



**Université Sidi Mohammed Ben Abdellah**  
**Faculté des Sciences Dhar El Mahraz- Fès**  
**Centre d'Etudes Doctorales**  
**"Sciences et Technologies"**

**Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santé et**  
**Biotechnologie(MBSB)**

**Discipline : Biologie**

**Spécialité : Physiologie, Pharmacologie, Epidémiologie et Santé**  
**Environnementale**

**Laboratoire : Pathologie Humaine, Biomédecine et**  
**Environnement/Epidémiologie, Recherche Clinique et Santé**  
**Communautaire**

## **THESE DE DOCTORAT**

Présentée par  
El Kinany Khaoula

# **Produits laitiers et risque des cancers colorectaux au Maroc**

Soutenue le 28/07/2018 devant le jury composé de :

<b>Pr. Dalila Bousta</b>	<b>FSDM- Fès</b>	<b>Présidente</b>
<b>Pr. Samira El Fakir</b>	<b>FMP- Fès</b>	<b>Rapporteuse</b>
<b>Pr. Zineb Serhier</b>	<b>FMP- Casablanca</b>	<b>Rapporteuse</b>
<b>Pr. Naima Abda</b>	<b>FMP- Oujda</b>	<b>Rapporteuse</b>
<b>Pr. Abdellatif Bour</b>	<b>FS- Kenitra</b>	<b>Examineur</b>
<b>Pr. Nawfel Mellas</b>	<b>FMP- Fès</b>	<b>Examineur</b>
<b>Pr. Karima El Rhazi</b>	<b>FMP- Fès</b>	<b>Co-directrice de thèse</b>
<b>Pr. Bahia Bennani</b>	<b>FMP- Fès</b>	<b>Directrice de thèse</b>

---

Année universitaire : 2017-2018

## Résumé

**Introduction:** Actuellement, l'incidence et la mortalité du cancer colorectal (CCR) sont en nette augmentation dans les pays en voie de développement. La nutrition et le style de vie sont les facteurs les plus importants du CCR et sont impliqués dans les différents stades de la cancérogénèse colorectale. Les pays en voie de développement sont en transition épidémiologique, démographique et nutritionnelle, leurs habitudes subissent des grands changements vers plus d'occidentalisation. Au Maroc, ce changement semble contribuer à l'augmentation des maladies non transmissibles telles que les cancers.

**Objectif:** L'objectif de cette thèse est de rechercher l'association entre les produits laitiers et le risque du CCR au Maroc.

### Matériels et Méthodes :

Ce travail a été réalisé sur plusieurs étapes :

- La première étape consiste en une revue systématique de littérature à la recherche des résultats concernant l'association « Produits laitiers et CCR » dans la région Moyen Orient et Afrique du Nord (MENA).
- La deuxième étape est la validation du fréquentiel alimentaire marocain (FFQ) – outil indispensable à la collecte des données nutritionnelles concernant les produits laitiers.
- La troisième étape est la réalisation d'une étude cas-témoin nationale multicentrique à la recherche des produits laitiers associés au risque du CCR dans le contexte marocain. Elle a été réalisée au niveau des principaux centres d'oncologie et de gastro-entérologie marocains: Rabat, Casablanca, Fès, Oujda et Marrakech. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, 1516 cas et 1516 témoins ont été inclus. Les questions concernant la consommation des produits laitiers ont été recueillies à travers le questionnaire de fréquence alimentaire semi quantitative (FFQ) préalablement validé dans le contexte marocain et incluant les aliments traditionnels. Les analyses statistiques ont été faites par le logiciel SPSS. V 20. Les Odds Ratio ajustés (ORa) ont été calculés pour chaque produit laitier en utilisant le modèle de régression logistique conditionnelle, et en prenant en considération les principaux facteurs de risque à savoir l'âge, la résidence, le niveau d'étude, le revenu mensuel, l'intensité de l'activité physique, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, les antécédents familiaux du CCR et d'autres facteurs nutritionnels.

**Résultats:** Dans un premier temps, la recherche bibliographique a permis de décrire l'association entre la consommation des différents types des produits laitiers et le risque de CCR dans la région MENA, en prenant en compte les produits laitiers consommés

communément dans cette région et ceux spécifiques à chaque pays. Les résultats mis en évidence étaient faibles et comportaient plusieurs limites. La deuxième étape était la validation et la reproductibilité de l'outil de recueil des données (FFQ). Ce questionnaire adapté a fait preuve d'une validité et d'une reproductibilité correctes pour la plupart des nutriments considérés chez les adultes marocains. La dernière étape était l'étude de l'association « produits laitiers et CCR ». Au total, 2906 participