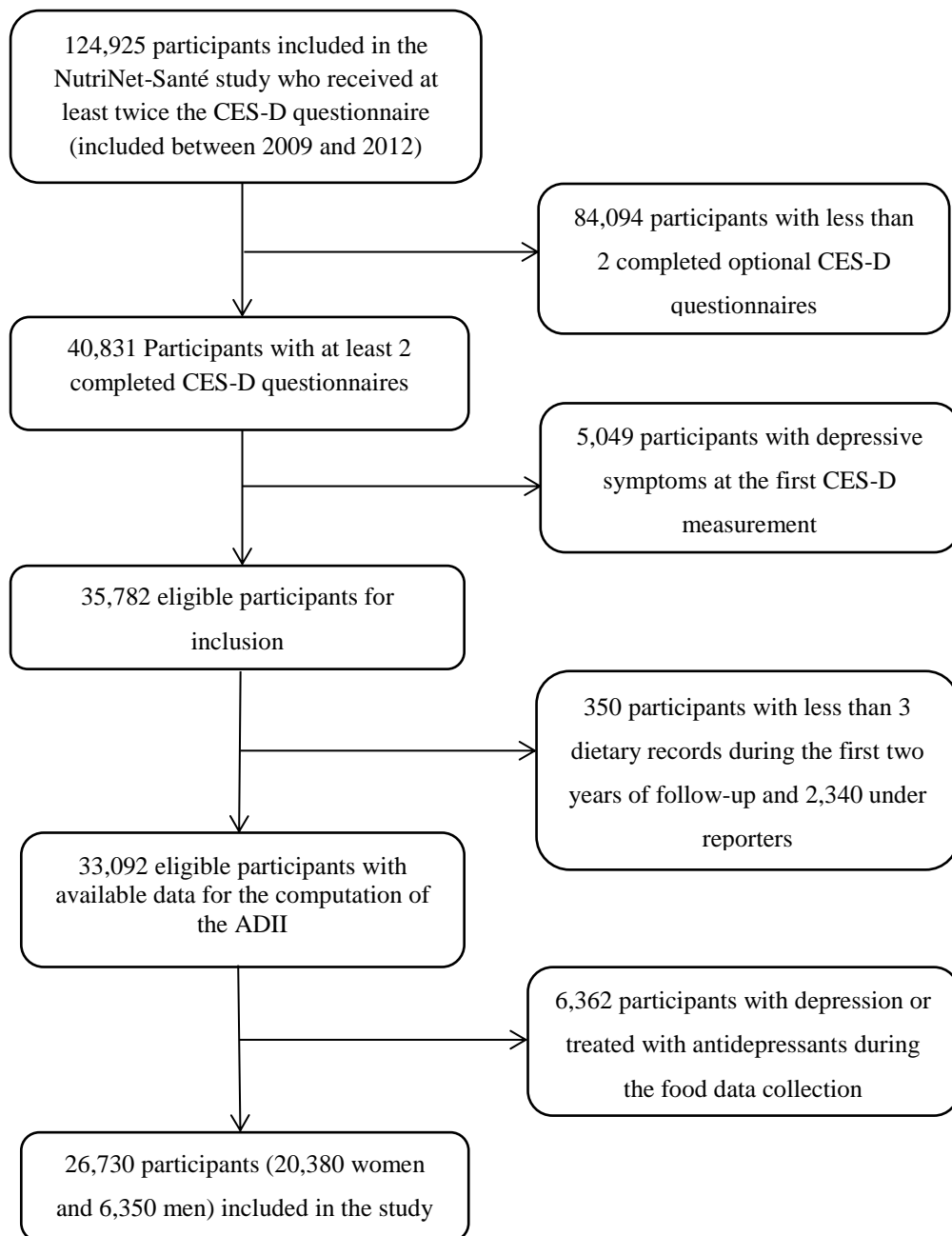
17. Shivappa N, Hebert JR, Veronese N et al. The relationship between the dietary inflammatory index (DII((R))) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *J Affect Disord.* 2018;235:39-44. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.014.:39-44.
18. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17:1689-96.
19. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB et al. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun.* 2014;36:46-53.
20. Vermeulen E, Brouwer IA, Stronks K et al. Inflammatory dietary patterns and depressive symptoms in Italian older adults. *Brain Behav Immun.* 2018;67:290-298. doi: 10.1016/j.bbi.2017.09.005. Epub; %2017 Sep 10.:290-8.
21. Julia C, Assmann KE, Shivappa N et al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein status measured 12 years later: findings from the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr.* 2017;117:306-14.
22. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S et al. The Nutrinet-Sante 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.
23. Lassale C, Peneau S, Touvier M et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J Med Internet Res.* 2013;15:e152.
24. Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:287-96.
25. Lassale C, Castetbon K, Laporte F et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr.* 2015;113:953-62.
26. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1381-95.
27. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health.* 2011;56:407-17.
28. Radloff L.S. The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement.* 1977;1:385-401.
29. Führer R, Rouillon F. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatrie et Psychologie.* 1989;4:163-6.
30. Adjibade M, Lemogne C, Julia C et al. Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Sante cohort. *Br J Nutr.* 2018;1-11.
31. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr.* 2011;105:1055-64.

32. Lassale C, Castetbon K, Laporte F et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116:427-38.
33. Le Moullec N, Deheeger M., Preziosi P, et al. Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX [Validation of the photo manual used for the dietary assessment of the SU.VI.MAX study]. *Cah Nutr Diet*. 1996;31:158-64.
34. Etude NutriNet-Santé. Table de Composition des Aliments de l'étude NutriNet-Santé [NutriNet-Santé Study Food Composition Database]. Economica: Paris,France; 2013.
35. Adriouch S, Kesse-Guyot E, Feuillet T et al. Total and specific dietary polyphenol intakes and 6-year anthropometric changes in a middle-aged general population cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42:310-7.
36. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1119-30.
37. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.:5-41.
38. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139:2365-72.
39. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulou D, Kuijsten A et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1533-42.
40. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986;124:17-27.
41. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1220S-8S.
42. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Définition des Unités de Consommation [Consumption Units definition]. Available online: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1802> (accessed on 3-4-2017).
43. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
44. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1031-41.
45. Andridge RR, Little RJ. The Use of Sample Weights in Hot Deck Imputation. *J Off Stat*. 2009;25:21-36.
46. Thiebaut AC, Benichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23:3803-20.
47. Finkelstein DM. A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics*. 1986;42:845-54.

48. Morin AJ, Moullec G, Maiano C, Layet L, Just JL, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011;59:327-40.
49. Du J, Zhu M, Bao H et al. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:2560-78.
50. Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee HJ, Choi HJ, Yang SJ. Nutritional Factors Affecting Mental Health. *Clin Nutr Res*. 2016;5:143-52.
51. Singh RK, Chang HW, Yan D et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15:73-1175.
52. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*. 2017;315:18-26.
53. Delgado I, Huet L, Dexpert S et al. Depressive symptoms in obesity: Relative contribution of low-grade inflammation and metabolic health. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;91:55-61. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.02.030. Epub; %2018 Mar 6.:55-61.



**Figure 1** Steps in creating the Alternate Dietary Inflammatory Index (ADII)



**Figure 2** Flow chart of participant selection

*CES-D* Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

**Table 1** Baseline characteristics of 26,730 participants according to the quartiles of the ADII, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

Baseline characteristics	Quartile 1 Anti-inflammatory diet	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4 Proinflammatory diet	P-trend <sup>2</sup>
<b>ADII, range</b>	-48.0; -2.19	-2.19; 0.57	0.57; 2.89	2.89; 15.12	
<b>n</b>	6,682	6,683	6,683	6,682	
<b>Age, y</b>	52.3 ± 12.3	49.4 ± 13.3	46.4 ± 14.2	40.9 ± 14.2	<0.0001
<b>Sex, n (%)</b>					0.0004
Male	1,598 (23.9)	1,437 (21.5)	1,579 (23.6)	1,736 (26.0)	
Female	5,084 (76.1)	5,246 (78.5)	5,104 (76.4)	4,696 (74.0)	
<b>Marital status, n (%)</b>					<0.0001
Living alone	836 (12.5)	773 (11.6)	857 (12.8)	1,182 (17.7)	
Cohabiting	4,881 (73.1)	5,160 (77.2)	5,243 (78.5)	5,040 (75.4)	
Separated/Divorced/Widowed	965 (14.4)	750 (11.2)	583 (8.7)	460 (6.9)	
<b>Educational level, n (%)</b>					0.06
< High school diploma	1,283 (19.2)	1,315 (19.7)	1,330 (19.9)	1,261 (18.9)	
High school diploma	970 (14.5)	986 (14.7)	991 (14.8)	1,182 (17.7)	
University level	4,429 (66.3)	4,382 (65.6)	4,362 (65.3)	4,239 (63.4)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>					<0.0001
Never-employed/other activity	117 (1.8)	126 (1.9)	204 (3.0)	400 (6.0)	
Self employed	335 (5.0)	307 (4.6)	333 (5.0)	376 (5.6)	
Employee	1,329 (19.9)	1,516 (22.7)	1,644 (24.6)	2,014 (30.1)	
Intermediate profession	2,005 (30.0)	2,019 (30.2)	1,978 (29.6)	1,811 (27.1)	
Managerial staff	2,896 (43.3)	2,715 (40.6)	2,524 (37.8)	2,081 (31.2)	
<b>Household income, n (%)</b>					<0.0001
Not answered	651 (9.7)	613 (9.2)	639 (9.6)	746 (11.1)	
< 1200 euros	559 (8.4)	711 (10.6)	802 (12.0)	1,170 (17.5)	
1200-1800 euros	1,287 (19.2)	1,460 (21.9)	1,604 (24.0)	1,835 (27.5)	
1800-2700 euros	1,762 (26.4)	1,751 (26.2)	1,737 (26.0)	1,574 (23.6)	
≥ 2700 euros	2,423 (36.3)	2,148 (32.1)	1,901 (28.4)	1,357 (20.3)	
<b>Residential area, n (%)</b>					<0.0001
Rural	1,329 (19.9)	1,466 (21.9)	1,491 (22.3)	1,607 (24.0)	
Urban	5,353 (80.1)	5,217 (78.1)	5,192 (77.7)	5,075 (76.0)	
<b>Smoking status, n (%)</b>					<0.0001
Former smoker	2,842 (42.5)	2,572 (38.5)	2,379 (35.6)	1,937 (29.0)	
Current smoker	560 (8.4)	721 (10.8)	846 (12.7)	1,079 (16.1)	
Never-smoker	3,280 (49.1)	3,390 (50.7)	3,458 (51.7)	3,666 (54.9)	
<b>Physical activity, n (%)</b>					<0.0001
Low	1,064 (15.9)	1,501 (22.5)	1,716 (25.7)	2,100 (31.4)	
Moderate	1,485 (22.2)	1,619 (24.2)	1,646 (24.6)	1,614 (24.2)	
High	4,133 (61.9)	3,563 (53.3)	3,321 (49.7)	2,968 (44.4)	
<b>Body mass index, n (%)</b>					0.01
Underweight	317 (4.7)	223 (3.3)	263 (3.9)	389 (5.8)	
Normal weight	4,593 (68.8)	4,405 (65.9)	4,367 (65.3)	4,351 (65.1)	
Overweight	1,355 (20.3)	1,563 (23.4)	1,535 (23.0)	1,408 (21.1)	
Obesity	417 (6.2)	492 (7.4)	518 (7.8)	534 (8.0)	
<b>Chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	3,078 (46.2)	2,917 (43.7)	2,631 (39.4)	2,105 (31.5)	<0.0001
<b>Baseline CES-D, mean score</b>	7.68 ± 5.37	8.09 ± 5.49	8.32 ± 5.42	8.75 ± 5.49	<0.0001

ADII Alternate Dietary Inflammatory Index; CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, and cardiovascular diseases

**Table 2** Baseline nutritional factors of 26,730 participants according to the quartiles of the ADII, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

Nutritional factors	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend <sup>2</sup>
ADII, range	-48.0; -2.19	-2.19; 0.57	0.57; 2.89	2.89; 15.12	
n	6,682	6,683	6,683	6,682	
Alcohol intake, g/d	8.1 ± 10.7	8.7 ± 10.8	9.2 ± 11.9	8.4 ± 12.0	0.01
Tea, g/d	386 ± 376	221 ± 241	141 ± 183	67.6 ± 118	<0.0001
Garlic, mg/d	816 ± 1695	337 ± 798	211 ± 581	111 ± 365	<0.0001
Ginger, mg/d	99 ± 768	19 ± 120	11 ± 68	5 ± 41	<0.0001
Pepper, mg/d	182 ± 417	119 ± 251	92 ± 208	68 ± 169	<0.0001
Onion, g/d	4.9 ± 8.9	2.5 ± 5.0	1.8 ± 4.0	1.1 ± 2.8	<0.0001
Total energy intake, Kcal/d	1919 ± 451	1860 ± 431	1874 ± 439	1945 ± 469	0.0001
Energy intake without alcohol, Kcal/d	1862 ± 433	1800 ± 411	1809 ± 418	1886 ± 445	0.001
Carbohydrates, % energy <sup>3</sup>	43.5 ± 6.6	43.2 ± 5.8	43.2 ± 5.7	42.8 ± 5.4	<0.0001
Protein, % energy <sup>3</sup>	18.3 ± 3.9	18.1 ± 3.5	17.7 ± 3.2	17.0 ± 3.0	<0.0001
Lipids, % energy <sup>3</sup>	37.8 ± 6.2	38.3 ± 5.4	38.8 ± 5.2	40.0 ± 4.9	<0.0001
Cholesterol, mg/d <sup>4</sup>	289 ± 102	315 ± 89.6	320 ± 85.9	334 ± 88.4	<0.0001
Saturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	28.5 ± 6.6	32.1 ± 5.4	34.1 ± 5.4	36.8 ± 5.7	<0.0001
Monounsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	30.8 ± 7.4	30.3 ± 5.6	30.3 ± 5.3	30.3 ± 5.0	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	13.4 ± 4.8	11.5 ± 2.9	10.8 ± 2.5	10.0 ± 2.4	<0.0001
Omega-3 fatty acids, g/d <sup>4</sup>	1.9 ± 0.8	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.4	1.0 ± 0.3	<0.0001
Omega-6 fatty acids, g/d <sup>4</sup>	10.9 ± 4.4	9.4 ± 2.7	8.9 ± 2.4	8.3 ± 2.3	<0.0001
Iron, mg/d <sup>4</sup>	16.2 ± 3.7	14.0 ± 2.8	12.9 ± 2.7	11.5 ± 2.6	<0.0001
Beta-carotene, µg/d <sup>4</sup>	5056 ± 2634	3807 ± 1542	3148 ± 1257	2312 ± 1093	<0.0001
Vitamin A, µg/d <sup>4</sup>	553 ± 733	523 ± 519	490 ± 378	480 ± 273	<0.0001
Thiamine, mg/d <sup>4</sup>	1.4 ± 0.8	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3	<0.0001
Riboflavin, mg/d <sup>4</sup>	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3	<0.0001
Niacin, mg/d <sup>4</sup>	21.3 ± 5.7	19.4 ± 4.4	18.1 ± 4.0	16.2 ± 3.7	<0.0001
Pyridoxine, mg/d <sup>4</sup>	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.4 ± 0.3	<0.0001
Folic acid, µg /d <sup>4</sup>	416 ± 92.4	350 ± 59.5	309 ± 50.6	259 ± 47.6	<0.0001
Cobalamin, µg /d <sup>4</sup>	6.4 ± 5.1	5.6 ± 3.9	5.1 ± 3.2	4.5 ± 2.5	<0.0001
Vitamin C, mg/d <sup>4</sup>	152 ± 87.8	128 ± 50.4	111 ± 42.7	85.7 ± 37.5	<0.0001
Vitamin D, µg/d <sup>4</sup>	3.4 ± 2.2	2.8 ± 1.5	2.5 ± 1.2	2.2 ± 1.0	<0.0001
Vitamin E, mg/d <sup>4</sup>	14.0 ± 3.9	12.0 ± 2.8	11.0 ± 2.5	9.8 ± 2.4	<0.0001
Magnesium, mg/d <sup>4</sup>	417 ± 96.3	353 ± 64.4	319 ± 57.1	278 ± 51.5	<0.0001
Anthocyanidins, mg/d <sup>4</sup>	82.3 ± 49.2	61.4 ± 36.7	51.3 ± 33.5	38.0 ± 28.4	<0.0001
Flavan-3-ol, mg/d <sup>4</sup>	229 ± 194	139 ± 123	95.0 ± 93.4	54.9 ± 61.0	<0.0001
Flavonols, mg/d <sup>4</sup>	105 ± 47.3	74.4 ± 31.8	58.6 ± 26.3	40.7 ± 21.0	<0.0001
Flavanones, mg/d <sup>4</sup>	32.0 ± 32.8	32.7 ± 32.6	30.7 ± 31.6	26.0 ± 29.3	<0.0001
Flavones, mg/d <sup>4</sup>	28.6 ± 17.1	28.1 ± 12.7	26.6 ± 10.7	23.7 ± 9.2	<0.0001
Isoflavones, µg/d <sup>4</sup>	27.4 ± 60.4	6.8 ± 22.0	2.6 ± 10.8	1.1 ± 6.4	<0.0001
Fiber (g/d) <sup>4</sup>	25.5 ± 5.9	21.0 ± 3.7	18.6 ± 3.3	15.4 ± 3.1	<0.0001

ADII Alternate Dietary Inflammatory Index

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast

<sup>3</sup> Values are percentages of total daily energy intake without alcohol

<sup>4</sup> Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method



**Table 3** Association between the ADII and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	<b>Quartile 1</b>	<b>Quartile 2</b>	<b>Quartile 3</b>	<b>Quartile 4</b>	<b>P-trend</b>	<b>Continuous <sup>2</sup></b>	<b>P <sup>3</sup></b>
<b>ADII, range</b>	-48.0; -2.19	-2.19; 0.57	0.57; 2.89	2.89; 15.12			
n	6,682	6,683	6,683	6,682		26,730	
Number of cases	480	497	549	695		2,221	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.99 (0.87; 1.12)	1.03 (0.91; 1.17)	1.19 (1.05; 1.35)	0.003	1.06 (1.00; 1.12)	0.04
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.97 (0.85; 1.10)	1.01 (0.89; 1.15)	1.15 (1.02; 1.31)	0.01	1.04 (0.99; 1.10)	0.13
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.96 (0.85; 1.09)	1.00 (0.88; 1.14)	1.15 (1.02; 1.31)	0.01	1.04 (0.99; 1.10)	0.14
<b>ADII without alcohol, range</b>	-48.17; -2.19	-2.19; 0.59	0.59; 2.91	2.91; 14.58			
n	6,682	6,683	6,683	6,682		26,730	
Number of cases	479	500	550	692		2,221	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.99 (0.88; 1.13)	1.04 (0.92; 1.18)	1.20 (1.06; 1.35)	0.002	1.06 (1.00; 1.12)	0.04
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.98 (0.86; 1.11)	1.02 (0.90; 1.15)	1.16 (1.02; 1.32)	0.01	1.04 (0.99; 1.10)	0.13
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.97 (0.86; 1.10)	1.01 (0.89; 1.14)	1.16 (1.02; 1.32)	0.01	1.04 (0.99; 1.10)	0.14

*ADII* Alternate Dietary Inflammatory Index

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> Hazard ratios for the 5-point increase in the ADII

<sup>3</sup> P for continuous variable

<sup>4</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Table 4** Association between the ADII and incident depressive symptoms according to BMI classes, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	Continuous <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>BMI &lt;25</b>							
<b>ADII, range</b>	-49.62; -2.19	-2.19; 0.62	0.62; 2.95	2.95; 15.45			
n	4,726	4,726	4,726	4,726		18,904	
Number of cases	342	324	377	462		1,505	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.89 (0.77; 1.04)	0.99 (0.85; 1.15)	1.09 (0.94; 1.27)	0.10	1.03 (0.96; 1.09)	0.41
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.89 (0.76; 1.04)	0.98 (0.85; 1.14)	1.08 (0.93; 1.26)	0.15	1.02 (0.96; 1.09)	0.52
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.88 (0.76; 1.03)	0.97 (0.83; 1.13)	1.08 (0.93; 1.25)	0.16	1.02 (0.96; 1.09)	0.54
<b>BMI ≥25</b>							
<b>ADII, range</b>	-43.45; -2.22	-2.22; 0.46	0.46; 2.72	2.72; 11.63			
n	1,955	1,956	1,956	1,955		7,822	
Number of cases	146	161	172	237		716	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.04 (0.83; 1.31)	1.04 (0.83; 1.30)	1.30 (1.05; 1.62)	0.02	1.10 (1.00; 1.22)	0.06
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	1.04 (0.83; 1.30)	1.03 (0.82; 1.29)	1.29 (1.03; 1.60)	0.02	1.09 (0.99; 1.21)	0.08
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	1.03 (0.82; 1.30)	1.03 (0.82; 1.29)	1.29 (1.04; 1.60)	0.02	1.09 (0.99; 1.21)	0.09

ADII Alternate Dietary Inflammatory Index; BMI Body mass index

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> Hazard ratios for the 5-point increase in the ADII

<sup>3</sup> P for continuous variable

<sup>4</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Supplemental Table 1** Comparison of included and excluded participants, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Excluded participants</b>	<b>Included participants</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>n</b>	9,052	26,730	
<b>Age, y</b>	48.1 ± 13.8	47.3 ± 14.2	<0.0001
<b>Sex, n (%)</b>			0.001
Male	2,002 (22.1)	6,350 (23.8)	
Female	7,050 (77.9)	20,380 (76.2)	
<b>Marital status, n (%)</b>			<0.0001
Living alone	1,388 (15.3)	3,648 (13.7)	
Cohabiting	6,571 (72.6)	20,324 (76.0)	
Separated/Divorced/Widowed	1,093 (12.1)	2,758 (10.3)	
<b>Educational level, n (%)</b>			<0.0001
< High school diploma	1,998 (22.1)	5189 (19.4)	
High school diploma	1,431 (15.8)	4129 (15.5)	
University level	5,623 (62.1)	17412 (65.1)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>			<0.0001
Never-employed/other activity	283 (3.1)	847 (3.2)	
Self-employed	474 (5.2)	1,351 (5.1)	
Employee	2,404 (26.6)	6,503 (24.3)	
Intermediate profession	2,663 (29.4)	7,813 (29.2)	
Managerial staff	3,228 (35.7)	10,216 (38.2)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>			0.001
Not answered	920 (10.2)	2,649 (9.9)	
< 1200 euros	1,198 (13.2)	3,242 (12.1)	
1200-1800 euros	2,186 (24.1)	6,186 (23.1)	
1800-2700 euros	2,271 (25.1)	6,824 (25.5)	
≥ 2700 euros	2,477 (27.4)	7,829 (29.3)	
<b>Residential area, n (%)</b>			0.04
Rural	1,900 (21.0)	5,893 (22.0)	
Urban	7,152 (79.0)	20,837 (78.0)	
<b>Smoking status, n (%)</b>			<0.0001
Former smoker	3,341 (36.9)	9,730 (36.4)	
Current smoker	1,239 (13.7)	3,206 (12.0)	
Never-smoker	4,472 (49.4)	13,794 (51.6)	
<b>Physical activity, n (%)</b>			0.07
Low	2,260 (25.0)	6,368 (23.8)	
Moderate	2,155 (23.8)	6,371 (23.8)	
High	4,637 (51.2)	13,991 (52.4)	
<b>Body mass index, n (%)</b>			<0.0001
Underweight	431 (4.8)	1,192 (4.5)	
Normal weight	5,638 (62.3)	17,716 (66.3)	
Overweight	2,112 (23.3)	5,861 (21.9)	
Obesity	871 (9.6)	1,961 (7.3)	
<b>Prevalence of chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	3,992 (44.2)	10,731 (40.2)	<0.0001

CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

<sup>1</sup> Excluded participants were those who did not have valid dietary data among those who were eligible for this study (participants who had at least 2 completed CES-D questionnaires during the follow-up and free of depressive symptoms at the first CES-D assessment, n=35,782). Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P-values are based on T-test or chi-square test

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, and cardiovascular diseases

**Supplemental Table 2** Association between the ADII and incident depressive symptoms among participants not treated with antidepressants during follow-up, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	Continuous <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>ADII, range</b>	-47.84; -2.19	-2.19; 0.58	0.58; 2.89	2.89; 15.10			
n	6,564	6,565	6,565	6,564		26,258	
Number of cases	445	478	522	663		2,108	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.02 (0.90; 1.16)	1.06 (0.93; 1.20)	1.22 (1.07; 1.38)	0.002	1.07 (1.01; 1.13)	0.02
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	1.01 (0.88; 1.15)	1.03 (0.91; 1.18)	1.18 (1.04; 1.35)	0.01	1.05 (1.00; 1.11)	0.07
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	1.00 (0.88; 1.14)	1.03 (0.90; 1.17)	1.18 (1.04; 1.35)	0.01	1.05 (1.00; 1.11)	0.07

*ADII* Alternate Dietary Inflammatory Index

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> Hazard ratios for the 5-point increase in the ADII

<sup>3</sup> P for continuous variable

<sup>4</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Supplemental Table 3** Association between the ADII and incident depressive symptoms using a cut-off value of 19 to define depressive symptoms, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	Continuous <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
<b>ADII, range</b>	-47.66; -2.19	-2.19; 0.57	0.57; 2.87	2.87; 15.05			
n	6,400	6,400	6,400	6,400		25,600	
Number of cases	614	664	673	848		2,799	
Model 1 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.03 (0.92; 1.15)	1.00 (0.89; 1.11)	1.17 (1.05; 1.30)	0.01	1.06 (1.01; 1.12)	0.01
Model 2 <sup>5</sup>	1 (ref)	1.01 (0.91; 1.13)	0.98 (0.87; 1.09)	1.13 (1.01; 1.27)	0.04	1.05 (1.00; 1.10)	0.05
Model 3 <sup>6</sup>	1 (ref)	1.01 (0.90; 1.13)	0.98 (0.87; 1.10)	1.13 (1.01; 1.27)	0.04	1.05 (1.00; 1.10)	0.05

*ADII* Alternate Dietary Inflammatory Index

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> Hazard ratios for the 5-point increase in the ADII

<sup>3</sup> P for continuous variable

<sup>4</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 2 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

**Annexe 10 : Texte intégral, de l'article « Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort »**

**Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort**

Moufidath Adjibade<sup>a</sup>, Cédric Lemogne<sup>b, c, d</sup>, Chantal Julia<sup>a, e</sup>, Serge Hercberg<sup>a, e</sup>, Pilar Galan<sup>a</sup>, Karen E. Assmann<sup>a</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Université Paris 13, Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

<sup>c</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'Adulte et du Sujet Agé, Paris, France

<sup>d</sup> Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

<sup>e</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization, depression is a common mental health disorder affecting more than 300 million people of all ages worldwide. It is considered as an important public health problem because of its frequency and important consequences in terms of disability (WHO, 2013). The main determinants of depression include sex, young age, psychosocial stressors, as well as modifiable factors such as diet, physical activity, alcohol consumption, obesity and smoking status (Berk et al., 2013; Lopresti et al., 2013; Sarris et al., 2014).

Several studies have investigated the associations between lifestyles and depression or depressive symptoms, but most have focused on specific indicators, while some of these indicators are often concomitant and confounding but also synergistic effect may occur. Overall, the studies reported a significant protective role against depressive outcomes for physical activity (Schuch et al., 2016), normal body mass index (BMI) (Pereira-Miranda et al., 2017), non-smoking (Flensborg-Madsen et al., 2011; Pasco et al., 2008) and low alcohol consumption (O'Donnell et al., 2006; Pedrelli et al., 2016). With regards to diet, a healthy diet characterized by a high consumption of fruit, vegetables, fish and whole grain products has been associated with a lower risk of depression or depressive symptoms, while an unhealthy diet characterized by high intakes of sweets, refined grains, high-fat dairy products, red and processed meat has been associated with a higher risk (Lai et al., 2014; Li et al., 2017; Molendijk et al., 2018; Psaltopoulou et al., 2013; Rahe et al., 2014). Some studies have also investigated the associations between a wide range of individual lifestyle indicators and major depression or depressive symptoms (Cabello et al., 2017; Groffen et al., 2013; van Gool et al., 2007; Xu et al., 2010; Xu et al., 2016), but the cumulative effect of these factors was not estimated.

To our knowledge, few studies (Almeida et al., 2013; Buttery et al., 2015; Harrington et al., 2010; Loprinzi and Mahoney, 2014; Saneei et al., 2016; Vermeulen-Smit et al., 2015), including only one prospective study (Almeida et al., 2013) have specifically investigated the association between combined lifestyle indicators and the risk of depression. Overall, these studies support a beneficial role of the combination of healthy lifestyles with respect to depression risks, but none has estimated the population attributable risk (PAR) for these indicators.

The purpose of this study was to evaluate the association of a healthy lifestyle index (HLI), combining diet quality, smoking status, physical activity, alcohol consumption and BMI, with the risk of incident depressive symptoms in a large French prospective cohort. We also aimed to estimate the PAR that represents the proportion of depressive symptoms cases attributable to the non-adherence to healthy lifestyles.

## **METHODS**

### **Study population**

Our analyses are based on the NutriNet-Santé study, a web-based observational cohort launched in France in 2009 with a scheduled follow-up of 10 years (Hercberg et al., 2010). This study was designed to investigate the relationship between nutrition and health, as well as the determinants of dietary behaviors and nutritional status. The design and methodology of the NutriNet-Santé study have been described in detail elsewhere (Hercberg et al, 2010). Briefly, participants are internet-using adult volunteers (aged  $\geq 18$  years) who were recruited from the general population. Upon enrollment, participants are asked to complete via a dedicated website a set of validated self-administered questionnaires (sociodemographic, lifestyle, health status, physical activity, anthropometrics measures and diet) (Craig et al., 2003; Hercberg et al, 2010; Lassale et al., 2013; Lassale et al., 2016; Vergnaud et al., 2011). The NutriNet-Santé study was conducted according to the guidelines in the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL no. 908450 and no. 909216). The NutriNet-Santé study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **Depressive symptoms**

Depressive symptoms were measured using the French version of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (Führer and Rouillon, 1989). This questionnaire is sent to all participants every two years after inclusion (with currently a maximum of 3 validated questionnaires). The CES-D scale consists of 20 items that evaluate the frequency of symptoms and behavioral characteristics associated with depression during the preceding week, using a four-point scale. Total scores range from 0 to 60 points, with higher scores denoting more depressive symptoms. To define the presence of depressive symptoms, we used the sex-specific cut-off value validated for the French population (CES-D  $\geq 17$  in men and  $\geq 23$  in women) (Führer and Rouillon, 1989). Incident cases were defined as participants who were free of

depressive symptoms at the first CES-D assessment and who had depressive symptoms at least once during follow-up.

### **Other data collection**

At enrollment, the self-administered sociodemographic questionnaire provided information on sex, date of birth, marital status, occupational categories, residential area and smoking status. Monthly household income was provided and estimated per consumption unit according to household composition (INSEE, 2016). Prevalent and incident cases of cancer and cardiovascular diseases were self-reported during follow-up and validated by a medical committee. Type 2 diabetes was also self-reported. Some covariates had missing values: n=7 for marital status, n=69 for occupational categories, n=127 for residential area and n=186 for educational level. Missing data were handled using the Hot Deck method, which consists of replacing the missing value with that of respondents with the same characteristics (Andridge and Little, 2009).

Baseline physical activity was assessed using a short form of the French version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et al, 2003) and classified as low (<30 minutes of physical activity/day; equivalent to brisk walking / day), moderate ( $\geq 30$  and <60 minutes) or high ( $\geq 60$  minutes), according to the French public health guidelines for physical activity (Estaquio et al., 2009). Baseline height and weight were assessed using a self-administered anthropometric questionnaire and BMI (kg/m<sup>2</sup>) was calculated.

At baseline and every six months thereafter, participants were invited to complete three non-consecutive 24-hour dietary records, randomly assigned over a 2-week period (two weekdays and one weekend day). For this study, we used dietary data from the first two years of follow-up (corresponding to the time window between baseline and the 1st CES-D assessment). Daily food intake refers to average consumptions based on all available 24-hour dietary records, weighted according to the type of day.

### **Healthy lifestyle index computation**

The HLI was created based on scientific knowledge concerning depression risk factors (Berk et al, 2013; Sarris et al, 2014) and the French public health recommendations for dietary and lifestyle indicators (Estaquio et al, 2009). The lifestyle indicators included smoking status, alcohol consumption, BMI, physical activity and diet quality.



The diet quality was evaluated via a modified version of the French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (mPNNS-GS). The PNNS-GS is a validated a priori score reflecting adherence to the official French nutritional recommendations which has been described in detail elsewhere (Estaquio et al, 2009). Briefly, the score includes 13 components: 8 refer to food intake recommendations, 4 refer to moderation in consumption and 1 physical activity component (Estaquio et al, 2009). A penalty for overconsumption was assigned to individuals whose energy intake exceeded their energy needs (estimated on the basis of basal metabolic rate and physical activity level) by at least 5%. In the presented study, we used a modified version of the index, the mPNNS-GS, without components on alcohol and physical activity, ranging from 0 to 12.5 points, with a higher score indicating better adherence to nutritional recommendations.

The healthy lifestyle indicators were defined as never smoking, no or low alcohol consumption (< 20 g/d for women and < 30 g/d for men), being physically active ( $\geq 30$  minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), having a healthy diet (quintile 4-5 of mPNNSGS score) and a healthy weight (BMI < 25). Participants were assigned one point for each reported healthy lifestyle and the HLI was calculated by summing the binary score for each of the five components. The HLI thus ranges from 0 to 5 points, with a higher score indicating adherence to a greater number of healthy lifestyle indicators. We also computed 5 alternative versions by removing component one by one.

## **Statistical analysis**

### ***Selection of the study sample***

From the participants who received at least 2 times the CES-D questionnaire (included between 2009 and 2011), only 65,325 participants were eligible for inclusion in this study. Of these eligible participants, we excluded participant with less than 2 completed CES-D questionnaires during follow-up. We also excluded participants with depressive symptoms at the first CES-D measurement to ensure the prospective design. Thus, our final sample included 25,837 men and women (Figure 1).

### ***Statistical Models***

Cox proportional hazards regression models for interval censored data were used to calculate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI), with age as the primary time scale variable (Finkelstein, 1986). Linear trend across HLI categories was estimated by modelling

HLI categories as an ordinal variable. Model 1 (main model) was adjusted for socio-demographic and economic data, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, inclusion month and the removed HLI component when appropriate. A second model was performed to additionally account for comorbid conditions (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events during follow-up). The associations with the original HLI were investigated in full sample and separately for men and women.

### ***Calculation of population attributable risks***

PARs were estimated to quantify the proportion of depressive symptoms cases in the population that are attributable to the non-adherence to healthy lifestyles, assuming a causal relationship (Miettinen, 1974). The PAR formula takes into account the prevalence of the exposure within the cases and the associated multivariable adjusted HR (1/HR found for the protective factor). PARs were calculated using the observed HR in the main model, and 95% CI were obtained using bootstrap sampling (with 500 replications).

### ***Sensitivity analyses***

To test the robustness of our findings, the following sensitivity analyses were performed. First, we used the Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010) score (Chiuve et al., 2012) to measure diet quality. The AHEI-2010 measures adherence to the US dietary guidelines and includes 11 “desirable” or “undesirable” components. Each component corresponds to a score between 0 (less healthy diet) and 10 (healthier diet), with intermediate values scored proportionally to their intake. The AHEI-2010 score ranged from 0 point to 100 points in our study (trans fatty acids intakes not available).

Second, we used the international cut-off value of 16 (Radloff, 1977) and an alternative cut-off value of 19 validated for the French population (Morin et al., 2011) to defined the presence of depressive symptoms in both men and women. All statistical analyses were performed using SAS (version 9.4), with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **RESULTS**

### **Sample characteristics**

This study included 19,675 women and 6,162 men aged  $45.5 \pm 13.9$  and  $53.1 \pm 13.5$  years respectively at baseline. Compared to excluded participants from the eligible population, those who were included were older, more likely to be men, to have a high socio-occupational

category, high physical activity level and less likely to present underweight or obesity at baseline (Supplemental Table 1).

We identified a total of 2,112 incident cases of depressive symptoms during follow-up (mean follow-up=5.4 years, SD=1.1). Participants' baseline characteristics across HLI categories are presented in Table 1. Since only 1,182 participants meet healthy standards for only one lifestyle indicator, and 101 for none, participants with 0 to 2 healthy lifestyles were merged in the same reference category. Participants with higher HLI compared to participants those with 0 to 2 healthy lifestyle indicators were more likely to be older, women, more educated, to have a household income per unit consumption  $\geq$  1,800 euros and less likely to be cohabiting and to have type 2 diabetes or cardiovascular disease. In addition, a higher HLI was associated with a higher energy intake from carbohydrates, higher intake of fibers and most vitamins and minerals (Table 2).

### **Association between HLI and incident depressive symptoms**

Each combination of lifestyle indicators was significantly associated with a reduction in depressive symptoms risk (Table 3). In the main model, a 1-point increase in the original HLI was associated with a 10% (95% CI 6%; 13%) reduction in the risk of depressive symptoms. Moreover, having 5 or 4 or 3 healthy lifestyle indicators was respectively associated with a 25% (95% CI 13%; 36%), 26% (95% CI 16%; 34%) and 16% (95% CI 6%; 25%) reduction in the risk of depressive symptoms compared to having less than 3 healthy lifestyle indicators. Additional adjustment for comorbid conditions did not substantially modify the associations. Associations with modified HLIs showed similar results.

In sex-specific analyses, a 1-point increase in the original HLI was associated with a 9% (95% CI 4%; 13%) and 11% (95% CI 4%; 18%) reduction in the risk of depressive symptoms among women and men, respectively (model 1, Supplemental Table 2). When the HLI was modelled as qualitative variable, the linearity of associations was less clear among men.

### **Association between each individual lifestyle indicator and incident depressive symptoms**

In the main model, a healthy diet (HR=0.87; 95% CI 0.79; 0.95), underweight or normal weight (HR=0.83; 95% CI 0.76; 0.92) and having never smoked (HR=0.89; 95% CI 0.82; 0.97) were significantly associated with a reduced risk of depressive symptoms (Table 4). Physical activity and alcohol consumption were not statistically significant in any model. The estimated PAR was 8% (95% CI 3%; 13%) for healthy diet, 5% (95% CI 3%; 8%) for healthy weight and 5%

(95% CI 1%; 9%) for non-smoking. In addition, 10% (95% CI 5%; 15%) of depressive symptoms cases were attributable to non-adherence to at least 4 healthy lifestyle indicators and 14% (95% CI 5%; 23%) to the combination of having a non-healthy diet, a non-healthy weight and smoking.

### **Sensitivity analyses**

In sensitivity analyses using the AHEI-2010 score to evaluate diet quality, only marginal changes in risk estimates were observed for the associations with the original HLI but the linearity of the association according to HLI categories was less clear (Supplemental Table 3). When applying a cut-off value of 16 or 19 to define depressive symptoms, a 1-point increase in the original HLI was respectively associated with a 8% (95% CI 5%; 11%) and 7% (95% CI 4%; 11%) reduction in the risk of depressive symptoms (model1, Supplemental Table 4).

### **DISCUSSION**

In this large prospective study, adherence to an increasing number of healthy lifestyle indicators was associated with a decreasing risk of depressive symptoms. Our findings are consistent with previous studies that have all shown a beneficial role of combined healthy lifestyles with respect to mental health (Harrington et al, 2010) and depression (Almeida et al, 2013; Buttery et al, 2015; Loprinzi and Mahoney, 2014; Saneei et al, 2016), despite methodological differences. Of note, in the study conducted by buttery et al, combined healthy lifestyles were associated with a lower self-reported diagnosed depression only among women. One study also found that unhealthy lifestyle clusters were associated with higher odds of having depression (Vermeulen-Smit et al, 2015). The differences observed in the existing studies concern the lifestyle indicators included in the computation of the HLI, as well as the study design and population. In particular, three of these studies did not account for BMI (Harrington et al, 2010; Loprinzi and Mahoney, 2014; Vermeulen-Smit et al, 2015), two had only used the fruits and vegetables consumption to measure diet quality (Buttery et al, 2015; Harrington et al, 2010), another did not include diet (Almeida et al, 2013) and one study included psychological distress (Saneei et al, 2016). In our study, we included in the computation of the HLI, smoking status, alcohol consumption, physical activity, diet quality and BMI (all are modifiable risk factors), although BMI is correlated with diet and physical activity. Indeed, BMI provides additional information to better distinguish people with unhealthy behaviors regarding diet and physical activity but differing in BMI. However, the

observed HRs for association between HLI without BMI only slightly differ from those observed for the original HLI.

With respect to plausible mechanistic pathways, current evidence suggests that inflammation, oxidative stress, as well as a modulation of neurotransmitter synthesis may explain associations between these risk factors and depression (Berk et al, 2013; Lopresti et al, 2013; Patel, 2013). In addition, recent studies suggest an important role of the gut microbiota in the bidirectional communication between the gut and the brain, called gut-brain axis (GBA, involving the endocrine, immune, autonomic, and enteric nervous systems). Indeed, alterations of the microbial composition (which could be related to several factors, including diet and psychological stressors) could be implicated in the etiology of different neuropsychiatric disorders including anxiety and depression (Clapp et al., 2017; Foster et al., 2017; Lach et al., 2018).

In our study, a healthy diet was significantly associated with a lower risk of depressive symptoms. These findings are consistent with previous studies which have reported a beneficial role of a healthy diet concerning depression risk (Lai et al, 2014; Li et al, 2017; Loprinzi and Mahoney, 2014; Molendijk et al, 2018; Psaltopoulou et al, 2013; Rahe et al, 2014; Saneei et al, 2016). Hence, this beneficial effect may partly be attributed to its core components including whole grains, plant foods, fish and olive oil, which ensure an adequate intake of various antioxidant nutrients and vitamins reducing oxidative stress and inflammation (Parker et al., 2006; White et al., 2015).

Moreover, we observed that a healthy weight was significantly associated with a lower risk of incident depressive symptoms, in concordance with previous studies (Almeida et al, 2013; Pereira-Miranda et al, 2017; Saneei et al, 2016). Obesity is recognized as a chronic low-grade inflammatory condition resulting largely from adipose tissue infiltration by macrophages and other immune cells and their pro-inflammatory activation, leading to an increased level of free fatty acids and insulin resistance (Asghar and Sheikh, 2017).

We also found that never-smoking was associated with a lower risk of depressive symptoms, in agreement with previous studies (Almeida et al, 2013; Flensburg-Madsen et al, 2011; Pasco et al, 2008; Saneei et al, 2016). Studies examining the relationship between smoking and depression suggest that neurobiological changes induced by smoking may predispose to depression. Smoking is a major risk factor for the development of several diseases

characterized by an inflammatory component and has been associated with an increased level of inflammatory markers (Vulser et al., 2015; Yanbaeva et al., 2007).

In contrast to other studies (Almeida et al, 2013; Groffen et al, 2013; Loprinzi and Mahoney, 2014), we did not find any significant association between physical activity and depressive symptoms. This may be due to the characteristics of the study population as more than half had ‘high’ physical activity, while less than a quarter had ‘low’ physical activity. Concerning alcohol consumption, some studies report an increased risk for abstainers and heavy drinkers compared to moderate drinkers (O'Donnell et al, 2006; Pedrelli et al, 2016), while others report no significant associations (Cabello et al, 2017; Xu et al, 2010). In this study, a supplementary analysis excluding abstainers also shows no significant association (data not shown). Thus, the results found could be explained by the low proportion of heavy drinkers in our sample which includes mostly women.

In this large French cohort, the estimated PARs varied according to each individual lifestyle indicator and the different combinations of those. The results found suggest that some healthy lifestyle indicators are more important than others in the risk of depressive symptoms. Of note, estimated PARs might be somewhat different in our study compare to the general population, due to a possible difference in the proportion of people exposed to the risk factor. Moreover, in order to compute the HLI, we dichotomized the lifestyle indicators. This methodological approach could lead to a loss of information, although it allows focusing on the cumulative benefit. It should also be noted that different threshold values would have resulted in different risk estimates. However, applying a different cut-off value for the diet quality score (quintile 1-2 of mPNNSGS to define an “unhealthy diet”) and alcohol consumption ( $\geq 12$  g/d for women and  $\geq 24$  g/d for men to define a high intake) did not substantially modify our results (data not shown).

In our study, the use of the AHEI-2010 to measure diet quality instead of mPNNS-GS led to a less clear linearity for the association between the categories of HLI and depressive symptoms. This result could be explained by the non-significant association between the AHEI-2010 (binary variable, data not shown) and depressive symptoms that could be due to the cut-off values and the portion sizes used in the computation of AHEI-2010, which are different from those of the French nutritional recommendations and possibly less discriminant in the French context due to cultural specificities. Of note, the correlation coefficient between the AHEI-2010 and mPNNS-GS was low in this study (Pearson correlation coefficient=0.55).

Some limitations of our study should be acknowledged. First, given the observational nature, we cannot entirely exclude reverse causality. Indeed, some studies suggest a bidirectional link between depression and unhealthy lifestyles (Fluharty et al., 2017; Luppino et al., 2010). Therefore, depression could also lead to the development of unhealthy lifestyle (Rahe et al., 2016; Strine et al., 2008; Yu et al., 2014). However, in the present study, we excluded all participants with depressive symptoms at the first CES-D measurement as well as participants with depression or treated with antidepressants during the first two years of follow-up to ensure the prospective design. This methodological approach led to a high exclusion of eligible participants for this study, leading to a selection bias (included and excluded participants had shown differences for some characteristics), and which could induce a potential bias in the risk estimates. In addition, our study sample contains more women than men and the participants were volunteers in a nutritional cohort and thus more interested in nutritional issues and healthy lifestyles than the general population. As a result, the generalization of our findings should be done with caution. Another limitation of our study was the calculation of BMI based on self-reported weight and height values, which could lead to an underestimation of BMI and a misclassification in BMI categories. However, in the NutriNet-Santé cohort, self-reported anthropometric data strongly agree with those measured (Lassale et al, 2013). Finally, although a wide range of confounders considered in this study, other unmeasured factors related to both depression and lifestyles indicators such as family history of depressive disorders, stressful life events and sleep disorders (Berk et al, 2013; Lopresti et al, 2013) might have led to potential residual confounding.

The main strengths of our study include its prospective design, the repeated data assessment of depressive symptoms using a validated tool, the simultaneous consideration of multiple lifestyle indicators potentially associated with depression risk, and the estimation of PARs. Other strengths are the large sample of participants without depression at the beginning, the availability of data collected through validated questionnaires as well as the dietary data quality based on repeated 24h dietary records, reflecting the participants' habitual diet.

In conclusion, this large prospective study indicates that combined healthy lifestyle indicators were associated with a lower risk of depressive symptoms, thus indicating a cumulative beneficial role. These findings emphasize that promoting healthy lifestyles may also be useful in preventing depression. Further randomized controlled trials may help determine the potential benefit for healthy individuals as well as for formerly depressed individuals.

## Reference List

1. Almeida,O.P., Hankey,G.J., Yeap,B.B., Golledge,J., McCaul,K., Flicker,L., 2013. A risk table to assist health practitioners assess and prevent the onset of depression in later life. *Prev. Med.* 57, 878-882.
2. Andridge,R.R., Little,R.J., 2009. The Use of Sample Weights in Hot Deck Imputation. *J. Off Stat.* 25, 21-36.
3. Asghar,A., Sheikh,N., 2017. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol.* 315, 18-26.
4. Berk,M., Williams,L.J., Jacka,F.N., O'Neil,A., Pasco,J.A., Moylan,S., Allen,N.B., Stuart,A.L., Hayley,A.C., Byrne,M.L., Maes,M., 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC. Med.* 11, 200-211.
5. Buttery,A.K., Mensink,G.B., Busch,M.A., 2015. Healthy behaviours and mental health: findings from the German Health Update (GEDA). *Eur. J. Public Health.* 25, 219-225.
6. Cabello,M., Miret,M., Caballero,F.F., Chatterji,S., Naidoo,N., Kowal,P., D'Este,C., Ayuso-Mateos,J.L., 2017. The role of unhealthy lifestyles in the incidence and persistence of depression: a longitudinal general population study in four emerging countries. *Global. Health.* 18-0237.
7. Chiuve,S.E., Fung,T.T., Rimm,E.B., Hu,F.B., McCullough,M.L., Wang,M., Stampfer,M.J., Willett,W.C., 2012. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J. Nutr.* 142, 1009-1018.
8. Clapp,M., Aurora,N., Herrera,L., Bhatia,M., Wilen,E., Wakefield,S., 2017. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin. Pract.* 7, 987.
9. Craig,C.L., Marshall,A.L., Sjostrom,M., Bauman,A.E., Booth,M.L., Ainsworth,B.E., Pratt,M., Ekelund,U., Yngve,A., Sallis,J.F., Oja,P., 2003. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 1381-1395.
10. Estaquio,C., Kesse-Guyot,E., Deschamps,V., Bertrais,S., Dauchet,L., Galan,P., Hercberg,S., Castetbon,K., 2009. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante



Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J. Am. Diet. Assoc.* 109, 1031-1041.

11. Finkelstein,D.M., 1986. A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics.* 42, 845-854.

12. Flensburg-Madsen,T., von Scholten,M.B., Flachs,E.M., Mortensen,E.L., Prescott,E., Tolstrup,J.S., 2011. Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *J. Psychiatr. Res.* 45, 143-149.

13. Fluharty,M., Taylor,A.E., Grabski,M., Munafo,M.R., 2017. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine. Tob. Res.* 19, 3-13.

14. Foster,J.A., Rinaman,L., Cryan,J.F., 2017. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol. Stress.* %19;7:124-136. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001. eCollection;%2017 Dec., 124-136.

15. Führer,R., Rouillon,F., 1989. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatrie et Psychologie* 4, 163-166.

16. Groffen,D.A., Koster,A., Bosma,H., van den Akker,M., Kempen,G.I., van Eijk,J.T., van Gool,C.H., Penninx,B.W., Harris,T.B., Rubin,S.M., Pahor,M., Schulz,R., Simonsick,E.M., Perry,S.E., Ayonayon,H.N., Kritchevsky,S.B., 2013. Unhealthy lifestyles do not mediate the relationship between socioeconomic status and incident depressive symptoms: the Health ABC study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 21, 664-674.

17. Harrington,J., Perry,I.J., Lutomski,J., Fitzgerald,A.P., Shiely,F., McGee,H., Barry,M.M., Van,L.E., Morgan,K., Shelley,E., 2010. Living longer and feeling better: healthy lifestyle, self-rated health, obesity and depression in Ireland. *Eur. J. Public Health.* 20, 91-95.

18. Hercberg,S., Castetbon,K., Czernichow,S., Malon,A., Mejean,C., Kesse,E., Touvier,M., Galan,P., 2010. The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC. Public Health.* 10, 242.

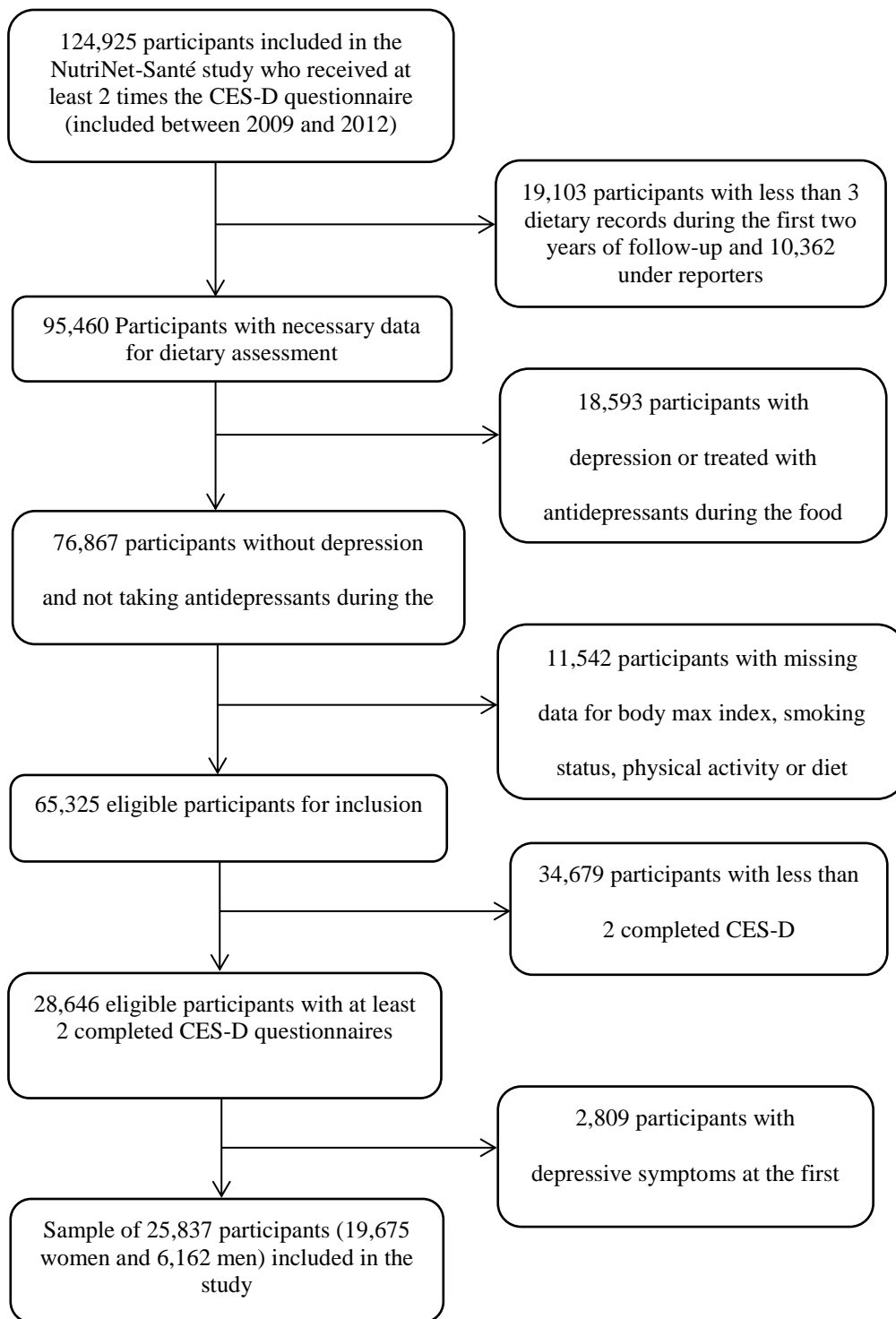
19. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Définition des Unités de Consommation [Consumption Units definition]. Available online: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1802> (accessed April 2017).

20. Lach,G., Schellekens,H., Dinan,T.G., Cryan,J.F., 2018. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 15, 36-59.
21. Lai,J.S., Hiles,S., Bisquera,A., Hure,A.J., McEvoy,M., Attia,J., 2014. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 181-197.
22. Lassale,C., Castetbon,K., Laporte,F., Deschamps,V., Vernay,M., Camilleri,G.M., Faure,P., Hercberg,S., Galan,P., Kesse-Guyot,E., 2016. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J. Acad. Nutr Diet.* 116, 427-438.
23. Lassale,C., Peneau,S., Touvier,M., Julia,C., Galan,P., Hercberg,S., Kesse-Guyot,E., 2013. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J. Med. Internet. Res.* 15, e152.
24. Li,Y., Lv,M.R., Wei,Y.J., Sun,L., Zhang,J.X., Zhang,H.G., Li,B., 2017. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 253, 373-382.
25. Lopresti,A.L., Hood,S.D., Drummond,P.D., 2013. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J. Affect. Disord.* 148, 12-27.
26. Loprinzi,P.D., Mahoney,S., 2014. Concurrent occurrence of multiple positive lifestyle behaviors and depression among adults in the United States. *J. Affect. Disord.* 165, 126-130.
27. Luppino,F.S., de Wit,L.M., Bouvy,P.F., Stijnen,T., Cuijpers,P., Penninx,B.W., Zitman,F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 67, 220-229.
28. Miettinen,O.S., 1974. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am. J. Epidemiol.* 99, 325-332.
29. Molendijk,M., Molero,P., Ortuno Sanchez-Pedreno,F., Van der Does,W., Angel Martinez-Gonzalez,M., 2018. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J. Affect. Disord.* 226:346-354. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.022. Epub;%2017 Sep 23., 346-354.

30. Morin,A.J., Moullec,G., Maiano,C., Layet,L., Just,J.L., Ninot,G., 2011. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 59, 327-340.
31. O'Donnell,K., Wardle,J., Dantzer,C., Steptoe,A., 2006. Alcohol consumption and symptoms of depression in young adults from 20 countries. *J. Stud. Alcohol.* 67, 837-840.
32. Parker,G., Gibson,N.A., Brotchie,H., Heruc,G., Rees,A.M., Hadzi-Pavlovic,D., 2006. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am. J. Psychiatry.* 163, 969-978.
33. Pasco,J.A., Williams,L.J., Jacka,F.N., Ng,F., Henry,M.J., Nicholson,G.C., Kotowicz,M.A., Berk,M., 2008. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br. J. Psychiatry.* 193, 322-326.
34. Patel,A., 2013. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatr. Danub.* 25 Suppl 2., S216-S223.
35. Pedrelli,P., Shapero,B., Archibald,A., Dale,C., 2016. Alcohol use and depression during adolescence and young adulthood: a summary and interpretation of mixed findings. *Curr. Addict. Rep.* 3, 91-97.
36. Pereira-Miranda,E., Costa,P.R., Queiroz,V.A., Pereira-Santos,M., Santana,M.L., 2017. Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Nutr.* 36, 223-233.
37. Psaltopoulou,T., Sergentanis,T.N., Panagiotakos,D.B., Sergentanis,I.N., Kostis,R., Scarmeas,N., 2013. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann. Neurol.* 74, 580-591.
38. Radloff,L.S., 1977. The CES-D Scale, A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1, 385-401.
39. Rahe,C., Khil,L., Wellmann,J., Baune,B.T., Arolt,V., Berger,K., 2016. Impact of major depressive disorder, distinct subtypes, and symptom severity on lifestyle in the BiDirect Study. *Psychiatry Res.* 245:164-171. doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.035., 164-171.
40. Rahe,C., Unrath,M., Berger,K., 2014. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 53, 997-1013.

41. Saneei,P., Esmailzadeh,A., Keshteli,A.H., Reza,R.H., Afshar,H., Feizi,A., Adibi,P., 2016. Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS. One.* 11, e0146888.
42. Sarris,J., O'Neil,A., Coulson,C.E., Schweitzer,I., Berk,M., 2014. Lifestyle medicine for depression. *BMC. Psychiatry.* 14, 107-114.
43. Schuch,F.B., Vancampfort,D., Rosenbaum,S., Richards,J., Ward,P.B., Veronese,N., Solmi,M., Cadore,E.L., Stubbs,B., 2016. Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 38, 247-254.
44. Strine,T.W., Mokdad,A.H., Dube,S.R., Balluz,L.S., Gonzalez,O., Berry,J.T., Manderscheid,R., Kroenke,K., 2008. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 30, 127-137.
45. van Gool,C.H., Kempen,G.I., Bosma,H., van Boxtel,M.P., Jolles,J., van Eijk,J.T., 2007. Associations between lifestyle and depressed mood: longitudinal results from the Maastricht Aging Study. *Am. J. Public Health.* 97, 887-894.
46. Vergnaud,A.C., Touvier,M., Mejean,C., Kesse-Guyot,E., Pollet,C., Malon,A., Castetbon,K., Hercberg,S., 2011. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int. J. Public Health.* 56, 407-417.
47. Vermeulen-Smit,E., Ten,H.M., Van,L.M., De,G.R., 2015. Clustering of health risk behaviours and the relationship with mental disorders. *J. Affect. Disord.* 171:111-9. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.031. Epub;%2014 Sep 28., 111-119.
48. Vulser,H., Wiernik,E., Tartour,E., Thomas,F., Pannier,B., Czernichow,S., Hanon,O., Simon,T., Simon,J.M., Ducolombier,C., Consoli,S.M., Danchin,N., Limosin,F., Lemogne,C., 2015. Smoking and the Association Between Depressive Symptoms and Absolute Neutrophil Count in the Investigations Preventives et Cliniques Cohort Study. *Psychosom. Med.* 77, 1039-1049.
49. White,D.J., Cox,K.H., Peters,R., Pipingas,A., Scholey,A.B., 2015. Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 7, 9005-9017.
50. World Health Organization, 2013. Mental health action plan 2013-2020. Geneva.

51. Xu,Q., Anderson,D., Courtney,M., 2010. A longitudinal study of the relationship between lifestyle and mental health among midlife and older women in Australia: findings from the Healthy Aging of Women Study. *Health Care Women Int.* 31, 1082-1096.
52. Xu,Y., Qi,J., Yang,Y., Wen,X., 2016. The contribution of lifestyle factors to depressive symptoms: A cross-sectional study in Chinese college students. *Psychiatry Res.* 245, 243-249.
53. Yanbaeva,D.G., Dentener,M.A., Creutzberg,E.C., Wesseling,G., Wouters,E.F., 2007. Systemic effects of smoking. *Chest.* 131, 1557-1566.
54. Yu,Z.M., Parker,L., Dummer,T.J., 2014. Depressive symptoms, diet quality, physical activity, and body composition among populations in Nova Scotia, Canada: report from the Atlantic Partnership for Tomorrow's Health. *Prev. Med.* 61:106-13. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.12.022. Epub;%2013 Dec 29., 106-113.



**Figure 1** Flow chart of participant selection.

**CES-D** Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

**Table 1** Baseline characteristics according to the categories of HLI, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Baseline characteristics	Healthy lifestyle index				P-trend <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5	
<b>n</b>	5,451	8,387	8,591	3,408	
<b>Age, y</b>	48.2 ± 13.7	46.5 ± 14.2	47.0 ± 14.4	48.8 ± 13.9	0.01
<b>Sex, n (%)</b>					<0.0001
Female	3,575 (65.6)	6,374 (76.0)	6,875 (80.0)	2,851 (83.7)	
Male	1,876 (34.4)	2,013 (24.0)	1,716 (20.0)	557 (16.3)	
<b>Marital status, n (%)</b>					0.001
Living alone	596 (10.9)	1,134 (13.6)	1,273 (14.8)	496 (14.6)	
Cohabiting	4,318 (79.2)	6,411 (76.4)	6,406 (74.6)	2,550 (74.8)	
Separated/Divorced/Widowed	537 (9.9)	842 (10.0)	912 (10.6)	362 (10.6)	
<b>Educational level, n (%)</b>					<0.0001
< High school diploma	1,248 (22.9)	1,644 (19.6)	1,518 (17.7)	577 (16.9)	
High school diploma	852 (15.6)	1,311 (15.6)	1,333 (15.5)	483 (14.2)	
University level	3,351 (61.5)	5,432 (64.8)	5,740 (66.8)	2,348 (68.9)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>					0.31
Never-employed/other activity	95 (1.7)	268 (3.2)	332 (3.9)	124 (3.6)	
Self-employed	347 (6.4)	430 (5.1)	388 (4.5)	114 (3.4)	
Employee	1,361 (25.0)	2,142 (25.5)	2,074 (24.1)	712 (20.9)	
Intermediate profession	1,440 (26.4)	2,421 (28.9)	2,552 (29.7)	1,091 (32.0)	
Managerial staff	2,208 (40.5)	3,126 (37.3)	3,245 (37.8)	1,367 (40.1)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>					<0.0001
Not answered	445 (8.2)	801 (9.5)	882 (10.3)	391 (11.5)	
< 1200 euros	762 (14.0)	1,078 (12.9)	993 (11.6)	261 (7.6)	
1200-1800 euros	1,349 (24.7)	2,051 (24.5)	1,893 (22.0)	698 (20.5)	
1800-2700 euros	1,384 (25.4)	2,097 (25.0)	2,245 (26.1)	889 (26.1)	
≥ 2700 euros	1,511 (27.7)	2,360 (28.1)	2,578 (30.0)	1,169 (34.3)	
<b>Residential area, n (%)</b>					<0.0001
Rural	1,308 (24.0)	1,894 (22.6)	1,794 (20.9)	679 (19.9)	
Urban	4,143 (76.0)	6,493 (77.4)	6,797 (79.1)	2,729 (80.1)	
<b>Smoking status, n (%)</b>					<0.0001
Never-smoker	734 (13.5)	3,368 (40.2)	5,859 (68.2)	3,408 (100)	
Former smoker	3,359 (61.6)	3,790 (45.2)	2,256 (26.3)	0	
Current smoker	1,358 (24.9)	1,229 (14.6)	476 (5.5)	0	
<b>Physical activity, n (%) <sup>c</sup></b>					<0.0001
Low	2,917 (53.5)	2,518 (30.0)	708 (8.2)	0	
Moderate	748 (13.7)	1,907 (22.7)	2,518 (29.3)	986 (28.9)	
High	1,786 (32.8)	3,962 (47.3)	5,365 (62.5)	2,422 (71.1)	
<b>Body mass index, n (%)</b>					<0.0001
Underweight	101 (1.9)	357 (4.3)	468 (5.4)	226 (6.6)	
Normal weight	1,784 (32.7)	5,211 (62.1)	6,947 (80.9)	3,182 (93.4)	
Overweight	2,574 (47.2)	2,162 (25.8)	938 (10.9)	0	
Obesity	992 (18.2)	657 (7.8)	238 (2.8)	0	
<b>Prevalence of cancer, n (%)</b>	515 (9.5)	704 (8.4)	746 (8.7)	317 (9.3)	0.72
<b>Prevalence of cardiovascular diseases or type 2 diabetes, n (%)</b>	2,424 (44.5)	2,980 (35.5)	2,764 (32.2)	1,124 (33.0)	<0.0001

*HLI* Healthy Lifestyle Index

<sup>a</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages), n=25,837

<sup>b</sup> P-trend values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

<sup>c</sup> Physical activity was classified as low (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking/day), moderate (30-60 minutes) and high (≥60 minutes)

**Table 2** Nutritional factors according to the categories of HLI, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Nutritional factors	Healthy lifestyle index				P-trend <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5	
n	5,451	8,387	8,591	3,408	
mPNNS-GS without alcohol and physical activity	6.8 ± 1.2	7.2 ± 1.4	7.8±1.5	9.0 ± 0.8	<0.0001
Alcohol intake, g/d	16.6 ± 17.3	8.0 ± 9.3	5.7±6.7	4.5 ± 5.3	<0.0001
Total energy intake, Kcal/d	2015 ± 501	1904 ± 446	1862±430	1816 ± 367	<0.0001
Energy intake without alcohol, Kcal/d	1899 ± 465	1847 ± 431	1822±421	1785 ± 359	<0.0001
Carbohydrates,% energy <sup>c</sup>	41.2 ± 5.8	42.9 ± 5.8	43.9±5.7	44.9 ± 5.7	<0.0001
Lipids, % energy <sup>c</sup>	40.2 ± 5.3	39.1 ± 5.3	38.1±5.4	37.0 ± 5.6	<0.0001
Saturated fatty acids, g/d <sup>d</sup>	34.7 ± 6.3	33.6 ± 6.3	32.3±6.5	30.1 ± 6.3	<0.0001
Monounsaturated fatty acids, g/d <sup>d</sup>	31.6 ± 5.9	30.6 ± 5.8	30.0±5.8	29.5 ± 6.1	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids, g/d <sup>d</sup>	11.4 ± 3.2	11.3 ± 3.4	11.5±3.6	11.9 ± 3.9	<0.0001
Omega-3 fatty acids, g/d <sup>d</sup>	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.6	1.4±0.6	1.6 ± 0.7	<0.0001
Protein, % energy <sup>c</sup>	18.3 ± 3.6	17.6 ± 3.6	17.5±3.3	17.8 ± 3.1	<0.0001
Beta-carotene, µg/d <sup>d</sup>	3121 ± 1748	3408 ± 1835	3768±2159	4320 ± 2137	<0.0001
Vitamin C, mg/d <sup>d</sup>	104 ± 63.5	115 ± 59.2	125±63.8	141 ± 59.9	<0.0001
Vitamin D, µg/d <sup>d</sup>	2.7 ± 1.6	2.7 ± 1.5	2.7±1.6	2.9 ± 1.6	<0.0001
Vitamin E, mg/d <sup>d</sup>	11.2 ± 3.2	11.5 ± 3.2	11.9±3.3	12.7 ± 3.5	<0.0001
Folic acid, µg/d <sup>d</sup>	309 ± 76.7	322 ± 82.3	345±87.5	378 ± 88.5	<0.0001
Vitamin B12, µg/d <sup>d</sup>	5.7 ± 3.9	5.3 ± 3.8	5.3±3.7	5.4 ± 3.9	0.001
Magnesium, mg/d <sup>d</sup>	331 ± 79.5	332 ± 82.5	345±88.1	377 ± 90.1	<0.0001
Fiber, g/d <sup>d</sup>	17.9 ± 4.6	19.3 ± 5.0	21.0±5.6	23.7 ± 5.8	<0.0001

*HLI* Healthy Lifestyle Index; *mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score

<sup>a</sup> Values are means ± standard deviation, n=25,837

<sup>b</sup> P-trend values are based on linear contrast

<sup>c</sup> Values are percentages of total daily energy intake (without alcohol)

<sup>d</sup> Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method



**Table 3** Association between the HLI and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

	Healthy lifestyle index				P-trend	Continuous	P <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5			
<b>Original HLI</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.84 (0.75; 0.94)	0.74 (0.66; 0.84)	0.75 (0.64; 0.87)	<0.0001	0.90 (0.87; 0.94)	<0.0001
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.85 (0.76; 0.96)	0.77 (0.68; 0.86)	0.76 (0.65; 0.89)	<0.0001	0.91 (0.88; 0.95)	<0.0001
<b>HLI without Body mass index</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.87 (0.79; 0.96)	0.86 (0.76; 0.98)		0.004	0.92 (0.88; 0.96)	0.0005
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.88 (0.80; 0.96)	0.86 (0.75; 0.97)		0.004	0.92 (0.88; 0.96)	0.0005
<b>HLI without Diet quality</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.85 (0.77; 0.94)	0.81 (0.72; 0.90)		0.0002	0.91 (0.87; 0.96)	0.0001
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.87 (0.79; 0.96)	0.83 (0.74; 0.93)		0.001	0.92 (0.88; 0.97)	0.001
<b>HLI without Alcohol</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.82 (0.74; 0.90)	0.80 (0.70; 0.92)		<0.0001	0.88 (0.84; 0.92)	<0.0001
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.83 (0.76; 0.92)	0.81 (0.71; 0.94)		0.0001	0.89 (0.85; 0.93)	<0.0001
<b>HLI without Physical activity</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.82 (0.75; 0.91)	0.77 (0.68; 0.88)		<0.0001	0.89 (0.85; 0.94)	<0.0001
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.84 (0.76; 0.92)	0.78 (0.69; 0.90)		<0.0001	0.90 (0.86; 0.95)	<0.0001
<b>HLI without Smoking status</b>							
Model 1 <sup>c</sup>	1 (ref)	0.85 (0.77; 0.93)	0.81 (0.72; 0.92)		0.0002	0.90 (0.86; 0.95)	<0.0001
Model 2 <sup>d</sup>	1 (ref)	0.87 (0.79; 0.96)	0.84 (0.74; 0.94)		0.001	0.92 (0.87; 0.96)	0.0004

*HLI* Healthy Lifestyle Index<sup>a</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals), n=25,837<sup>b</sup> P for linear relation (HLI as a continuous variable)<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, inclusion month and the removed HLI component<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 1 and cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events during follow-up

**Table 4** Population attributable risk according to individual lifestyle indicators and combined lifestyles, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Healthy lifestyle index component	Index	n	Cases, n	Model 1 <sup>b</sup>		Model 2 <sup>c</sup>		%PAR (95% CI) <sup>d</sup>
				HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	
<b>Diet quality <sup>e</sup></b>								
Unhealthy diet	0	14,642	1,323	1 (ref)		1 (ref)		8 (3; 13)
Healthy diet	1	11,195	789	0.87 (0.79; 0.95)	0.002	0.86 (0.79; 0.95)	0.002	
<b>Body mass index <sup>f</sup></b>								
Overweight or obese	0	7,561	681	1 (ref)		1 (ref)		5 (3; 8)
Underweight or normal weight	1	18,276	1,431	0.83 (0.76; 0.92)	0.0002	0.87 (0.79; 0.96)	0.01	
<b>Physical activity <sup>g</sup></b>								
Low physical activity	0	6,143	559	1 (ref)		1 (ref)		NA
Moderate/high physical activity	1	19,694	1,553	0.94 (0.85; 1.04)	0.26	0.95 (0.86; 1.05)	0.35	
<b>Smoking status</b>								
Current or former smokers	0	12,468	1,051	1 (ref)		1 (ref)		5 (1; 9)
Never smokers	1	13,369	1,061	0.89 (0.82; 0.97)	0.01	0.89 (0.81; 0.97)	0.01	
<b>Alcohol consumption <sup>h</sup></b>								
High intake	0	2,288	176	1 (ref)		1 (ref)		NA
No or low intake	1	23,549	1,936	1.09 (0.93; 1.28)	0.30	1.09 (0.93; 1.27)	0.31	
<b>Original HLI</b>								
0 to 3 healthy lifestyles	0	13,838	1,241	1 (ref)		1 (ref)		10 (5; 15)
4 to 5 healthy lifestyles	1	11,999	871	0.83 (0.76; 0.90)	<0.0001	0.84 (0.77; 0.92)	0.0001	
<b>Combination of diet, BMI and smoking</b>								
Non adherence to all healthy lifestyles	0	21,614	1,826	1 (ref)		1 (ref)		14 (5; 23)
Adherence to all healthy lifestyles	1	4,223	286	0.84 (0.74; 0.95)	0.01	0.84 (0.74; 0.96)	0.01	

*HLI* Healthy Lifestyle Index; *mPNNs-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score; *BMI* Body mass index; *PAR* Population attributable risk; *Q* Quintiles

<sup>a</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals), n=25,837

<sup>b</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, inclusion month and the missing HLI components

<sup>c</sup> Adjusted for all variables in model 1 and cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events during follow-up

<sup>d</sup> PAR are calculated with the observed HR of model 1

<sup>e</sup> Diet quality was classified as unhealthy diet (Q1-Q3 of mPNNs-GS) or healthy diet (Q4-Q5 of mPNNs-GS)

<sup>f</sup> Body mass index was classified as underweight/normal weight (BMI <25) or overweight/obese (BMI ≥25)

<sup>g</sup> Physical activity was classified as low (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day) or moderate/high physical activity (≥30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), based on the French public health recommendations

<sup>h</sup> Alcohol intake was classified as no or low intake (women <20 g/d, men <30 g/d) or high intake (women ≥20 g/d, men ≥30 g/d), based on the French public health recommendations

**Supplemental Table 1** Comparison of included and excluded participants, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Excluded participants</b>	<b>Included participants</b>	<b>P<sup>b</sup></b>
<b>n</b>	39,488	25,837	
<b>Age, y</b>	41.1 ± 14.4	47.3 ± 14.1	<0.0001
<b>Sex, n (%)</b>			<0.0001
Female	31,120 (78.8)	19,675 (76.2)	
Male	8,368 (21.2)	6,162 (23.8)	
<b>Marital status, n (%)</b>			<0.0001
Living alone	7,833 (19.9)	3,499 (13.5)	
Cohabiting	27,890 (70.6)	19,685 (76.2)	
Separated/Divorced/Widowed	3,765 (9.5)	2,653 (10.3)	
<b>Educational level, n (%)</b>			<0.0001
< High school diploma	7,212 (18.3)	4,987 (19.3)	
High school diploma	6,964 (17.6)	3,979 (15.4)	
University level	2,5312 (64.1)	16,871 (65.3)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>			<0.0001
Never-employed/other activity	2,444 (6.2)	8,19 (3.2)	
Self-employed	2,461 (6.2)	1,279 (5.0)	
Employee	12,340 (31.3)	6,289 (24.3)	
Intermediate profession	9,844 (24.9)	7,504 (29.0)	
Managerial staff	12,399 (31.4)	9,946 (38.5)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>			<0.0001
Not answered	4,842 (12.3)	2,519 (9.7)	
< 1200 euros	7,422 (18.8)	3,094 (12.0)	
1200-1800 euros	10,066 (25.5)	5,991 (23.2)	
1800-2700 euros	8,850 (22.4)	6,615 (25.6)	
≥ 2700 euros	8,308 (21.0)	7,618 (29.5)	
<b>Residential area, n (%)</b>			<0.0001
Rural	8,289 (21.0)	5,675 (22.0)	
Urban	31,199 (79.0)	2,0162 (78.0)	
<b>Smoking status, n (%)</b>			<0.0001
Former smoker	12,775 (32.3)	9,405 (36.4)	
Current smoker	7,113 (18.0)	3,063 (11.9)	
Never-smoker	19,600 (49.6)	13,369 (51.7)	
<b>Physical activity, n (%)</b>			<0.0001
Low	11,263 (28.5)	6,143 (23.8)	
Moderate	9,613 (24.4)	6,159 (23.8)	
High	18,612 (47.1)	13,535 (52.4)	
<b>Body mass index, n (%)</b>			<0.0001
Underweight	2,907 (5.3)	1,152 (4.4)	
Normal weight	25,124 (63.6)	17,124 (66.3)	
Overweight	8,417 (21.3)	5,674 (22.0)	
Obesity	3,850 (9.8)	1,887 (7.3)	
<b>Prevalence of cancer, n (%)</b>	9,176 (23.2)	9,292 (36.0)	<0.0001
<b>Prevalence of cardiovascular diseases or type 2 diabetes, n (%)</b>	2,276 (5.8)	2,282 (8.9)	<0.0001

CES-D Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

<sup>a</sup> The eligible population consists of all participants who received at least 2 times the CES-D questionnaire and who had the necessary data to compute the HLI (65,325). Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>b</sup> P-values are based on T-test or chi-square test

**Supplemental Table 2** Association between HLI and incident depressive symptoms by sex, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Model	Healthy lifestyle index				P-trend	Continuous score	P <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5			
<b>Women</b>							
<b>n</b>	3,575	6,374	6,875	2,851		19,675	
<b>Model 1<sup>c</sup></b>	1 (ref)	0.85 (0.74; 0.97)	0.77 (0.67; 0.88)	0.76 (0.64; 0.91)	0.0002	0.91 (0.87; 0.96)	0.0002
<b>Model 2<sup>d</sup></b>	1 (ref)	0.86 (0.75; 0.99)	0.79 (0.68; 0.90)	0.77 (0.65; 0.93)	0.001	0.92 (0.88; 0.97)	0.001
<b>Men</b>							
<b>n</b>	1,876	2,013	1,716	557		6,162	
<b>Model 1<sup>c</sup></b>	1 (ref)	0.82 (0.67; 1.01)	0.69 (0.55; 0.86)	0.75 (0.54; 1.04)	0.002	0.89 (0.82; 0.96)	0.002
<b>Model 2<sup>d</sup></b>	1 (ref)	0.84 (0.68; 1.03)	0.72 (0.57; 0.90)	0.78 (0.56; 1.08)	0.01	0.90 (0.83; 0.97)	0.01

*HLI* Healthy Lifestyle Index

<sup>a</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> P for linear relation (HLI as a continuous variable)

<sup>c</sup> Adjusted for age, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 1 and cancer, type 2 diabetes or cardiovascular events during follow-up

**Supplemental Table 3** Association between HLI (use of the AHEI-2010 score to measure diet quality) and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Model	Healthy lifestyle index				P-trend	Continuous score	P <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5			
<b>n</b>	5,803	8,328	8,428	3,278		25,837	
<b>Model 1<sup>c</sup></b>	1 (ref)	0.86 (0.76; 0.96)	0.75 (0.67; 0.85)	0.83 (0.71; 0.97)	<0.0001	0.92 (0.88; 0.95)	<0.0001
<b>Model 2<sup>d</sup></b>	1 (ref)	0.88 (0.78; 0.98)	0.78 (0.69; 0.88)	0.86 (0.74; 1.01)	0.0005	0.93 (0.90; 0.97)	0.0004

*AHEI-2010* Alternative Healthy Eating Index-2010; *HLI* Healthy Lifestyle Index

<sup>a</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> P for linear relation (HLI as a continuous variable)

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 1 and cancer, type 2 diabetes or cardiovascular events during follow-up

**Supplemental Table 4** Association between HLI and incident depressive symptoms using other cut-off values to define depressive symptoms, NutriNet-Santé study <sup>a</sup>

Model	Healthy lifestyle index				P-trend	Continuous score	P <sup>b</sup>
	0-2	3	4	5			
<b>Cut-off value of 16</b>							
<b>n</b>	4,805	7,392	7,640	3,053		22,890	
<b>Model 1<sup>c</sup></b>	1 (ref)	0.88 (0.80; 0.96)	0.81 (0.74; 0.89)	0.79 (0.70; 0.89)	<0.0001	0.92 (0.89; 0.95)	<0.0001
<b>Model 2<sup>d</sup></b>	1 (ref)	0.89 (0.81; 0.98)	0.82 (0.75; 0.91)	0.81 (0.72; 0.91)	<0.0001	0.93 (0.90; 0.96)	<0.0001
<b>Cut-off value of 19</b>							
<b>n</b>	5,238	8,032	8,238	3,262		24,770	
<b>Model 1<sup>c</sup></b>	1 (ref)	0.93 (0.84; 1.03)	0.85 (0.76; 0.94)	0.81 (0.71; 0.93)	0.0003	0.93 (0.89; 0.96)	<0.0001
<b>Model 2<sup>d</sup></b>	1 (ref)	0.95 (0.85; 1.05)	0.87 (0.79; 0.97)	0.84 (0.73; 0.96)	0.002	0.94 (0.90; 0.97)	0.001

*HLI* Healthy Lifestyle Index

<sup>a</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>b</sup> P for linear relation (HLI as a continuous variable)

<sup>c</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records and inclusion month

<sup>d</sup> Adjusted for all variables in model 1 and cancer, type 2 diabetes or cardiovascular events during follow-up

**Annexe 11 : Texte intégral, de l'article « Association prospective entre la consommation d'aliments ultra-transformés et les symptômes dépressifs incidents dans la cohorte française NutriNet-Santé »**

**Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Chantal Julia<sup>1,2</sup>, Benjamin Allès<sup>1</sup>, Mathilde Touvier<sup>1</sup>, Cédric Lemogne<sup>3,4,5</sup>, Bernard Srour<sup>1</sup>, Serge Hercberg<sup>1,2</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Karen E. Assmann<sup>1</sup>, Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Université Paris 13, Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France

<sup>2</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, F-93017 Bobigny, France

<sup>3</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

<sup>4</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'Adulte et du Sujet Agé, Paris, France

<sup>5</sup> Inserm, U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

**PubMed indexing:** Adjibade, Julia, Allès, Touvier, Lemogne, Srour, Hercberg, Galan, Assmann, Kesse-Guyot

**Corresponding author:**

Moufidath Adjibade

Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)

SMBH Université Paris 13

74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny, France

Tel: +33 1 48 38 89 63

Fax: +33 1 48 38 89 31

E-mail: m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr

**Running title:** Ultra-processed food and depressive symptoms

**Abbreviations:**

UPF: Ultra-processed food

BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

CI: Confidence interval

CU: Consumption unit

HR: Hazard Ratios

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

mPNNS-GS: modified French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score

SD: Standard Deviation

## **Abstract**

**Background:** Ultra-processed foods (UPF) consumption has increased over the last decades in Westernized countries. Our objective was to investigate for the first time the association between the proportion of UPF (%UPF) in the diet and incident depressive symptoms in the NutriNet-Santé cohort.

**Methods:** The sample included 26,730 participants (aged 18-86 years) initially free of depressive symptoms using validated cut-offs of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (score  $\geq 17$  for men and  $\geq 23$  for women).

The proportion (in weight) of UPF in the diet was computed for each subject using the NOVA classification applied to dietary intakes collected by repeated 24h records. The association between UPF and depressive symptoms was estimated by Cox proportional hazards models accounting for a wide range of confounders and in particular dietary patterns and nutrient intakes.

**Results:** Over a mean follow-up of 5.4 years, 2,221 incident cases of depressive symptoms were identified. An increased risk of depressive symptoms was observed with an increased % UPF in the diet, even after adjustment for a western diet pattern or lipid, sugar and salt intake (hazard ratio for a 10% increase in UPF=1.21, 95% confidence interval=1.15-1.27). Considering %UPF in food groups, the association was significant for %UPF in the following food groups: beverages, dairy products, snacks and fats.

**Conclusion:** Overall, UPF consumption was positively associated with the risk of incident depressive symptoms, suggesting that accounting for this non-nutritional aspect of the diet could be important for mental health promotion.

**Keywords:** Mental health - Depression - Ultra-processed food – Prospective cohort



## **Introduction**

Depression is a very common disorder, one of the 5 leading causes of years lived with disability in 2016 (1) and according to WHO, the 1st leading cause of disease burden globally (2). Depression etiology implies complex interactions between various factors including social, psychological and biological factors.

Some treatments are effective but their limitations, as well as the detrimental effect of any depressive episode on the future course of the disease make prevention crucial (3). Among large-scale preventive interventions, acting on modifiable factors such as diet is a good candidate for public health action. Large-scale epidemiological studies have consistently documented an association between a healthy diet or dietary indexes reflecting the holistic quality of the diet and a lower risk of depression (4–6). On the opposite, a western dietary pattern characterized among other things by more processed foods has been associated with poor mental health (5,7). For instance, in the NutriNet-Santé study we have observed that several dietary indexes reflecting nutritional recommendations were prospectively and inversely associated with the risk to develop depressive symptoms (8).

Previous studies that reported those associations between unbalanced diets and depression considered nutritional characteristics of the diet, and interaction within the food matrix. However some of those diets integrate a large part of ultra-processed food (UPF) (i.e. industrial recipes that are practical, ready to eat and palatable (9)) which consumption has drastically increased over the past decades (10–12). For instance, a recent American study reported that, between 2007-2012, about 60% of the overall energy intake was provided by UPF (13). The NOVA classification has been proposed to characterize ultra-processed foods, distinguishing 4 groups of food according to the extent and the purpose of processing (14). In the French NutriNet-Santé study, UPF contributed to 35.9% of the daily energy intake and the proportion of UPF (%UPF) in the diet has been associated with a poor overall quality of the diet (15).

While processing ensures improvement of food availability, digestibility, short-term safety, transportability, and storage life (16), UPF are often energy-dense, mostly very rich in fat, sugar and salt and poor in micronutrients, thus they may have a potential deleterious role on health. Beyond their unfavorable nutritional composition, they also contain other components generated during transformation such as neo-formed molecules produced during heating, food additives used in manufacturing and molecules migrated from packaging, some of which might have a detrimental role for functioning and health. Recent studies on the link between UPF

consumption and health have shown a positive association between UPF consumption and obesity (17,18), hypertension (19) and metabolic disorders (20). In addition, in the French NutriNet-Santé study, we recently showed that a 10% increase of UPF in the diet was associated with a 12% increase in cancer risk after accounting for known risk factors and specific dietary patterns (21).

As regards mental disorders, the available scientific literature is very scarce although some hypothesizes involving food additives are emerging (22).

The objective of the present study was to investigate for the first time the prospective association between %UPF in the diet and the risk of depressive symptoms using the data of the NutriNet-Santé cohort study.

## **METHODS**

### **Study population**

The data used in the current study are based on the web-based observational NutriNet-Santé cohort study, launched in France in 2009. The objective of the study is to investigate the link between nutrition and health, as well as determinants of dietary behaviors and nutritional status. Details on the design and method have been previously described (23). Participants are adult volunteers (aged  $\geq 18$  years) recruited from the general population with access to Internet by a vast multimedia campaign. Yearly, participants are asked to complete a set of self-administered web-based questionnaires related to sociodemographic data, economic conditions, physical activity, dietary intake, anthropometric data and health status. The NutriNet-Santé study is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL no. 908450 and no. 909216). Electronic informed consent was obtained from all participants. The NutriNet-Santé study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **Depressive symptoms**

Two years after inclusion and every two years thereafter, depressive symptoms were assessed using the French version of the validated self-administered Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (24,25). The CES-D scale is composed of 20 items evaluating the frequency of depressive symptoms during the previous week. Response modalities are based on

a four-point scale (0='less than 1 day'; 1='1–2 days'; 2='3–4 days'; and 3='5–7 days'). All sub-scores were summed to yield a total score ranging from 0 (no depressive symptoms) to 60 (elevated depressive symptoms). In our study, the internal consistency assessed by Cronbach's alpha coefficient was high ( $> 0.80$ ) at each CES-D scale assessment. In the present study, the presence of depressive symptoms was defined using the French validated cut-off values (CES-D  $\geq 17$  in men and  $\geq 23$  in women) (24,25). We defined “incident cases of depressive symptoms” as participants who were free of depressive symptoms at the 1st CES-D assessment, and then presenting depressive symptoms at least once during follow-up (i.e., based on one or multiple of the CES-D questionnaires completed after the initial CES-D assessment).

### **Dietary data and ultra-processed food consumption assessment**

At inclusion and every six months thereafter, participants were invited to provide three non-consecutive 24-hour dietary records. These were randomly assigned over a 2-week period (two weekdays and one weekend day) to cover intra-individual variability in intake. Consumption of all types of foods and beverages were reported on the web-based dietary record platform validated for self-administration (26). The NutriNet-Santé web-based self-administered 24-hour dietary records have also been validated against blood and urinary biomarkers (27,28). Portion sizes were determined using validated photographs (29), household measures or directly by providing exact quantity (grams/milliliters). Energy and nutrient intakes were estimated using the published NutriNet-Santé food composition table including more than 3000 food items (30). Composite home-made dishes were decomposed by using French recipes validated by nutrition professionals. Dietary under-reporters were identified using the method developed by Black (31). The dietary data used in the present study are those collected during the first two years of follow-up (inclusion until the 1st CES-D assessment). Daily mean food intakes were calculated from all dietary records weighted according to the type of day (weekdays or weekend) with, on average, 7.98 (SD=2.28) recorded days.

To account for the dietary profiles of participants, as a potentially strong confounder in the context of our study, we used principal component analysis (PCA) to extract “dietary pattern scores” that are independent linear combinations of 22 pre-defined food groups, maximizing the explained variance. The number of dietary patterns retained was determined according to Cattell's Scree plots and the interpretability of the factors. Food groups with absolute factor-loading coefficients  $> 0.3$  were considered to be strongly associated with a pattern and an individual pattern score was calculated by summing the intake of the 22 food groups, weighted

by their factor loading. The first two dietary patterns accounted for about 18% of the initial variance (Supplemental Table 1). The first factor, corresponding to a “healthy” dietary pattern, was strongly and positively correlated with intake of whole grains, olive oil, vegetables and fruit. The second factor, corresponding to a “western” dietary pattern, was strongly correlated with refined grains, potatoes, meat and alcoholic beverages.

### **Classification of level of processing**

All foods and beverages were classified according to the 4-group NOVA food classification system (un/minimally processed, culinary ingredient, processed food and ultra-processed food) (12,14). The present study primarily focused on the “ultra-processed foods” (UPF) category”. UPF are manufactured food products containing numerous ingredients as well as additives such as hydrogenated oils, non-sugar sweeteners, modified starch, flavoring agents, emulsifiers, humectants, colors, and other additives used for cosmetic purpose.

This category of foods includes packaged sweet and savory snacks, sodas and sweetened drinks, manufactured desserts, instant soups and noodle kits, prepared/reconstituted/transformed meat using nitrite preservatives (other than salt), packaged breads, ready-to-eat meals (cookies, confectionary, ice-cream, soft drinks etc.) and poultry and fish nuggets.

All food and drink products of the NutriNet-Santé composition table were identified as UPF or not. Home-made or artisanal foods were decomposed according to standard recipes to apply the NOVA classification to their ingredients. The proportion (in weight, % grams/day) of UPF (%UPF) in the diet was calculated for each participant.

### **Covariates**

Data on sex, date of birth, marital status (living alone, cohabiting or separated/divorced/widowed), educational level (less than high school diploma, high school diploma or university level), occupational categories (never-employed/other activity, self-employed, employee, intermediate profession and managerial staff), residential area (rural or urban), smoking status (never, former or current smoker), household composition and monthly household income (<1200, 1200–1800, 1800–2700, >2700 euros and a category of participants who refused to disclose their income) were collected at baseline using a self-administered web-based questionnaire (32).

Monthly household income was estimated per consumption unit (CU) using a weighting system : one CU attributed for the first adult in the household, 0.5 CU for other persons aged 14 or older, and 0.3 CU for children under 14 (33). Weight and height data were collected by a validated self-administered anthropometric questionnaire (34). Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). Physical activity was assessed using a short form of the French version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (35). Energy expenditure was classified as low physical activity (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), moderate physical activity (≥30 and <60 minutes) or high physical activity (≥60 minutes). Prevalent and incident cases of cancer and cardiovascular diseases were self-reported during follow-up; incident cases were validated by a medical committee based on hospitalization reports, and a link was made with medico-administrative databases of the French National Health insurance. Type 2 diabetes was self-reported or identified using specific medication.

### **Statistical analysis**

Among all volunteers recruited between 2009 and 2011 to ensure a sufficient follow-up (n=124,925), participants with at least 2 CES-D questionnaire assessments were selected (N=40,831). Among the 35,782 eligible participants with at least 2 completed non-mandatory CES-D questionnaires during follow-up and free of depressive symptoms at the 1st CES-D, we selected those with available dietary data (at least 3 24h records between baseline and the 1st CES-D assessment and not defined as under-reporters) and who had not reported depression or treatment with antidepressants during the dietary data collection (before the 1st CES-D assessment). Thus, a final study sample of 25,837 participants was obtained.

In the present study, data were missing for some covariates (n=7 for marital status, n=72 for occupational categories, n=317 for residential area, n=195 for educational level and n=435 for physical activity). As the proportion of missing values was <1% they were handled using the Hot Deck method, i.e. by replacing missing values with the value of respondents with similar characteristics (36) .

Participants included in the present study were compared with excluded eligible participants using chi-square tests or t-tests. Participants' characteristics and nutritional factors were compared across quartiles of %UPF using linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method (37).

The associations between %UPF (modeled as quartiles and as a continuous variable, while estimating coefficients associated with a 10% increase in UPF) and risk of depressive symptoms were assessed using Cox proportional hazards regression models for interval censored data. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated. Linear trend tests across quartiles of %UPF were assessed by modelling these quartiles as ordinal variables.

Age was used as the primary time scale variable. Entry time was defined as the age at the first CES-D measurement. Exit time was the age at last completed CES-D questionnaire, or the average of the age between the first occurrence of depressive symptoms and the age at the previous measurement for non-cases and cases respectively.

The first model (main model) was adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, monthly household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h records and inclusion month, smoking status, alcohol consumption, physical activity and BMI (continuous variable). Three additional models were created to also account for a) PCA-extracted dietary patterns, or b) nutrient intakes, namely carbohydrates, lipids and salt intakes or c) for health events occurring during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular diseases). An additional model was performed with additional adjustment for use of antidepressants during the follow-up.

A potential interaction between %UPF and the Western and the healthy dietary patterns on the risk of depressive symptoms was tested. We also considered a potential interaction between %UPF and the ratio between energy intake and energy needs calculated using the PAL (physical activity level) and basal metabolic rate (which was estimated using the Schofield equations accounting for age, sex, weight and height (38)).

Another supplementary analysis was performed by considering the % of UPF within each food group. For this analysis, models were further adjusted for the intake of the considered food group.

### **Sensitivity analyses**

A number of sensitivity analyses were performed to test the robustness of our findings. First, for comparison with international data, the proportion of total energy intake from UPF, usually used in other studies, in the diet was also calculated and main analyses were rerun. Second, we

tested the robustness of our findings when other CES-D cut-offs ( a) 16 or b) 19) were considered (24,25).

All statistical analyses were conducted using SAS (version 9.4; SAS institute Inc., Cary, NC, USA) with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **Results**

The sample included 6,350 men and 20,380 women with a mean age of  $47.26 \pm 14.17$  years at baseline. Among eligible participants (N=35,782), those included were more educated, more often managerial staff, more often physically active, and presented less often an obesity or chronic diseases than those excluded (Supplemental Table 2).

During follow-up (mean=5.4, SD=1.13 years), a total of 2,221 cases of incident depressive symptoms were identified. Baseline characteristics of the studied sample are presented in Table 1. The average %UPF was  $15\% \pm 8\%$  in gram and  $32\% \pm 11\%$  in energy.

Participants with an elevated %UPF in the diet were younger, more often employees, never or current smokers and had a lower income. They also more often presented obesity. The %UPF in the diet was also associated with a less nutritionally healthy diet (Table 2), since higher %UPF values were associated with higher energy intakes and saturated fatty acids intakes. On the other hand, a negative correlation with micronutrients (beta-carotene, vitamin C, folic acid, Vitamin B12, magnesium and fibers) and omega 3 fatty acids was observed.

The association between ultra-processed food intake and incident depressive symptoms is presented in Table 3. In the main model adjusted for sociodemographic and lifestyle data, a strong and linear relationship was observed between %UPF in the diet and the risk of incident depressive symptoms. A 10% increase in %UPF in the diet was associated with a 12% (95%CI=7- 17%) higher risk of depressive symptoms.

Further adjustment for dietary patterns, dietary intakes (carbohydrates, lipids and sodium) or for health events or use of antidepressants during follow-up did not modify the association.

On the other hand, when considering the ratio of energy intake to energy needs, an interaction with %UPF was detected (P=0.04). Hence, analysis stratified according to this ratio (while using the sex-specific EI/BMR median value as cut-off: 1.34 for men and 1.32 for women) were performed (Table 4). The association between %UPF and the risk of depressive symptoms was stronger in participants with low energy intakes compared to their needs than their counterparts (HR for a 10% increase in UPF in the diet=1.23, 95%CI=1.15-1.31 versus 1.19,

95%CI=1.10-1.28). No interaction ( $P>0.15$ ) between dietary patterns and %UPF on the risk of depressive symptoms was observed.

The associations between %UPF in each food group and the risk of depressive symptoms are presented in Table 5. A significantly increased risk was observed for high %UPF in the following food groups: beverages, snacks, fats, and dairy products. The strongest association was detected for %UPF in beverages (HRQ4 vs.Q1=1.24, 95%CI=1.12-1.37).

### **Sensitivity analyses**

Sensitivity analyses using other CES-D cut offs (16 or 19) to identify cases of depressive symptoms yielded similar results (Supplemental Table 3). Likewise, the analysis using %UPF weighted on energy intake rather than on quantity consumed in gram also provided similar results as our main analysis (Supplemental Table 4).

## **DISCUSSION**

In this large cohort study of adults, the %UPF in the diet was positively associated with the risk of incident depressive symptoms even after extensive adjustment in particular for dietary patterns correlated to %UPF. Indeed, in coherence with previous studies, we found that the %UPF in the diet varied according to the socio-economic profile and lifestyle of individuals (39–41).

The first hypothesis which may explain our findings relies on the fact that ultra-processed foods are often part of generally “unhealthy”/western dietary patterns. Although not entirely composed of UPF, western diet is marked by elevated consumption of UPF and has been associated with depressive outcomes in epidemiologic study. Indeed, in a previous investigation based on data from the NutriNet-Santé study, the diet of high consumers of UPF was relatively “unhealthy” (15), i.e., characterized by a low consumption of fruit and vegetables and a high intake of sweet products or soft drinks. Similar findings were observed in a study conducted within the NHANES, a representative survey conducted in the American population (42). This is of high importance since “western”-style dietary patterns have been previously related to depression (5–7,43). In particular, a recent meta-analysis including 21 studies conducted in 10 countries reported that a diet rich in red meat, processed meat, refined grains, sweets, high-fat dairy products, butter, potatoes and high-fat gravy was associated with an elevated risk of depression: presenting a high versus a low “Western-type diet” score was associated with a 18% (95%CI=5-34%) increased risk (6).



In the Whitehall study, which included middle-aged UK adults, a diet rich in some types of UPF foods such as sweetened desserts, fried food, processed meat but also refined grains and high-fat dairy products was also associated with higher odds of depressive symptoms (OR tertile 3 vs. tertile 1=1.58, 95% CI 1.11-2.23) (44). In addition, in the Personality and Total Health (PATH) Through Life Study - a longitudinal community study including 3,663 Australian participants from 3 age cohorts (20+; 40+; 60+yrs) - a higher score concerning an unhealthy dietary pattern characterized by a high consumption of roast meat, sausages, hamburgers, steak, chips, crisps and soft drinks was an independent predictor of the risk depressive symptoms over time (43). Anyway these studies do not allow to distinguish the specific role of nutritional profile versus non-nutritional components, part of the western diet, implied in the association with depression.

Of note, depression has also been associated with a pro-inflammatory diet, which is characterized by a dietary pattern that has many similarities with a “western”-style diet (45–49).

Then, when stratifying analysis on “adequate energy intake” reflected by the ratio between energy intake and energy needs, a stronger association was observed among participants with lower energy intakes. This may suggest that a limited energy intake associated with a large part of UPF in the diet could limit the intakes of bioactive micronutrients that are beneficial for depression prevention.

Another hypothesis which may explain the link between UPF and depressive symptom is their high content in trans fatty acids (50). Indeed, in a Spanish cohort including about 12,000 adults followed during 6 years, a significant dose-response relationship was observed between trans fatty acids intake and the risk of incident depression (51).

Importantly, the link between UPF consumption and depression could be at least partly explained by effect of some non-nutrient components used for or produced during processing. Indeed, UPF often contain products additives (in particular emulsifiers) or molecules resulting from high temperature heating which may amongst others cause alterations to the gut microbiota (52,53), which has been suggested to show important interrelations with mental health (54). Pioneer investigations relating brain function and food additives have documented a role of artificial food coloring for hyperactivity and attention deficits in children (55). To the best of our knowledge, no investigation in humans has been conducted to explore the specific role of food additives for the risk of depression except concerning artificial sweeteners. Some

experimental studies argue for a modulating role of artificial sweeteners, such as aspartame, on neurotransmitters regulation which may lead to symptoms such as mood or depression (61). However, a recent review based on more 370 scientific papers than reported that data are currently insufficient to conclude (62).

A specific role of UPF on depression, beyond nutritional aspects, may, amongst others, also rely on changes in microbiota induced by non-nutritive components (56), in particular by emulsifiers which may provoke gut dysbiosis and mediate inflammatory processes in the gut (57). In addition, a specific nanoparticle used as, TiO<sub>2</sub>whitening agent, has been related to neuroinflammation in an animal model (58). Findings from animal studies have suggested that some food additives (e.g. monosodium glutamate) may induce anxiety and depression symptoms (59) or increase susceptibility to the depressor stimuli (60).

The association reported in this study is of interest in terms of public health namely for prevention of depression. In this context, it should be noted that the benefit of decreasing %UPF in diet may be even stronger in other populations than in our sample of French volunteers included in a diet-related study. Indeed, while UPF (as % of energy) accounted for 32 % in our population, a higher proportion has been documented in other studies. For instance, in the UK national diet and Nutrition Survey, 53 % of the energy intake (40) was provided through UPF. In North America, %UPF was even higher as evaluated by the representative survey (NHANES), with an average of 57.5% of calories coming from ultra-processed foods (42). Such elevated consumption of UPF may be an important lever in terms of public health strategy for the prevention of depression. Our results showing that the association between %UPF and the risk of depressive symptoms vary across food groups may help guiding future research toward the non-nutrient components that are most likely to convey an increased risk of depression. Should ultra-processed beverages, dairy products, snacks and fats share common food additives that are less present in other food groups, these food additives might warrant further scrutiny.

Some limitations of our study should be noted. First, the allocation of foods to the categories defined by the NOVA may have led to misclassification bias - in particular since the food composition table used so far in our study is based on generic foods, and not foods as sold. Thus, for food which can be more or less processed, the most frequent level of processing for a food item was applied. Second, given the observational design of our study, we cannot entirely exclude reverse causality, although our study is of prospective nature. Moreover, despite the

fact that we accounted for a wide range of confounders in our statistical models, unmeasured factors related to depression such as life events might have led to potential residual confounding, thus, causality of the observed associations is not established. Third, participants of the NutriNet-Santé study were volunteers in a nutrition-related cohort and thus more interested in nutritional issues and healthy lifestyles than the general population. In particular, their consumption of UPF may be lower than in the general population which may have led to an underestimation of the associations investigated in our study. Thus, any generalization of our findings should be done with caution. In addition, excluding participants with depressive symptoms at baseline might have resulted in excluding those most vulnerable to depression. Similar analysis in this specific population should deserve further investigations. Important strengths of this study include its prospective design, the large sample, the repeated assessment of depressive symptoms using a validated tool, as well as the quality of the dietary data based on repeated dietary records allowing to assess usual dietary intakes. Finally, the wide range of confounding factors contributed to improve the validity of our findings.

In conclusion, to our knowledge, this study is the first to prospectively assess the association between UPF consumption and depressive symptoms in an adult population. Our findings highlight a potential role of non-nutritional aspects of the diet in the depression development. Overall, there is a need to collect more detailed data on the degree of food processing and additive or contaminant contents in food surveys to better explore UPF consumption and its potential impact on health.

### **Financial support**

The NutriNet-Santé study is supported by the following public institutions: Ministère de la Santé, Santé publique France (SPF), Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP), Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Région Ile-de-France (CORDDIM), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), and Université Paris 13. The funders or study sponsors had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation of data, preparation of the manuscript, and decision to submit it for publication. BS was funded by the French National Cancer Institute INCa and the “Fondation de France” foundation.

### **Conflict of interest**

Cédric Lemogne has received honoraria for board membership from Lundbeck and for speaking at invited symposia from Janssen, Lundbeck and Otsuka Pharmaceuticals.

Other authors have no conflict of interest to disclose.

### **Authors' contribution**

MA and EKG wrote the statistical analysis outline, analyzed the data, and drafted and revised the paper. EKG has primary responsibility for the final content. EKG, BA, MT, and CJ participated in the development of the NOVA classification. SH, EKG, PG, BA, MT and CJ designed data collection tools, implemented the study, monitored data collection for the whole study. MA, CJ, BA, MT, CL, BS, SH, PG, KEA, EKG and critically revised the paper for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript.

## References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 16 sept 2017;390(10100):1211-59.
2. WHO Fact sheet - Depression [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Post RM. Heading off depressive illness evolution and progression to treatment resistance. *Dialogues Clin Neurosci.* juin 2015;17(2):105-9.
4. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr.* juin 2014;53(1436-6215 (Electronic)):997-1013.
5. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* janv 2014;99(1938-3207 (Electronic)):181-97.
6. Li Y, Lv M-R, Wei Y-J, Sun L, Zhang J-X, Zhang H-G, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;253:373-82.
7. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *PsychosomMed.* juill 2011;73(1534-7796 (Electronic)):483-90.
8. Adjibade M, Lemogne C, Julia C, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, et al. Prospective association between adherence to dietary recommendations and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *Br J Nutr.* 23 mai 2018;1-11.
9. Luiten CM, Steenhuis IH, Eyles H, Ni Mhurchu C, Waterlander WE. Ultra-processed foods have the worst nutrient profile, yet they are the most available packaged products in a sample of New Zealand supermarkets. *Public Health Nutr.* févr 2016;19(3):530-8.
10. Martínez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML da C, Moubarac J-C, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open.* 9 mars 2016;6(3):e009892.

11. Moubarac J-C, Martins APB, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutr.* déc 2013;16(12):2240-8.
12. Monteiro C. A., Moubarac J.-C., Cannon G., Ng S. W., Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev.* 23 oct 2013;14(S2):21-8.
13. Baraldi LG, Martinez Steele E, Canella DS, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open.* 09 2018;8(3):e020574.
14. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac J-C, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* janv 2018;21(1):5-17.
15. Julia C, Martinez L, Allès B, Touvier M, Hercberg S, Méjean C, et al. Contribution of ultra-processed foods in the diet of adults from the French NutriNet-Santé study. *Public Health Nutr.* 13 juill 2017;1-11.
16. Ludwig DS. Technology, diet, and the burden of chronic disease. *JAMA.* 6 avr 2011;305(13):1352-3.
17. Louzada ML da C, Baraldi LG, Steele EM, Martins APB, Canella DS, Moubarac J-C, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev Med.* déc 2015;81:9-15.
18. Canella DS, Levy RB, Martins APB, Claro RM, Moubarac J-C, Baraldi LG, et al. Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PloS One.* 2014;9(3):e92752.
19. Mendonça R de D, Lopes ACS, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens.* 1 avr 2017;30(4):358-66.
20. Tavares LF, Fonseca SC, Garcia Rosa ML, Yokoo EM. Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. *Public Health Nutr.* janv 2012;15(1):82-7.

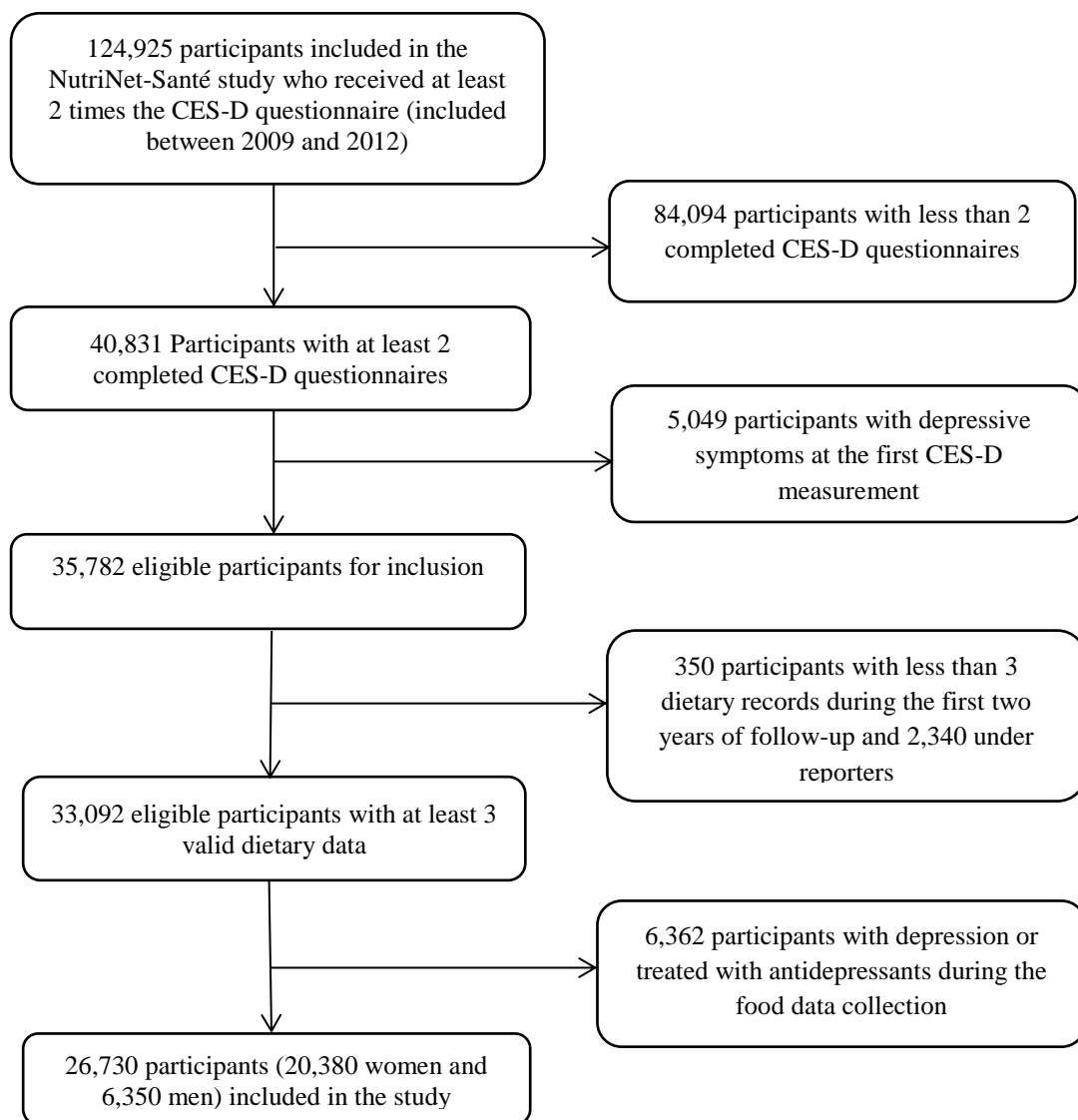
21. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 14 2018;360:k322.
22. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol*. 24 juill 2014;33:22.
23. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Sante 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(1471-2458):242.
24. Führer R, Rouillon F. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. 4, 163-166. *Psychiatr Psychobiol*. 1989;4(3):163-6.
25. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1 juin 1977;1(3):385-401.
26. Touvier M, Kesse-Guyot E, Méjean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr*. avr 2011;105(7):1055-64.
27. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet*. mars 2016;116(3):427-438.e5.
28. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr*. 28 mars 2015;113(6):953-62.
29. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland-Cachera M, et al. Validation of the photo manual used for the collection of dietary data in the SU.VI.MAX. study. *Cah Nutr Diététique*. 1996;
30. NutriNet-Santé coordination. Table de composition des aliments - Etude NutriNet-Santé. Paris: Economica; 2013.

31. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *IntJ Obes Relat Metab Disord.* sept 2000;24(9):1119-30.
32. Vergnaud A-C, Touvier M, Méjean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health.* août 2011;56(4):407-17.
33. INSEE. Definitions and methods. 2009 [cité 23 févr 2015]; Disponible sur: <http://www.insee.fr/en/methodes/>
34. Lassale C, Péneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Santé study. *J Med Internet Res.* 8 août 2013;15(8):e152.
35. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* sept 2006;9(1368-9800 (Print)):755-62.
36. Andridge RR, Little RJA. A Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-response. *Int Stat Rev Rev Int Stat.* avr 2010;78(1):40-64.
37. Willett W. *Nutritional Epidemiology.* OUP USA; 2012. 547 p.
38. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39 Suppl 1:5-41.
39. Moubarac J-C, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite.* 01 2017;108:512-20.
40. Adams J, White M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008-12). *Int J Behav Nutr Phys Act.* 18 déc 2015;12:160.
41. Djupegot IL, Nenseth CB, Bere E, Bjørnarå HBT, Helland SH, Øverby NC, et al. The association between time scarcity, sociodemographic correlates and consumption of ultra-processed foods among parents in Norway: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 15 2017;17(1):447.



42. Martínez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr.* 14 2017;15(1):6.
43. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Dietary patterns and depressive symptoms over time: examining the relationships with socioeconomic position, health behaviours and cardiovascular risk. *PloS One.* 2014;9(1):e87657.
44. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *BrJPsychiatry.* nov 2009;195(1472-1465 (Electronic)):408-13.
45. Shivappa N, Jackson MD, Bennett F, Hebert JR. Increased Dietary Inflammatory Index (DII) Is Associated With Increased Risk of Prostate Cancer in Jamaican Men. *NutrCancer.* 2015;67(1532-7914 (Electronic)):941-8.
46. Shivappa N, Wirth MD, Hurley TG, Hebert JR. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. *MolNutrFood Res.* 22 nov 2016;(1613-4133 (Electronic)).
47. Shivappa N, Hébert JR, Veronese N, Caruso MG, Notarnicola M, Maggi S, et al. The relationship between the dietary inflammatory index (DII®) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *J Affect Disord.* 4 avr 2018;235:39-44.
48. Adjibade M, Andreeva VA, Lemogne C, Touvier M, Shivappa N, Hébert JR, et al. The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *J Nutr.* mai 2017;147(5):879-87.
49. Akbaraly T, Kerlau C, Wyart M, Chevallier N, Ndiaye L, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and recurrence of depressive symptoms: Results from the Whitehall II Study. *ClinPsycholSci.* nov 2016;4(2167-7026 (Print)):1125-34.
50. Stender S, Astrup A, Dyerberg J. Ruminant and industrially produced trans fatty acids: health aspects. *Food Nutr Res.* 2008;52.
51. Sanchez-Villegas A, Verberne L, De IJ, Ruiz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L, et al. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoSOne.* 2011;6(1932-6203 (Electronic)):e16268.

52. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabril V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. *J Physiol Biochem.* févr 2018;74(1):69-83.
53. Holder MK, Chassaing B. Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiol Behav.* 14 févr 2018;
54. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 14 août 2017;23(30):5486-98.
55. Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Stochelski MA, Arnold LE, Galland L. Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children. *Nutr Rev.* mai 2013;71(5):268-81.
56. Holder MK, Chassaing B. Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiol Behav.* 14 févr 2018;
57. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet–Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients.* 17 mars 2018;10(3):365.
58. Grissa I, Guezguez S, Ezzi L, Chakroun S, Sallem A, Kerkeni E, et al. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. *Environ Sci Pollut Res Int.* oct 2016;23(20):20205-13.
59. Quines CB, Rosa SG, Da Rocha JT, Gai BM, Bortolatto CF, Duarte MMMF, et al. Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic-like behaviors in young rats. *Life Sci.* 27 juin 2014;107(1-2):27-31.
60. Campos-Sepúlveda AE, Martínez Enríquez ME, Rodríguez Arellanes R, Peláez LE, Rodríguez Amézquita AL, Cadena Razo A. Neonatal monosodium glutamate administration increases aminooxyacetic acid (AOA) susceptibility effects in adult mice. *Proc West Pharmacol Soc.* 2009;52:72-4.
61. Choudhary AK, Lee YY. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci.* juin 2018;21(5):306-16.
62. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J.* 8 sept 2017;16(1):55.



**Figure 1** Flow chart of participant selection.

**Table 1** Baseline characteristics according to the quartiles of ultra-processed food (UPF) consumption, NutriNet-Santé study (n=26,730)

Baseline characteristics	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend <sup>2</sup>
<b>UPF, range</b>	0-10%	10-14%	14-19%	19-76%	
<b>UPF, median (IQR)</b>	7% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (8%)	
<b>n</b>	6,682	6,683	6,683	6,682	
<b>Age, y</b>	51.6 ± 12.2	48.9 ± 13.4	46.6 ± 14.2	42.0 ± 15.0	<0.0001
<b>Sex, n (%)</b>					0.43
Male	1520 (22.7)	1663 (24.9)	1577 (23.6)	1590 (23.8)	
Female	5162 (77.3)	5020 (75.1)	5106 (76.4)	5092 (76.2)	
<b>Marital status, n (%)</b>					<0.0001
Living alone	619 (9.2)	777 (11.6)	920 (13.8)	1332 (19.9)	
Cohabiting	5244 (78.5)	5202 (77.9)	5093 (76.2)	4785 (71.6)	
Separated/Divorced/Widowed	819 (12.3)	704 (10.5)	670 (10.0)	565 (8.5)	
<b>Educational level, n (%)</b>					0.29
< High school diploma	1311 (19.6)	1283 (19.2)	1369 (20.5)	1226 (18.3)	
High school diploma	986 (14.8)	964 (14.4)	983 (14.7)	1196 (17.9)	
University level	4385 (65.6)	4436 (66.4)	4331 (64.8)	4260 (63.8)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>					<0.0001
Never-employed/other activity	103 (1.5)	150 (2.2)	227 (3.4)	367 (5.5)	
Self employed	338 (5.1)	324 (4.9)	316 (4.7)	373 (5.6)	
Employee	1369 (20.5)	1479 (22.1)	1680 (25.2)	1975 (29.6)	
Intermediate profession	1984 (29.7)	2022 (30.3)	1973 (29.5)	1834 (27.4)	
Managerial staff	2888 (43.2)	2708 (40.5)	2487 (37.2)	2133 (31.9)	
<b>Household income, n (%)</b>					<0.0001
Not answered	664 (9.9)	587 (8.8)	654 (9.8)	744 (11.1)	
< 1200 euros	624 (9.3)	722 (10.8)	825 (12.3)	1071 (16.0)	
1200-1800 euros	1349 (20.2)	1516 (22.7)	1623 (24.3)	1698 (25.4)	
1800-2700 euros	1668 (25.0)	1717 (25.7)	1727 (25.8)	1712 (25.6)	
≥ 2700 euros	2377 (35.6)	2141 (32.0)	1854 (27.7)	1457 (21.8)	
<b>Residential area, n (%)</b>					0.07
Rural	1431 (21.4)	1444 (21.6)	1519 (22.7)	1499 (22.4)	
Urban	5251 (78.6)	5239 (78.4)	5164 (77.3)	5183 (77.6)	
<b>Smoking status, n (%)</b>					<0.0001
Former smoker	2799 (41.9)	2547 (38.1)	2313 (34.6)	2071 (31.0)	
Current smoker	721 (10.8)	809 (12.1)	771 (11.5)	905 (13.5)	
Never-smoker	3162 (47.3)	3327 (49.8)	3599 (53.9)	3706 (55.5)	
<b>Physical activity, n (%) <sup>3</sup></b>					<0.0001
Low	1212 (18.1)	1473 (22.1)	1682 (25.2)	2014 (30.1)	
Moderate	1478 (22.1)	1612 (24.1)	1660 (24.8)	1614 (24.2)	
High	3992 (59.8)	3598 (53.8)	3341 (50.0)	3054 (45.7)	
<b>Body mass index, n (%)</b>					0.001
Underweight	294 (4.4)	276 (4.1)	272 (4.1)	350 (5.2)	
Normal weight	4517 (67.6)	4459 (66.7)	4417 (66.1)	4323 (64.7)	
Overweight	1448 (21.7)	1477 (22.1)	1522 (22.8)	1414 (21.2)	
Obesity	423 (6.3)	471 (7.1)	472 (7.0)	595 (8.9)	
<b>Chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	2936 (44.0)	2829 (42.4)	2659 (39.8)	2307 (34.6)	<0.0001
<b>Baseline CES-D, mean score</b>	7.74 ± 5.38	7.94 ± 5.35	8.26 ± 5.46	8.90 ± 5.56	<0.0001

CES-D Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale ; Q Quartiles; UPF Proportion of ultra-processed food intake

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, and cardiovascular diseases

**Table 2** Baseline nutritional and dietary intakes according to the quartiles of ultra-processed food consumption, NutriNet-Santé study, N=26,730<sup>1</sup>

Nutritional factors	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	P-trend <sup>2</sup>
UPF, range	0-10%	10-14%	14-19%	19-76%	
UPF, median (IQR)	7% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (8%)	
n	6,682	6,683	6,683	6,682	
Total energy intake, Kcal/d	1830 ± 434	1913 ± 446	1921 ± 448	1934 ± 459	<0.0001
Alcohol intake, g/d	9.5 ± 12.2	9.8 ± 12.2	8.3 ± 10.7	6.9 ± 9.9	<0.0001
Energy intake without alcohol, Kcal/d	1764 ± 413	1845 ± 421	1863 ± 427.4	1886 ± 442	<0.0001
Carbohydrates, % energy <sup>3</sup>	42.8 ± 6.5	43.1 ± 5.7	43.2 ± 5.7	43.6 ± 5.7	<0.0001
Lipids, % energy <sup>3</sup>	38.2 ± 6.1	38.7 ± 5.4	38.9 ± 5.1	39.0 ± 5.3	<0.0001
Saturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	31.6 ± 6.7	32.8 ± 6.5	33.4 ± 6.3	33.7 ± 6.4	<0.0001
Monounsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	30.8 ± 6.7	30.4 ± 5.8	30.3 ± 5.6	30.2 ± 5.5	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	11.6 ± 3.9	11.4 ± 3.4	11.3 ± 3.3	11.4 ± 3.4	0.003
Omega-3 fatty acids, g/d <sup>4</sup>	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.6	1.3 ± 0.6	<0.0001
Protein, % energy <sup>3</sup>	18.6 ± 3.8	17.8 ± 3.2	17.6 ± 3.3	17.1 ± 3.4	<0.0001
Beta-carotene, µg/d <sup>4</sup>	4031 ± 2233	3668 ± 1845	3502 ± 1927	3121 ± 1893	<0.0001
Vitamin C, mg/d <sup>4</sup>	132 ± 58.9	122 ± 63.0	116 ± 63.0	107 ± 64.1	<0.0001
Vitamin D, µg/d <sup>4</sup>	2.9 ± 1.8	2.8 ± 1.6	2.7 ± 1.5	2.5 ± 1.5	<0.0001
Vitamin E, mg/d <sup>4</sup>	12.1 ± 3.6	11.7 ± 3.2	11.6 ± 3.2	11.5 ± 3.3	<0.0001
Folic acid, µg/d <sup>4</sup>	356 ± 91.5	337.9 ± 79.7	330 ± 82.5	311 ± 86.3	<0.0001
Vitamin B12, µg/d <sup>4</sup>	5.8 ± 4.4	5.5 ± 3.7	5.3 ± 3.7	5.0 ± 3.5	<0.0001
Magnesium, mg/d <sup>4</sup>	367 ± 88.0	348 ± 80.3	334 ± 81.7	318 ± 86.8	<0.0001
Fiber (g/d) <sup>4</sup>	22.0 ± 5.7	20.6 ± 5.1	19.7 ± 5.1	18.2 ± 5.6	<0.0001
Starchy foods	213 ± 95.8	209 ± 92.2	199 ± 86.6	182 ± 83.8	<0.0001
Fruit and vegetables	579 ± 241	530 ± 215	503 ± 215	450 ± 225	<0.0001
Meat, fish, eggs	140 ± 64.1	134 ± 59.8	130 ± 59.8	120 ± 61.7	<0.0001
Alcoholic drinks	113 ± 151	118 ± 150	99.1 ± 129	82.9 ± 118	<0.0001
Beverages	1385 ± 580	1232 ± 481	1092 ± 438	945 ± 405	<0.0001
Dairy products	231 ± 152	233 ± 137	245 ± 139	256 ± 146	<0.0001
Fatty / sweet products	80.2 ± 51.1	99.0 ± 55.1	106 ± 58.7	116 ± 63.1	<0.0001
snacks	104 ± 66.4	125 ± 69.5	138 ± 75.4	156 ± 86.8	<0.0001
Fats	28.7 ± 16.5	28.1 ± 16.1	27.4 ± 16.5	25.5 ± 16.7	<0.0001

Q Quartiles; UPF Proportion of ultra-processed food intake

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast

<sup>3</sup> Values are percentages of total daily energy intake (without alcohol)

<sup>4</sup> Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method

**Table 3** Association between ultra-processed food intake and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study

	<b>Q 1</b>	<b>Q 2</b>	<b>Q 3</b>	<b>Q 4</b>	<b>P-trend</b>	<b>Continuous<sup>1</sup></b>	<b>P<sup>2</sup></b>
UPF, range	0-10%	10-14%	14-19%	19-76%			
UPF, median (IQR)	7% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (8%)			
n	6,682	6,683	6,683	6,682		26,730	
Number of cases	491	459	557	714		2,221	
Model 1 <sup>3</sup> (Main Model)	1 (ref)	0.91 (0.80; 1.04)	1.09 (0.96; 1.23)	1.30 (1.15; 1.47)	<0.0001	1.21 (1.15; 1.27)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.91 (0.80; 1.04)	1.08 (0.95; 1.23)	1.29 (1.13; 1.47)	<0.0001	1.22 (1.16; 1.29)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.91 (0.80; 1.04)	1.09 (0.96; 1.24)	1.30 (1.15; 1.47)	<0.0001	1.21 (1.15; 1.27)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.91 (0.80; 1.04)	1.09 (0.96; 1.23)	1.30 (1.15; 1.47)	<0.0001	1.21 (1.15; 1.27)	<0.0001
Model 5 <sup>7</sup>	1 (ref)	0.91 (0.80; 1.04)	1.08 (0.95; 1.22)	1.29 (1.14; 1.46)	<0.0001	1.20 (1.15; 1.26)	<0.0001

Values are hazard ratios (95% confidence intervals). *IQR* Interquartile Range; *Q* Quartiles; *UPF* Proportion of ultra-processed food intake

<sup>1</sup> Hazard ratios for 10% increase in the proportion of ultra-processed food intake

<sup>2</sup> P for continuous variable

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, number of 24h-dietary records, inclusion month, energy intake without alcohol, alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 and “Healthy” and “Western” dietary pattern (derived from the factor analysis)

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and intakes of lipids, sodium, and carbohydrates

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 1 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

<sup>7</sup> Adjusted for all variables in model 1 and use of antidepressants during follow-up

**Table 4** Association between ultra-processed food intake and incident depressive symptoms according to the ratio of energy intake to energy needs, NutriNet-Santé study, N=26,730 <sup>1</sup>

	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	P-trend	Continuous <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
<b>EI/BMR &lt; median</b>							
UPF, range	0-9%	9-13%	13-18%	18-76%			
UPF, median (IQR)	7% (2%)	11% (2%)	16% (2%)	23% (8%)			
n	3,341	3,342	3,342	3,341		13,366	
Number of cases	241	245	319	367		1,172	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.98 (0.82; 1.17)	1.26 (1.06; 1.50)	1.35 (1.14; 1.60)	<0.0001	1.23 (1.15; 1.31)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.97 (0.81; 1.16)	1.25 (1.05; 1.49)	1.33 (1.10; 1.59)	0.0002	1.23 (1.15; 1.32)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.98 (0.82; 1.18)	1.27 (1.07; 1.51)	1.36 (1.15; 1.62)	<0.0001	1.23 (1.15; 1.32)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.97 (0.81; 1.17)	1.26 (1.06; 1.49)	1.35 (1.14; 1.61)	<0.0001	1.23 (1.15; 1.31)	<0.0001
Model 5 <sup>7</sup>	1 (ref)	0.98 (0.82; 1.18)	1.26 (1.06; 1.49)	1.36 (1.14; 1.61)	<0.0001	1.22 (1.14; 1.31)	<0.0001
<b>EI/BMR ≥ median</b>							
UPF, range	0-10%	10-14%	14-19%	19-76%			
UPF, median (IQR)	8% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (6%)			
n	3341	3341	3341	3341		13,364	
Number of cases	247	216	241	345		1,049	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.85 (0.71; 1.03)	0.93 (0.78; 1.12)	1.24 (1.04; 1.48)	0.01	1.19 (1.10; 1.28)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.85 (0.71; 1.03)	0.93 (0.77; 1.12)	1.24 (1.03; 1.50)	0.01	1.21 (1.11; 1.31)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.85 (0.71; 1.03)	0.93 (0.77; 1.11)	1.23 (1.03; 1.47)	0.01	1.19 (1.10; 1.28)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.86 (0.71; 1.03)	0.93 (0.77; 1.12)	1.24 (1.04; 1.48)	0.01	1.19 (1.10; 1.28)	<0.0001
Model 5	1 (ref)	0.85 (0.71; 1.02)	0.92 (0.77; 1.11)	1.21 (1.02; 1.45)	0.01	1.18 (1.10; 1.27)	<0.0001

Values are hazard ratios (95% confidence intervals). *BMR* Basal Metabolic Rate; *EI* Energy Intake; *IQR* Interquartile Range; *Q* Quartiles; *UPF* Proportion of ultra-processed food intake. EI/BMR median was 1.34 for men and 1.32 for women

<sup>1</sup> Hazard ratios for 10% increase in the proportion of ultra-processed food intake

<sup>2</sup> P for continuous variable

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, number of 24h-dietary records, inclusion month, energy intake without alcohol, alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 and “Healthy” and “Western” dietary pattern (derived from the factor analysis)

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and intakes of lipids, sodium, and carbohydrates

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 1 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

<sup>7</sup> Adjusted for all variables in model 1 and use of antidepressants during follow-up

**Table 6** Association between the % of ultra-processed in each food group and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study, N=26,730<sup>1</sup>

	<b>Q 1</b>	<b>Q 2</b>	<b>Q 3</b>	<b>Q 4</b>	<b>P-trend</b>
Starchy foods	1 (ref)	0.97 (0.86; 1.10)	0.97 (0.86; 1.10)	1.00 (0.89; 1.13)	0.96
Fruit and vegetables	1 (ref)	0.92 (0.81; 1.03)	0.97 (0.86; 1.10)	1.08 (0.95; 1.22)	0.20
Meat, fish, eggs	1 (ref)	1.09 (0.97; 1.23)	0.98 (0.86; 1.11)	1.04 (0.92; 1.17)	0.99
Beverages	1 (ref)	1.18 (0.91; 1.54)	0.99 (0.89; 1.11)	1.24 (1.12; 1.37)	0.001
Dairy products	1 (ref)	1.02 (0.90; 1.16)	1.05 (0.93; 1.19)	1.13 (1.00; 1.27)	0.04
Fatty / sweet products	1 (ref)	1.02 (0.90; 1.15)	1.04 (0.92; 1.18)	1.08 (0.96; 1.22)	0.19
Snacks	1 (ref)	0.97 (0.85; 1.10)	1.10 (0.97; 1.24)	1.10 (0.98; 1.24)	0.03
Fats	1 (ref)	1.05 (0.93; 1.19)	0.95 (0.84; 1.08)	1.21 (1.08; 1.37)	0.01

Values are hazard ratios (95% confidence intervals) and linear trend tests across the quartiles were assessed by modelling the quartiles of %UPF as ordinal variables. *UPF* Proportion of ultra-processed food intake.

<sup>1</sup> Models are adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, energy intake without alcohol, number of 24h-dietary records, inclusion month, smoking status, physical activity, body mass index, health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events) and quantity of the equivalent food group



**Supplemental Table 1** Factor Loadings of the PCA-extracted dietary patterns

<b>Food groups</b>	<b>Factor loadings</b>	
	<b>Healthy Pattern</b>	<b>Western Pattern</b>
<b>% the initial variance</b>	10.5	7.71
Whole grain products	0.49	
Breakfast cereals		
Non-whole grain products		0.56
Legumes	0.31	
Potatoes		0.57
Other starchy foods/Tubers		
Dairy products		
Olive oil	0.46	
Other vegetable oils		0.41
Broths/Added fat	0.37	0.31
Fatty/salty/sweet products		
Vegetables	0.75	
Vegetable juice		
Fruit	0.58	
Fruit juice		
Meat		0.54
Processed meat		0.41
Fish and seafood	0.36	
Eggs		
Alcoholic drinks		0.42
Sweetened drinks	-0.36	
Unsweetened drinks	0.36	

Only factor with |factor loadings| >0.3 are presented

**Supplemental Table 2** Comparison of included and excluded participants, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Excluded participants</b>	<b>Included participants</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>n</b>	9,052	26,730	
<b>Age, y</b>	48.1 ± 13.8	47.3 ± 14.2	<0.0001
<b>Sex, n (%)</b>			0.001
Male	2,002 (22.1)	6,350 (23.8)	
Female	7,050 (77.9)	20,380 (76.2)	
<b>% UPF in the diet</b>	15% ±8%	15% ±8%	0.47
<b>Marital status, n (%)</b>			<0.0001
Living alone	1,388 (15.3)	3,648 (13.7)	
Cohabiting	6,571 (72.6)	20,324 (76.0)	
Separated/Divorced/Widowed	1,093 (12.1)	2,758 (10.3)	
<b>Educational level, n (%)</b>			<0.0001
< High school diploma	1,998 (22.1)	5189 (19.4)	
High school diploma	1,431 (15.8)	4129 (15.5)	
University level	5,623 (62.1)	17412 (65.1)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>			<0.0001
Never-employed/other activity	283 (3.1)	847 (3.2)	
Self-employed	474 (5.2)	1,351 (5.1)	
Employee	2,404 (26.6)	6,503 (24.3)	
Intermediate profession	2,663 (29.4)	7,813 (29.2)	
Managerial staff	3,228 (35.7)	10,216 (38.2)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>			0.001
Not answered	920 (10.2)	2,649 (9.9)	
< 1200 euros	1,198 (13.2)	3,242 (12.1)	
1200-1800 euros	2,186 (24.1)	6,186 (23.1)	
1800-2700 euros	2,271 (25.1)	6,824 (25.5)	
≥ 2700 euros	2,477 (27.4)	7,829 (29.3)	
<b>Residential area, n (%)</b>			0.04
Rural	1,900 (21.0)	5,893 (22.0)	
Urban	7,152 (79.0)	20,837 (78.0)	
<b>Smoking status, n (%)</b>			<0.0001
Former smoker	3,341 (36.9)	9,730 (36.4)	
Current smoker	1,239 (13.7)	3,206 (12.0)	
Never-smoker	4,472 (49.4)	13,794 (51.6)	
<b>Physical activity, n (%)</b>			0.07
Low	2,260 (25.0)	6,368 (23.8)	
Moderate	2,155 (23.8)	6,371 (23.8)	
High	4,637 (51.2)	13,991 (52.4)	
<b>Body mass index, n (%)</b>			<0.0001
Underweight	431 (4.8)	1,192 (4.5)	
Normal weight	5,638 (62.3)	17,716 (66.3)	
Overweight	2,112 (23.3)	5,861 (21.9)	
Obesity	871 (9.6)	1,961 (7.3)	
<b>Prevalence of chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	3,992 (44.2)	10,731 (40.2)	<0.0001

UPF Proportion of ultra-processed food intake

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P-values are based on T-test or chi-square test

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, and cardiovascular diseases

**Supplemental Table 3** Association between ultra-processed food intake (% of energy) and incident depressive symptoms using other cut-off values to define depressive symptoms, NutriNet-Santé study<sup>1</sup>

	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	P-trend	Continuous <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
<b>Cut-off value of 16</b>							
UPF, range	0-10%	10-14%	14-18%	18-76%			
UPF, median (IQR)	7% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (7%)			
n	5,909	5,910	5,910	5,910		23,639	
Number of cases	827	796	902	1,082		3,607	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.95 (0.86; 1.05)	1.07 (0.98; 1.18)	1.22 (1.11; 1.35)	<0.0001	1.14 (1.09; 1.19)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.95 (0.86; 1.05)	1.07 (0.97; 1.19)	1.22 (1.10; 1.35)	<0.0001	1.15 (1.10; 1.20)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.95 (0.86; 1.05)	1.07 (0.97; 1.18)	1.22 (1.11; 1.35)	<0.0001	1.14 (1.09; 1.19)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.95 (0.86; 1.05)	1.07 (0.97; 1.18)	1.22 (1.10; 1.34)	<0.0001	1.14 (1.09; 1.19)	<0.0001
Model 5 <sup>7</sup>	1 (ref)	0.95 (0.86; 1.04)	1.06 (0.97; 1.17)	1.21 (1.10; 1.34)	<0.0001	1.14 (1.09; 1.18)	<0.0001
<b>Cut-off value of 19</b>							
UPF, range	0-10%	10-14%	14-19%	19-76%			
UPF, median (IQR)	7% (3%)	12% (2%)	16% (2%)	23% (8%)			
n	6,400	6,400	6,400	64,00		25,600	
Number of cases	634	580	697	888		2,799	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.91 (0.81; 1.02)	1.07 (0.96; 1.19)	1.28 (1.14; 1.42)	<0.0001	1.18 (1.13; 1.23)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.90 (0.80; 1.01)	1.06 (0.94; 1.18)	1.25 (1.11; 1.40)	<0.0001	1.18 (1.12; 1.24)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.91 (0.81; 1.02)	1.07 (0.96; 1.20)	1.29 (1.15; 1.43)	<0.0001	1.18 (1.13; 1.24)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.90 (0.81; 1.01)	1.06 (0.95; 1.18)	1.27 (1.14; 1.42)	<0.0001	1.18 (1.12; 1.23)	<0.0001
Model 5 <sup>7</sup>	1 (ref)	0.91 (0.81; 1.01)	1.06 (0.95; 1.19)	1.27 (1.14; 1.42)	<0.0001	1.18 (1.12; 1.23)	<0.0001

Values are hazard ratios (95% confidence intervals). *IQR* Interquartile Range; *Q* Quartiles; *UPF* Proportion of ultra-processed food intake; *UPF\_EI* Proportion of ultra-processed food intake weighted by energy intake without alcohol

<sup>1</sup> Hazard ratios for 10% increase in the proportion of ultra-processed food intake

<sup>2</sup> P for continuous variable

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, number of 24h-dietary records, inclusion month, energy intake without alcohol, alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 and “Healthy” and “Western” dietary pattern (derived from the factor analysis)

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and intakes of lipids, sodium, and carbohydrates

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 1 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

<sup>7</sup> Adjusted for all variables in model 1 and use of antidepressants during follow-up

**Supplemental Table 4** Association between ultra-processed food intake (% of energy) and incident depressive symptoms, NutriNet-Santé study, N=26,730<sup>1</sup>

	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	P-trend	Continuous <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
UPF_EI, range	0-24%	24-31%	31-39%	39-83%			
UPF_EI, median (IQR)	19% (6%)	27% (3%)	35% (4%)	46% (9%)			
n	6,682	6,683	6,683	6,682		26730	
Number of cases	444	493	552	732		2,221	
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	1.07 (0.94; 1.21)	1.11 (0.98; 1.26)	1.32 (1.15; 1.50)	<0.0001	1.10 (1.06; 1.15)	<0.0001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.07 (0.94; 1.22)	1.12 (0.98; 1.27)	1.33 (1.15; 1.53)	0.0001	1.11 (1.06; 1.16)	<0.0001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	1.07 (0.94; 1.22)	1.11 (0.98; 1.27)	1.32 (1.16; 1.52)	<0.0001	1.11 (1.06; 1.15)	<0.0001
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	1.07 (0.94; 1.22)	1.11 (0.97; 1.26)	1.32 (1.15; 1.50)	<0.0001	1.10 (1.06; 1.15)	<0.0001
Model 5 <sup>7</sup>	1 (ref)	1.06 (0.94; 1.21)	1.11 (0.98; 1.27)	1.31 (1.15; 1.50)	<0.0001	1.10 (1.06; 1.15)	<0.0001

Values are hazard ratios (95% confidence intervals). *IQR* Interquartile Range; *Q* Quartiles; *UPF* Proportion of ultra-processed food intake; *UPF\_EI* Proportion of ultra-processed food intake weighted by energy intake without alcohol

<sup>1</sup> Hazard ratios for 10% increase in the proportion (in Kcal) of ultra-processed food intake

<sup>2</sup> P for continuous variable

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, residential area, number of 24h-dietary records, inclusion month, energy intake without alcohol, alcohol intake, smoking status, physical activity and body mass index

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 and “Healthy” and “Western” dietary pattern (derived from the factor analysis)

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 1 and intakes of lipids, sodium, and carbohydrates

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 1 and health events during follow-up (cancer, type 2 diabetes and cardiovascular events)

<sup>7</sup> Adjusted for all variables in model 1 and use of antidepressants during follow-up

**Annexe 12 : Texte intégral, de l'article « Association prospective entre l'adéquation au régime MIND et les plaintes mnésiques dans la cohorte française NutriNet-Santé »**

**Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort**

Moufidath Adjibade<sup>1</sup>, Karen E. Assmann<sup>1</sup>, Chantal Julia<sup>1,2</sup>, Pilar Galan<sup>1</sup>, Serge Hercberg<sup>1,2</sup>,  
Emmanuelle Kesse-Guyot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris 13, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), Centre d'Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, Inserm (U1153), Inra (U1125), Cnam, COMUE Sorbonne Paris Cité, F-93017, Bobigny, France.

<sup>2</sup> Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

**PubMed indexing:** Adjibade, Assmann, Julia, Galan, Hercberg, Kesse-Guyot

**Corresponding author:**

Moufidath Adjibade

Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)

SMBH Université Paris 13

74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny, France

Tel: +33 1 48 38 89 63

Fax: +33 1 48 38 89 31

E-mail: m.adjibade@eren.smbh.univ-paris13.fr

Sources of support: The NutriNet-Santé Study is supported by the French Ministry of Health (DGS), the French Public Health Agency, the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the Medical Research Foundation (FRM), the French National Institute for Agricultural Research (INRA), the National Conservatory for Arts and Crafts (CNAM), the National Institute for Prevention and Health Education (INPES) and the Paris

13 University. MA was supported by a doctoral fellowship from the Ecole Doctorale Galilée, Paris 13 University, Sorbonne Paris Cité.

**Running title:** MIND diet and subjective memory complaints

**Abbreviations:**

BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

CDS: Cognitive Difficulties Scale

CI: Confidence interval

CU: Consumption unit

HR: Hazard Ratios

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

MIND: Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay

mPNNS-GS: modified French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score

SD: Standard Deviation

## **Abstract**

**Background:** Subjective memory complaints (SMC) are common in older people and may be an early marker of future cognitive decline and neurodegenerative diseases. Previous research suggests that nutrition could protect the brain from damage; however very few studies have **investigated the association between diet and SMC.**

**Objectives:** Our objective was to examine whether adherence to the Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay (MIND) was associated with SMC (as measured by the Cognitive Difficulties Scale; CDS) in the NutriNet-Santé cohort.

**Methods:** The study sample consisted of 6,011 participants aged  $\geq 60$  years at baseline, without SMC at the beginning. SMC were defined by a CDS score  $\geq 43$  (corresponding to the 4th CDS quartile) and SMC cases were participants with SMC at least once during follow-up. The MIND diet score (0-15 points) is a hybrid of the Mediterranean Diet and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) scores, which includes ten brain healthy food groups and five unhealthy food groups. We used Cox proportional hazards models to estimate Hazard Ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI).

**Results:** Over a mean follow-up of 6 years, approximately 15% and 30% cases of SMC were identified among participants aged 60-69 and  $\geq 70$  years, respectively. The MIND diet score was not significantly associated with SMC in the full sample and among participants aged 60-69 years. Among participants aged  $\geq 70$  years, a significant inverse association was observed between adherence to the MIND diet and SMC (HR tertile 3 vs tertile 1=0.69, 95% CI=0.47-0.99). This relationship was strengthened after exclusion of participants with depressive symptoms (HR tertile 2 vs tertile 1=0.69, 95% CI=0.49-0.97; HR tertile 3 vs tertile 1=0.62, 95% CI=0.41-0.93).

**Conclusions:** These findings suggest that the MIND diet could help to prevent or delay SMC among older adults without depressive symptoms.

**Keywords:** Aging; Cognition; Subjective Memory Complaints; Nutrition; MIND diet

## INTRODUCTION

Subjective memory complaints (SMC) are strongly associated with age and represent self-identified changes in memory (1,2). They may be considered as an early marker of subsequent cognitive decline and are a possible precursor of Mild Cognitive Impairment (MCI) and neurodegenerative disease such as Alzheimer disease (AD) (2–5). SMC have also been related to medication side effects, personality traits and psychological factors such as depression and anxiety (5,6). Given the increase in life expectancy, and consequently the growing proportion of older individuals in societies across the world, prevention of memory problems is a major public health challenge. Although SMC do not systematically predict future cognitive decline or neurodegenerative disease, they are associated with increased health care costs, poor quality of life and impairment in Activities of Daily Living among older people (5,7,8).

Epidemiological evidence suggests that modifiable lifestyle factors, including diet, could play an important role in maintaining brain and cognitive health. Indeed, a "healthy diet" characterized by high consumption of plant foods, whole grains, olive oil and fish, and ensuring an adequate intake in various vitamins and minerals could help strengthen cognitive abilities by stimulating memory (9,10). In particular, the Mediterranean Diet (MD) has been associated with better cognitive function and a lower risk of cognitive impairment, AD (11,12) and subjective cognitive function (13). The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), initially designed to reduce elevated blood pressure, has also been associated with better cognitive function in a number of studies (14–16).

Recently, a new concept of diet aimed at protecting the brain, namely the Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay (MIND) was developed (17). The MIND diet includes many dietary components from the MD and DASH, as well as specific components such as green leafy vegetables and berries known for their neuroprotective role (18). The MIND diet score was found to be a better predictor of cognitive decline than either the MD or DASH diet scores in the Rush Memory and Aging Project (17). To date, few studies have specifically investigated the association between this brain-health dietary score and cognition (17,19–21), but none has focused on SMC. Among the existing studies, two included a relatively small sample of the same population (17,21), another is cross-sectional (20) and another included only women (19). Overall, these studies showed that adherence to the MIND diet was associated with better cognitive health (17,19,20) and a lower risk of AD (21).



In the present study, we thus aimed to investigate the prospective association between adherence to the MIND diet and SMC among elderly adults (aged  $\geq 60$  years) in a large French cohort.

## **METHODS**

### **Study population**

The NutriNet-Santé study is a large web-based observational cohort launched in France in 2009, which aims to investigate the relationship between nutrition and health, as well as the determinants of dietary behaviors and nutritional status. The design and methodology of the study have been fully described elsewhere (22). Briefly, participants are internet-using adult volunteers (aged  $\geq 18$  years) who were recruited from the general population by a vast multimedia campaign. To be included into the study, participants are invited to complete a set of validated self-administered questionnaires (sociodemographic, economic conditions, physical activity, dietary intake, anthropometrics and health status) using a dedicated website (23–26). The NutriNet-Santé study was conducted according to the guidelines in the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the French Institute for Health and Medical Research (IRB Inserm no. 0000388FWA00005831) and by the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL no. 908450 and no. 909216). Electronic informed consent was obtained from each participant. The NutriNet-Santé study is registered in ClinicalTrials.gov (NCT03335644).

### **Subjective Memory Complaints (SMC)**

SMC were measured using the French version of the validated self-administered Cognitive Difficulties Scale (CDS) (27,28). From two years of follow-up, this questionnaire was sent to participants every two years until 2017 (maximum of 4 validated questionnaires). The CDS is a 37-item questionnaire designed to describe daily deficiencies, lapses of attention or memory, and related functions noticed by the people themselves, using a five-point frequency scale (ranging from 0 for never to 4 for very often). All the items are summed to yield a total score between 0 and 148 points, with a higher score indicating more frequent and severe cognitive difficulties. In the present study, CDS scores were converted to binary variables (low level of complaints vs a high level) using a cut-off value of 43 (corresponding to the 4th quartile of the score distribution) (27). Participants considered to have SMC were those who

had a high level of memory complaints at least once during follow-up. We focused our analyses on participants with a low level of complaints at the first CDS measurement (i.e., those free of SMC at the first assessment), to ensure a prospective design.

### **Dietary data and the MIND diet score**

All participants included in the NutriNet-Santé cohort were invited to complete at baseline and twice a year thereafter three non-consecutive 24-hour dietary records, randomly assigned over a 2-week period (two weekdays and one weekend day). All foods and beverages consumed at each eating occasion were reported via a validated web-based 24-hour dietary record tool designed for self-administration (24,29,30). The consumed portions were indicated using validated photographs of portion sizes (31), household measures or by indicating the exact quantity (grams) or volume (milliliters). In this study, usual dietary intake was obtained using data from the first two years of follow-up (corresponding to the time window between baseline and the 1st CDS assessment), and then converted to frequency of consumption or number of servings, according to the recommendations for each component of the MIND diet. Daily mean food consumption and the NutriNet-Santé composition table were used to estimate energy and nutrient intakes (32).

The description and scoring of the MIND diet score are presented in Supplemental Table 1. Briefly, the MIND diet is a mix of components of the MD and the DASH diet, with some modifications to optimize brain health. It includes ten “brain healthy” food groups (green leafy vegetables, other vegetables, nuts, berries, beans, whole grains, fish, poultry, olive oil, and wine) and five unhealthy food groups (red meats, butter and margarine, cheese, pastries and sweets, and fast fried foods) (17). For each component (except for olive oil), 0, 0.5 or 1 point was assigned by using fixed cut-off points, with a maximum of points attributed for high consumption of “healthy” components. For olive oil consumption, 1 point was assigned if it was the primary oil usually used and 0 otherwise. The MIND diet score was the sum of all components, and the total score ranged from 0 point (no adherence) to 15 points (complete adherence) (17).

### **Baseline covariates**

At baseline, self-administered sociodemographic questionnaires provided information on sex, date of birth, marital status (living alone, cohabiting, separated/divorced/widowed), educational level (less than high school diploma, high school diploma, university level), occupational category (never-employed/other activity, self-employed, employee, intermediate

profession and managerial staff, superior intellectual profession), smoking status (never, former and current smoker) and monthly household income (<1200, 1200–1800, 1800–2700, >2700 euros per consumption unit and a category of participants who refused to disclose their income). Monthly household income was estimated per consumption unit according to a weighting system where one consumption unit (CU) is attributed for the first adult in the household, 0.5 CU for other persons aged 14 or older, and 0.3 CU for children under 14 (33).

Weight and height data were collected and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight to squared height (kg/m<sup>2</sup>). Participants were classified as underweight or normal weight (BMI<25), overweight (25 ≤ BMI < 30) or obese (BMI ≥ 30). Physical activity was assessed using a short form of the French version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (23) and classified as low physical activity (<30 minutes of physical activity; equivalent to brisk walking / day), moderate physical activity (≥30 and <60 minutes) or high physical activity (≥60 minutes), according to the French guidelines for physical activity (34).

Prevalent and incident cases of cancer and cardiovascular diseases were self-reported during follow-up and validated by a medical committee through medical and/or hospitalization reports. Type 2 diabetes and hypertension were also self-reported. In addition, depressive symptoms were measured at the same time as SMC using the French version of the validated self-administered Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (35). Depressive symptoms at the end of follow-up (CES-D questionnaire at the first report of high SMC, and last completed questionnaire if the participant did not report high SMC) were defined by a CES-D score ≥17 for men and ≥23 for women (35).

## **Statistical analysis**

### **Selection of the study sample**

Among the volunteers aged 60+ years included in the NutriNet-santé study (approximately 16% of the participants included in the cohort), 8,298 were eligible for inclusion in this study (participants with at least 2 completed CDS questionnaires and not reporting high SMC at the first CDS measurement). Of these eligible participants, we included only participants who had available and valid data for computation of the dietary scores and who had not reported depression or treatment with antidepressants during the dietary data collection. Finally, 6,011 men and women were included in this prospective study (Figure 1).

## **Characteristics of the Participants**

We compared participants included in the study with excluded eligible participants (participants aged 60+ years without valid dietary data among those who were free of SMC at the first CDS assessment and who had at least 2 completed CDS questionnaires during follow-up) using chi-square tests or t-tests as appropriated. Baseline characteristics and nutritional factors were presented as means  $\pm$  standard deviations (SD) or numbers (percentages), and were compared across tertiles of the MIND diet score using linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests. For descriptive purposes, nutrient intakes were energy-adjusted using the residual method (36).

## **Statistical Models**

Cox proportional hazards regression models for interval censored data were used to estimate Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between the dietary scores (modelled as continuous variables and as tertiles to simplify the interpretation of results as low, medium and high adherence) and SMC. Age was used as the primary time-scale variable, with entry time defined as age at the first CDS measurement. For cases, exit time was defined as the average of a) the age at the first report of SMC and b) the age at the previous measurement with no SMC while for non-cases, it was defined as the age at the last completed CDS questionnaire (37). Model 1 was adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational category, monthly household income per consumption unit, inclusion month, number of recording days and energy intake without alcohol. Model 2 (main model) was further adjusted for smoking status, physical activity and BMI (continuous variable). Model 3 was further adjusted for comorbid conditions during follow-up (cancer, type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular events). A final model (model 4) was performed to additionally account for depressive symptoms at the end of the follow-up as previous studies suggest a strong association between depressive symptoms and SMC (5). Linear trend across tertiles of the MIND diet score was estimated by modelling the tertiles as ordinal variables.

Since memory complaints increase with age, we also tested the interaction between the MIND diet score and age, and conducted stratified age analyses.

## **Sensitivity analyses**

Supplementary analyses were performed to test the robustness of our findings. First, we investigated the association between the MIND diet score and SMC among participants without depressive symptoms at the end of the follow-up, to better control for the role of depression. Second, in order to evaluate the differential effect, compared to the MIND diet, of adherence to national dietary recommendations on brain health, we investigated the association between a modified version of the French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (mPNNS-GS) and SMC. The PNNS-GS is a validated a priori score reflecting adherence to the French nutritional guidelines developed for the general population (34), and it includes 1 physical activity component and 12 dietary components (8 refer to food serving recommendations and 4 refer to moderation in consumption). A penalty for overconsumption was assigned to individuals whose energy intake exceeded their energy needs by at least 5%, based on basal metabolic rate (using Schofield equation) and physical activity level. In this study, we used a modified version of the index, the mPNNS-GS, which takes into account only the dietary components. The maximum score was 13.5 and negative scores are theoretically possible due to the penalty system.

All statistical analyses were conducted using SAS (version 9.4; SAS institute Inc., Cary, NC, USA) with a significance level of 0.05 for two-sided tests.

## **RESULTS**

### **Sample characteristics**

The analyses included 6,011 women and men with a mean (SD) age of 64.4 (4.3) years at baseline. Compared to excluded participants from the eligible population (n=2,287), included participants were better educated, physically active and more likely to be men and cohabiting. They were also more likely to have a BMI value in the normal-weight range, a household income per unit consumption  $\geq$  1,800 euros and less likely to have a chronic disease (Supplemental Table 2).

We identified 1,053 (17.5%) cases of SMC during follow-up (mean follow-up=6.1 years, SD=1.7), with respectively 826 (15.7%) and 227 (30.6%) among participants aged 60-69 years and  $\geq$ 70 years. Baseline characteristics of participants are presented across tertiles of the MIND diet score in Table 1. Participants with higher adherence to the MIND diet (3rd tertile) compared to those with lower adherence (1st tertile) were more likely to be women, better

educated, more physically active, to have a household income per unit consumption  $\geq 2,700$  euros (or not having provided their income), and less likely to have a BMI  $\geq 25$  and chronic disease. In addition, a higher MIND diet score was associated with a lower daily energy intake, lower energy intake from lipids, lower intake of saturated fatty acids, but with a higher intake of fibers, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and most vitamins and minerals (Table 2).

### **Association between the MIND diet score and SMC**

A trend towards an inverse association, although not significant, was found between the MIND diet score and SMC in the full sample (Table 3). In analyses stratified according to age (P-value for the interaction term=0.02), an inverse significant relationship was observed between the MIND diet score and SMC only among older participants ( $\geq 70$  years). In the main model, a 1-point increase in the MIND diet score was associated with a 14% (95% CI 4%; 23%,  $p=0.01$ ) reduction in the risk of SMC. When the score was modeled as tertiles, the highest adherence to the MIND diet was associated with a 31% (95% CI 1%; 53%,  $p=0.04$ ) reduction in the risk of SMC compared with the lowest adherence. These associations were attenuated after additional adjustment for health events during follow-up and depressive symptoms at the end of the follow-up, but remained significant in the analyses with the score modeled as a continuous variable. The associations were not significant in any model among participants aged 60-69 years.

### **Sensitivity analyses**

In sensitivity analyses excluding participants with depressive symptoms at the end of the follow-up the associations between the MIND diet score and SMC were strengthened (Table 4). In the main model, a 1-point increase in the MIND diet score was associated with a 18% (95% CI 7%; 27%,  $p=0.001$ ) reduction in the risk of SMC. When the score was modeled as tertiles, the highest and medium adherence to the MIND diet was respectively associated with a 31% (95% CI 4%; 51%) and 38% (95% CI 7%; 59%) reduction in the risk of SMC compared with the lowest adherence. Additional adjustment for health events during follow-up did not substantially modify the associations (model 3). Associations were non-significant in any model in the full sample and among participants aged 60-69 years.

The use of the mPNNS-GS to measure diet quality provided similar results for the stratified analyses according to age (Supplemental Table 3). In addition, in the full sample, a significant inverse association was found between the mPNNS-GS and SMC (HR=0.95, 95% CI=0.91;

0.99). The Pearson correlation between the MIND diet score and the mPNNS-GS was 0.37 ( $p < 0.0001$ ).

## **DISCUSSION**

To our knowledge, this is the first study that has investigated the relationship between the MIND diet and SMC. In this prospective study including men and women aged 60+ years, we found that adherence to the MIND diet was inversely associated with SMC among older adult aged 70+ years over a mean follow-up of 6 years.

The findings of our study can be compared with those of studies that have evaluated the associations between diet quality and cognition or dementia. In agreement with our findings, previous epidemiological studies showed that adherence to the MIND diet was associated with a better verbal memory score (19), better cognitive function (20), slower decline in cognitive abilities (17), and a lower risk of AD (21).

As the MIND diet also reflects an overall healthier diet, our findings are also consistent with those obtained by Bhushan et al., based on data from 27,842 men of the Health Professionals Follow-up Study, which showed an inverse association between adherence to the MD and subjective cognitive function (as measured by 6 yes/no questions relating to memory (13). More precisely, the highest quintile of the MD score as compared to the lowest quintile was associated with 36% (95% CI 25%; 45%) lower odds of a poor subjective cognitive function (score  $\geq 3$ ) and 24% (95% CI 17%; 30%) lower odds of a moderate subjective cognitive function (score = 1 or 2) (13). In addition, most others studies have shown that adherence to several dietary scores, differing in terms of components and scoring, such as the DASH, MD, Healthy Diet Indicator, Healthy Eating Index and PNNS-GS or a “healthier diet” (derived from dietary patterns and characterized by high intake of plant food, whole grain, seafood and olive oil) was associated with better cognitive function and a decreased risk of dementia (11,12,38–40).

Another study using data from the Gallup telephone surveys of US residents also showed that participants who reported eating fruits and vegetable less than 4 times/week had 26% (95% CI 14%; 39%) higher odds of reporting memory problems compared to those who reported eating more (41).

In this study, the mPNNS-GS, a priori score developed to measure adherence to dietary recommendations of the PNNS (34,42), was significantly associated with SMC in our full study sample and among participant aged 70+ years. The PNNS was initially designed for the prevention of nutrition-related chronic conditions (such as obesity, cardiovascular disorders and cancer) in the general population, and higher adherence to its dietary recommendations reflect a healthier diet, like the MIND diet. Overall, our findings show that although national dietary recommendations were not initially designed to protect the brain, they could help to prevent or delay SMC.

Moreover, our results indicated a more pronounced association between adherence to the MIND diet and SMC among older participants ( $\geq 70$  years) who were free of depressive symptoms at the end of the follow-up. This finding suggests a main role of depressive symptoms on memory complaints, as already documented in previous studies (1,5). This interrelation may rely on subjective or objective cognitive disabilities among depressed individuals. Moreover, recurrent depression has been associated with changes in cognitive functioning such as decreases in performance, affecting attention, verbal fluency, executive functions, and memory (43,44).

The beneficial effect of the MIND diet on SMC and cognitive functions or dementia could be attributed to healthy components such as vegetables (especially green leafy vegetables), nuts, berries, beans, whole grains, fish, poultry, olive oil and wine. Indeed, healthy foods accounted in the MIND diet provide high amounts of several nutrients, including carotenoids, vitamins B, C, D, E and polyphenols (17,18,45). Most of these nutrients have been shown to have anti-inflammatory properties and are required for normal physiological functioning of the brain (38,46). In addition, B vitamins (especially vitamin B1, B2, B6, B12 and folates) and antioxidant nutrients deficiencies have been associated with cognitive dysfunction in several epidemiological studies (47,48). Finally, dietary fibers also play an important role in cognition, in particular via their influence on gut microbiota composition (49,50).

This study has some potential limitations that should be noted. First, a large proportion of participants aged  $\geq 60$  years was excluded from the study because they did not complete the SMC questionnaires, which could imply a potential bias in risk estimates. Second, participants were volunteers in a web-based nutritional cohort and thus had relatively healthier lifestyles and higher education as compare to the general population, which limits the generalizability of our results. In addition, although we have considered a wide range of confounders collected



through validated questionnaires, we cannot exclude the possibility of residual confounding by unmeasured factors within this cohort.

The present study also exhibits a number of important strengths, including its large sample size (allowing for stratified analyses), the prospective design, the repeated assessment of SMC data using a validated tool and the quality of the dietary data.

In summary, this study indicated an inverse association between adherence to the MIND diet and SMC among older adults aged 70+ years, which was more pronounced among those who were free of depressive symptoms. These findings suggest that the MIND diet could help to prevent or delay high SMC, but an adequate treatment of individuals with depression or depressive symptoms remains a key element.

### **Acknowledgments**

We thank all the scientists, dietitians, technicians and assistants for their technical contribution to the NutriNet-Santé study. We especially thank Younes Esseddik, Thi Duong Van, Frédéric Coffinieres, Mac Rakotondrazafy, Régis Gatibelza and Paul Flanzky (computer scientists); and Nathalie Arnault, Véronique Gourlet, Dr. Fabien Szabo, Julien Allegre, Anouar Nechba and Laurent Bourhis (data-manager/biostatisticians). We also thank all the volunteers of the NutriNet-Santé cohort.

**Conflict of interest:** None of the authors declares any conflicts of interest.

## Reference List

1. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand.* mai 2013;127(5):344-50.
2. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* nov 2000;15(11):983-91.
3. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2014;130(6):439-51.
4. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology.* 24 nov 2015;85(21):1852-8.
5. Brigola AG, Manzini CSS, Oliveira GBS, Ottaviani AC, Sako MP, Vale FAC. Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(1):51-7.
6. Dux MC, Woodard JL, Calamari JE, Messina M, Arora S, Chik H, et al. The moderating role of negative affect on objective verbal memory performance and subjective memory complaints in healthy older adults. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* mars 2008;14(2):327-36.
7. Mol M, Carpay M, Ramakers I, Rozendaal N, Verhey F, Jolles J. The effect of perceived forgetfulness on quality of life in older adults; a qualitative review. *Int J Geriatr Psychiatry.* mai 2007;22(5):393-400.
8. Waldorff FB, Siersma V, Waldemar G. Association between subjective memory complaints and health care utilisation: a three-year follow up. *BMC Geriatr.* 23 sept 2009;9:43.
9. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7039816.
10. Smith PJ, Blumenthal JA. Dietary Factors and Cognitive Decline. *J Prev Alzheimers Dis.* mars 2016;3(1):53-64.

11. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 23 janv 2017;7:41317.
12. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 28 juin 2017;9(7).
13. Bhushan A, Fondell E, Ascherio A, Yuan C, Grodstein F, Willett W. Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men. *Eur J Epidemiol*. 17 nov 2017;
14. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 14 oct 2014;83(16):1410-6.
15. Berendsen AAM, Kang JH, van de Rest O, Feskens EJM, de Groot LCPGM, Grodstein F. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Cognitive Function, and Cognitive Decline in American Older Women. *J Am Med Dir Assoc*. 1 mai 2017;18(5):427-32.
16. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. nov 2013;98(5):1263-71.
17. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. sept 2015;11(9):1015-22.
18. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. mars 2016;1367(1):31-7.
19. Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM, de Groot CPGM, Grodstein F, van de Rest O. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(2):222-9.
20. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. août 2017;65(8):1857-62.

21. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* sept 2015;11(9):1007-14.
22. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, et al. The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health.* 11 mai 2010;10:242-.
23. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *MedSciSports Exerc.* août 2003;35:1381-95.
24. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *BrJ Nutr.* 28 mars 2015;113:953-62.
25. Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the Nutrinet-Sante study. *J Med Internet Res.* 8 août 2013;15:e152-.
26. Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Sante study. *Int J Public Health.* août 2011;56:407-17.
27. Derouesné C. Empirical evaluation of the « Cognitive difficulties scale » for Assessment of memory complaints in General practice: a study of 1628 Cognitively normal subjects Aged 45-75 years. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1993;8:599-607.
28. McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits. *Assess Geriatr Psychopharmacol* Mark Powley. 1983;137-43.
29. Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *BrJ Nutr.* avr 2011;105:1055-64.
30. Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between Fruit, Vegetables, Fish, Vitamins, and Fatty Acids Estimated by Web-

Based Nonconsecutive Dietary Records and Respective Biomarkers of Nutritional Status. *J Acad Nutr Diet*. mars 2016;116:427-38.

31. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, et al. Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX [Validation of the photo manual used for the dietary assessment of the SU.VI.MAX study]. *Cah Nutr Diet*. 1996;31:158-64.

32. Etude NutriNet-Santé. Table de Composition des Aliments de l'étude NutriNet-Santé [NutriNet-Santé Study Food Composition Database]. Economica: Paris, France; 2013.

33. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) Website. Définition des Unités de Consommation [Consumption Units definition]. 3 avr 2017;

34. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc*. juin 2009;109:1031-41.

35. Führer R, Rouillon F. The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychiatr Psychol*. 1989;4:163-6.

36. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. juill 1986;124:17-27.

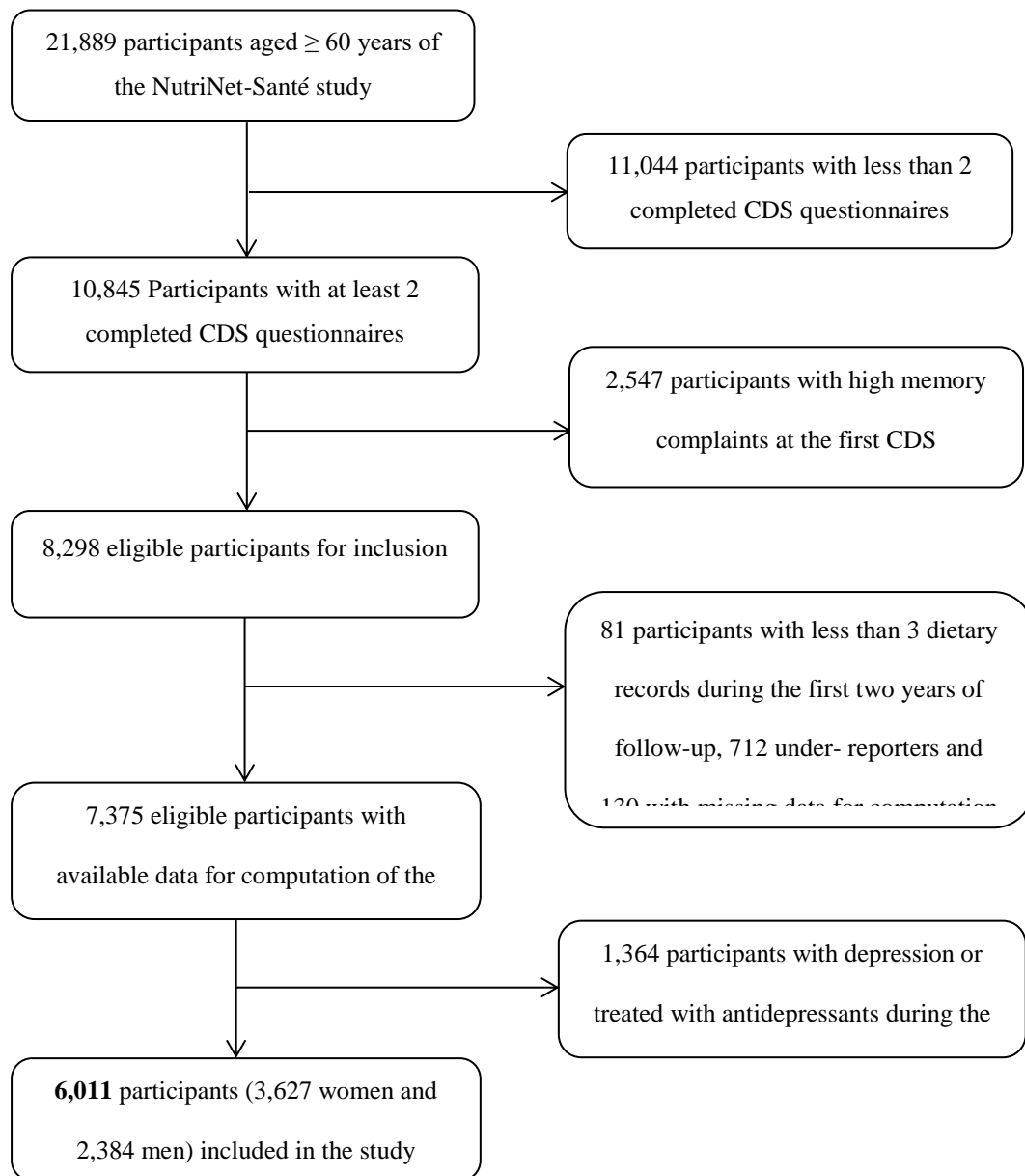
37. Finkelstein DM. A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics*. déc 1986;42:845-54.

38. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;59(3):815-49.

39. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr Bethesda Md*. mars 2015;6(2):154-68.

40. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*. févr 2017;127(2):161-75.

41. Small GW, Siddarth P, Ercoli LM, Chen ST, Merrill DA, Torres-Gil F. Healthy behavior and memory self-reports in young, middle-aged, and older adults. *Int Psychogeriatr.* juin 2013;25(6):981-9.
42. Hercberg S, Chat-Yung S, Chaulia M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *IntJPublic Health.* 2008;53:68-77.
43. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am.* mars 2004;27(1):19-36, vii-viii.
44. Gałeczki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 27 mai 2015;21:1535-47.
45. Vauzour D, Camprubi-Robles M, Miquel-Kergoat S, Andres-Lacueva C, Bánáti D, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev.* mai 2017;35:222-40.
46. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med Auckl NZ.* mai 2014;44 Suppl 1:S47-56.
47. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull.* 15 mars 2006;69(1):1-19.
48. Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. The role of diet in cognitive decline. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. janv 2003;110(1):95-110.
49. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev.* 2016;74(10):624-34.
50. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2015;42(2):158-79.



**Figure 1** Flow chart of participant selection  
*CDS* Cognitive Difficulties Scale

**Table 1** Baseline characteristics of 6,011 participants according to the tertiles of the MIND diet score, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Tertile 1</b>	<b>Tertile 2</b>	<b>Tertile 3</b>	<b>P <sup>2</sup></b>
<b>MIND, range</b>	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5	
<b>n</b>	1674	2573	1764	
<b>Age, y</b>	64.5 ± 4.7	64.3 ± 4.2	64.3 ± 4.0	0.25
<b>Sex, n (%)</b>				<0.0001
Male	822 (49.1)	1009 (39.2)	553 (31.3)	
Female	852 (50.9)	1564 (60.8)	1211 (68.7)	
<b>Marital status, n (%)</b>				0.24
Living alone	80 (4.8)	118 (4.6)	94 (5.3)	
Cohabiting	1308 (78.1)	1988 (77.3)	1326 (75.2)	
Separated/Divorced/Widowed	286 (17.1)	467 (18.1)	344 (19.5)	
<b>Educational level, n (%)</b>				<0.0001
< High school diploma	642 (38.3)	868 (33.7)	483 (27.4)	
High school diploma	251 (15.0)	392 (15.3)	277 (15.7)	
University level	781 (46.7)	1313 (51.0)	1004 (56.9)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>				0.38
Never-employed/other activity	5 (0.3)	16 (0.6)	11 (0.6)	
Self employed	109 (6.5)	162 (6.3)	85 (4.8)	
Employee	279 (16.7)	487 (18.9)	303 (17.2)	
Intermediate profession	523 (31.2)	756 (29.4)	552 (31.3)	
Managerial staff	758 (45.3)	1152 (44.8)	813 (46.1)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>				0.10
Not answered	150 (9.0)	234 (9.1)	169 (9.6)	
< 1200 euros	98 (5.8)	125 (4.9)	87 (4.9)	
1200-1800 euros	316 (18.9)	512 (19.9)	304 (17.2)	
1800-2700 euros	530 (31.7)	729 (28.3)	499 (28.3)	
≥ 2700 euros	580 (34.6)	973 (37.8)	705 (40.0)	
<b>Smoking status, n (%)</b>				0.05
Former smoker	869 (51.9)	1213 (47.1)	872 (49.4)	
Current smoker	120 (7.2)	148 (5.8)	97 (5.5)	
Never-smoker	685 (40.9)	1212 (47.1)	795 (45.1)	
<b>Physical activity, n (%)</b>				0.003
Low	257 (15.4)	342 (13.3)	221 (12.5)	
Moderate	317 (18.9)	451 (17.5)	299 (17.0)	
High	1100 (65.7)	1780 (69.2)	1244 (70.5)	
<b>Body mass index, n (%)</b>				<0.0001
Underweight	29 (1.7)	48 (1.8)	52 (2.9)	
Normal weight	842 (50.3)	1448 (56.3)	1074 (60.9)	
Overweight	607 (36.3)	838 (32.6)	489 (27.7)	
Obesity	196 (11.7)	239 (9.3)	149 (8.5)	
<b>Prevalence of chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	1216 (72.7)	1793 (69.9)	1178 (66.9)	0.0002

*MIND* Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P values are based on linear contrast or Cochran-Mantel-Haenszel tests

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular diseases



**Table 2** Baseline nutritional factors of 6,011 participants according to the tertiles of the MIND diet score, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

Nutritional factors	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P-trend <sup>2</sup>
<b>MIND, range</b>	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5	
n	1674	2573	1764	
Total energy intake, Kcal/d	1992 ± 472	1877 ± 447	1783 ± 456	<0.0001
Alcohol intake, g/d	13.6 ± 14.3	11.4 ± 12.5	8.8 ± 11.0	<0.0001
Energy intake without alcohol, Kcal/d	1897 ± 440	1797 ± 421	1721 ± 438	<0.0001
Carbohydrates, % energy <sup>3</sup>	42.6 ± 5.7	42.9 ± 6.0	42.6 ± 6.8	0.96
Lipids, % energy <sup>3</sup>	39.3 ± 5.3	38.1 ± 5.6	37.9 ± 6.4	<0.0001
Saturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	34.0 ± 6.5	31.2 ± 6.0	28.1 ± 6.6	<0.0001
Monounsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	29.0 ± 5.4	29.1 ± 5.8	30.5 ± 7.3	<0.0001
Polyunsaturated fatty acids, g/d <sup>4</sup>	10.9 ± 3.3	11.5 ± 3.5	13.1 ± 4.9	<0.0001
Omega-3 fatty acids, g/d <sup>4</sup>	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.8	<0.0001
Protein, % energy <sup>3</sup>	17.8 ± 2.9	18.6 ± 3.4	19.1 ± 3.9	<0.0001
Beta-carotene, µg/d <sup>4</sup>	3197 ± 1638	3663 ± 1697	4511 ± 2263	<0.0001
Thiamin, µg/d <sup>4</sup>	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.5	<0.0001
Vitamin B6, µg/d <sup>4</sup>	1.6 ± 0.3	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.4	<0.0001
Folic acid, µg/d <sup>4</sup>	310 ± 69.3	347 ± 74.2	402 ± 91.8	<0.0001
Vitamin B12, µg/d <sup>4</sup>	6.2 ± 5.1	6.2 ± 4.4	6.3 ± 4.7	0.28
Vitamin C, mg/d <sup>4</sup>	103 ± 47.2	121 ± 48.9	143 ± 55.9	<0.0001
Vitamin D, µg/d <sup>4</sup>	2.6 ± 1.6	2.9 ± 1.7	3.2 ± 1.8	<0.0001
Vitamin E, mg/d <sup>4</sup>	11.2 ± 3.5	11.7 ± 3.3	12.9 ± 3.6	<0.0001
Magnesium, mg/d <sup>4</sup>	319 ± 78.3	352 ± 83.9	401 ± 98.2	<0.0001
Zinc, mg/d <sup>4</sup>	10.9 ± 2.4	11.2 ± 2.4	11.3 ± 2.4	<0.0001
Fiber, g/d <sup>4</sup>	18.9 ± 4.3	21.2 ± 4.5	24.7 ± 5.9	<0.0001

*MIND* Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation

<sup>2</sup> P-trend values are based on linear contrast

<sup>3</sup> Values are percentages of total daily energy intake without alcohol

<sup>4</sup> Values were adjusted for energy intake without alcohol using the residual method

**Table 3** Association between the MIND diet score and memory complaints, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	<b>Tertile 1</b>	<b>Tertile 2</b>	<b>Tertile 3</b>	<b>P-trend</b>	<b>Continuous</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>All participants (n=6,011)</b>						
MIND, Range	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5			
n	1,674	2,573	1,764			
Number of cases	338	443	272			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.92 (0.79; 1.06)	0.87 (0.74; 1.03)	0.11	0.96 (0.91; 1.00)	0.07
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.92 (0.80; 1.07)	0.88 (0.74; 1.04)	0.13	0.96 (0.91; 1.00)	0.08
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.92 (0.80; 1.07)	0.88 (0.75; 1.04)	0.13	0.96 (0.91; 1.00)	0.07
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.92 (0.80; 1.07)	0.89 (0.75; 1.05)	0.15	0.96 (0.92; 1.01)	0.10
<b>60 to 69 years (n=5,270)</b>						
MIND, Range	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5			
n	1,454	2,253	1,563			
Number of cases	255	349	222			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.96 (0.82; 1.14)	0.92 (0.76; 1.11)	0.39	0.98 (0.93; 1.03)	0.41
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.96 (0.82; 1.13)	0.92 (0.76; 1.11)	0.40	0.98 (0.93; 1.03)	0.42
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.96 (0.82; 1.13)	0.92 (0.76; 1.11)	0.40	0.98 (0.92; 1.03)	0.39
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.97 (0.83; 1.15)	0.93 (0.77; 1.12)	0.46	0.98 (0.93; 1.04)	0.54
<b>≥ 70 years (n=741)</b>						
MIND, Range	2.5-5.0	5.5-6.5	7.0-10.5			
N	220	320	201			
Number of cases	83	94	50			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.73 (0.54; 1.00)	0.66 (0.46; 0.96)	0.03	0.85 (0.77; 0.95)	0.01
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.76 (0.56; 1.04)	0.69 (0.47; 0.99)	0.04	0.86 (0.77; 0.96)	0.01
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.77 (0.56; 1.06)	0.70 (0.48; 1.02)	0.05	0.87 (0.78; 0.97)	0.01
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.74 (0.54; 1.02)	0.70 (0.48; 1.01)	0.05	0.86 (0.77; 0.96)	0.01

*MIND* Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 + smoking status, physical activity and body mass index

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 2 + comorbid conditions during follow-up

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 3 + depressive symptoms at the end of the follow-up

**Table 4** Association between the MIND diet score and memory complaints among participants without depressive symptoms at the end of the follow-up, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	<b>Tertile 1</b>	<b>Tertile 2</b>	<b>Tertile 3</b>	<b>P-trend</b>	<b>Continuous</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>All participants (n=5,640)</b>						
MIND, Range	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5			
n	1,561	2,416	1,663			
Number of cases	289	384	238			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.94 (0.80; 1.10)	0.90 (0.75; 1.08)	0.24	0.96 (0.92; 1.01)	0.15
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.94 (0.81; 1.10)	0.91 (0.76; 1.09)	0.30	0.97 (0.92; 1.02)	0.19
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.94 (0.81; 1.10)	0.91 (0.76; 1.09)	0.30	0.97 (0.92; 1.02)	0.18
<b>60 to 69 years (n=4,953)</b>						
MIND, Range	1.0-5.0	5.5-6.5	7.0-11.5			
n	1,353	2,126	1,474			
Number of cases	212	308	197			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	1.02 (0.85; 1.21)	0.98 (0.80; 1.20)	0.87	1.00 (0.94; 1.06)	0.92
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	1.02 (0.85; 1.22)	0.99 (0.81; 1.21)	0.93	1.00 (0.94; 1.06)	0.99
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	1.02 (0.85; 1.22)	0.99 (0.81; 1.21)	0.92	1.00 (0.94; 1.06)	0.95
<b>≥ 70 years (n=687)</b>						
MIND, Range	2.5-5.0	5.5-6.5	7.0-10.5			
n	208	290	189			
Number of cases	77	76	41			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.67 (0.48; 0.94)	0.60 (0.40; 0.90)	0.01	0.82 (0.72; 0.92)	0.001
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.69 (0.49; 0.96)	0.62 (0.41; 0.93)	0.02	0.82 (0.73; 0.93)	0.001
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.69 (0.49; 0.97)	0.63 (0.42; 0.94)	0.02	0.83 (0.74; 0.93)	0.002

*MIND* Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> P for linear relation (dietary score as a continuous variable)

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 + smoking status, physical activity and body mass index

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 2 + comorbid conditions during follow-up

**Supplemental Table 1** Description and scoring of the MIND diet score

Component	Attribution of points to each component		
	0	0.5	1
Whole grains <sup>1</sup>	<1/d	1-2/d	≥3/d
Green leafy vegetables <sup>1</sup>	≤2/wk	3-5/wk	≥6 /wk
Other vegetables <sup>1</sup>	<5/wk	5-6/wk	≥1 /d
Berries <sup>1</sup>	<1/wk	1/wk	≥2 /wk
Nuts <sup>1</sup>	<1/mo	1/mo-4/wk	≥5 /wk
Beans <sup>2</sup>	<1/wk	1-3/wk	>3/wk
Fish (not fried) <sup>2</sup>	Rarely	1-3/mo	≥1 /wk
Poultry (not fried) <sup>2</sup>	<1/wk	1/wk	≥2 /wk
Olive oil <sup>3</sup>	Not primary oil		Primary oil used
Cheese <sup>1</sup>	≥7/wk	1-6/wk	<1 /wk
Pastries and sweets <sup>1</sup>	≥7/wk	5-6/wk	<5 /wk
Butter, margarine <sup>1</sup>	>2/d	1-2/d	<1 /d
Red meat and products <sup>2</sup>	≥7/wk	4-6/wk	<4 /wk
Fast fried foods	≥4 times/wk	1-3/wk	<1 time/wk
Wine	>1 glass/d or never	1/mo-6/wk	1 glass/d

*MIND* Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND); Range: 0-15 points

<sup>1</sup> Components expressed as servings number per day, week or month

<sup>2</sup> Components expressed as number of meals per week or month

<sup>3</sup> Considered as the primary oil used if it is consumed at least once a day

**Supplemental Table 2** Comparison of included and excluded eligible participants, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Excluded participants</b>	<b>Included participants</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>n</b>	2,287	6,011	
<b>Age, y</b>	64.7 ± 4.3	64.4 ± 4.3	0.002
<b>Sex, n (%)</b>			0.03
Male	849 (37.1)	2384 (39.7)	
Female	1438 (62.9)	3627 (60.3)	
<b>Marital status, n (%)</b>			0.0002
Living alone	142 (6.2)	292 (4.9)	
Cohabiting	1661 (72.6)	4622 (76.9)	
Separated/Divorced/Widowed	489 (21.2)	1097 (18.2)	
<b>Educational level, n (%)</b>			0.004
< High school diploma	847 (37.0)	1993 (33.2)	
High school diploma	329 (14.4)	920 (15.3)	
University level	111 (48.6)	3098 (51.5)	
<b>Occupational categories, n (%)</b>			0.83
Never-employed/other activity	13 (0.6)	32 (0.5)	
Self-employed	146 (6.4)	356 (5.9)	
Employee	424 (18.5)	1069 (17.8)	
Intermediate profession	687 (30.0)	1831 (30.5)	
Managerial staff	1017 (44.5)	2723 (45.3)	
<b>Household income per consumption unit, n (%)</b>			0.01
Not answered	214 (9.3)	553 (9.2)	
< 1200 euros	151 (6.6)	310 (5.2)	
1200-1800 euros	477 (20.9)	1132 (18.8)	
1800-2700 euros	657 (28.7)	1758 (29.2)	
≥ 2700 euros	788 (34.5)	2258 (37.6)	
<b>Smoking status, n (%)</b>			0.12
Former smoker	1076 (47.0)	2954 (49.1)	
Current smoker	160 (7.0)	365 (6.1)	
Never-smoker	1051 (46.0)	2692 (44.8)	
<b>Physical activity, n (%)</b>			0.001
Low	378 (16.5)	816 (13.6)	
Moderate	425 (18.6)	1067 (17.7)	
High	1484 (64.9)	4128 (68.7)	
<b>Body mass index, n (%)</b>			0.0004
Underweight	48 (2.1)	129 (2.1)	
Normal weight	1190 (52.0)	3364 (56.0)	
Overweight	762 (33.3)	1934 (32.2)	
Obesity	287 (12.6)	584 (9.7)	
<b>Prevalence of chronic diseases <sup>3</sup>, n (%)</b>	1679 (73.5)	4187 (69.8)	0.001

<sup>1</sup> Values are means ± standard deviation or numbers (percentages) as appropriate

<sup>2</sup> P-values are based on T-test or chi-square test

<sup>3</sup> Incident cases of cancer, Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular diseases

**Supplemental Table 3** Association between the mPNNS-GS and memory complaints, NutriNet-Santé study <sup>1</sup>

	<b>Tertile 1</b>	<b>Tertile 2</b>	<b>Tertile 3</b>	<b>P-trend</b>	<b>Continuous</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
<b>All participants (n=6,011)</b>						
mPNNS-GS, Range	0.1-8.1	8.1-9.3	9.3-13.0			
n	2,095	1,975	1,941			
	402	341	310			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.89 (0.77; 1.03)	0.84 (0.72; 0.98)	0.02	0.95 (0.91; 0.99)	0.01
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.89 (0.77; 1.04)	0.84 (0.72; 0.98)	0.03	0.95 (0.91; 0.99)	0.01
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.89 (0.77; 1.04)	0.84 (0.72; 0.99)	0.03	0.95 (0.91; 0.99)	0.01
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.90 (0.77; 1.04)	0.85 (0.73; 0.99)	0.04	0.95 (0.91; 0.99)	0.01
<b>60 to 69 years (n=5,270)</b>						
mPNNS-GS, Range	0.1-8.1	8.1-9.3	9.4-13.0			
n	1,850	1,732	1,688			
Number of cases	315	274	237			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.94 (0.80; 1.11)	0.86 (0.72; 1.02)	0.09	0.96 (0.91; 1.00)	0.06
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.94 (0.80; 1.11)	0.86 (0.72; 1.02)	0.09	0.96 (0.91; 1.00)	0.07
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.94 (0.80; 1.12)	0.86 (0.72; 1.03)	0.10	0.96 (0.91; 1.00)	0.07
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.96 (0.81; 1.13)	0.88 (0.74; 1.05)	0.16	0.96 (0.92; 1.01)	0.11
<b>≥ 70 years (n=741)</b>						
mPNNS-GS, Range	0.9-8.2	8.3-9.5	9.6-12.3			
N	246	250	245			
Number of cases	87	71	69			
Model 1 <sup>3</sup>	1 (ref)	0.69 (0.50; 0.96)	0.68 (0.48; 0.95)	0.02	0.87 (0.79; 0.95)	0.003
Model 2 <sup>4</sup>	1 (ref)	0.70 (0.50; 0.98)	0.69 (0.49; 0.98)	0.04	0.88 (0.80; 0.97)	0.01
Model 3 <sup>5</sup>	1 (ref)	0.70 (0.50; 0.98)	0.69 (0.49; 0.97)	0.03	0.87 (0.80; 0.96)	0.01
Model 4 <sup>6</sup>	1 (ref)	0.68 (0.49; 0.95)	0.66 (0.47; 0.93)	0.02	0.87 (0.80; 0.96)	0.01

*mPNNS-GS* modified Programme National Nutrition Santé Guideline Score

<sup>1</sup> Values are hazard ratios (95% confidence intervals)

<sup>2</sup> P for linear relation (*mPNNS-GS* as a continuous variable)

<sup>3</sup> Adjusted for age, sex, marital status, educational level, occupational categories, household income per consumption unit, energy intake without alcohol, number of recording days and inclusion month

<sup>4</sup> Adjusted for all variables in model 1 + smoking status, physical activity and body mass index

<sup>5</sup> Adjusted for all variables in model 2 + comorbid condition during follow-up

<sup>6</sup> Adjusted for all variables in model 3 + depressive symptoms at the end of the follow-up

## RESUME

**Titre :** Etude des déterminants nutritionnels de la santé mentale dans deux cohortes françaises : SU.VI.MAX et NutriNet-Santé

La dépression est un trouble mental courant et la première cause d'incapacité dans le monde. Elle a été associée à une mauvaise qualité de vie, un déclin physique, et un risque accru de décès prématuré. De plus, la dépression entraîne un poids économique considérable, faisant d'elle une préoccupation majeure de santé publique. Les facteurs prédisposant ou protecteurs sont divers et inclus des indicateurs de mode de vie modifiables. De nombreuses études ont en effet suggéré que l'alimentation pourrait jouer un rôle important dans la survenue d'une dépression, toutefois peu de ces études se sont intéressées aux scores ou indices nutritionnels définis « *a priori* ».

Ainsi, cette thèse avait pour objectif général d'étudier le lien entre la qualité globale du régime alimentaire (évaluée à l'aide de divers scores et indices nutritionnels « *a priori* ») et la dépression (plus précisément une symptomatologie dépressive), à partir des données issues des cohortes SU.VI.MAX et NutriNet-Santé.

Les résultats de nos travaux ont mis en évidence une association inverse entre l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne ou aux recommandations nutritionnelles (françaises et internationales) et le risque de symptômes dépressifs incidents. Toutefois, l'étude portant sur l'adéquation à l'alimentation méditerranéenne ne montrait des résultats significatifs que chez les hommes. Par ailleurs, l'alimentation « pro-inflammatoire » était positivement associée au risque de symptômes dépressifs incidents, mais dans la cohorte SU.VI.MAX, les associations n'étaient significatives que dans des sous-groupes de la population à savoir : les hommes, les fumeurs et les personnes pratiquant peu d'activité physique. Nos travaux ont également permis de mettre en évidence que l'adéquation à un nombre croissant d'indicateurs de mode de vie « sain » était inversement associée au risque de symptômes dépressifs incidents.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que la promotion des modes de vie « sains » (incluant une alimentation « saine ») serait importante dans une stratégie de prévention primaire des symptômes dépressifs.

**Mots-clés :** Nutrition, symptômes dépressifs, recommandations nutritionnelles, régime méditerranéen, alimentation pro-inflammatoire, indicateurs de mode de vie

**Discipline :** Épidémiologie, Santé Publique

**Laboratoire d'accueil :** Équipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN), U1153 Inserm/ U1125 Inra/ Cnam/ Université Paris 13, Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France

## ABSTRACT

**Title:** Nutritional determinants of mental health in two French cohorts: SU.VI.MAX and NutriNet-Santé

Depression is a common mental disorder and the leading cause of disability worldwide. It has been associated with poor quality of life, physical decline, and increased risk of premature death. In addition, depression leads to a considerable economic burden, making it a major global public health. Protective and risk factors are diverse and include modifiable lifestyle indicators. Several studies have suggested that diet may play an important role in the risk of depression, but few of these studies have investigated the relationship between « a priori » dietary scores and depression. This thesis thus aims to investigate the relationship between overall diet quality evaluated using various nutritional « a priori » scores and incident depressive symptoms, using the data from SU.VI.MAX and NutriNet-Santé cohorts.

Our findings showed an inverse association between adherence to the Mediterranean diet or nutritional recommendations (French and international) and the risk of incident depressive symptoms. However, the study on adherence to the Mediterranean diet showed significant results in men only. Moreover, « pro-inflammatory » diet was positively associated with the risk of incident depressive symptoms, but in the SU.VI.MAX cohort, the associations were significant only in some subgroups of the population: men, smokers and participants with low physical activity. We also showed that an increasing number of « healthy » lifestyle indicators was inversely associated with incident depressive symptoms.

All of these findings suggest that promoting « healthy » lifestyles (including « healthy » diet) could be an important strategy in primary prevention of depressive symptoms.

**Keywords:** Nutrition, depressive symptoms, nutritional recommendations, Mediterranean diet, pro-inflammatory diet, lifestyle indicators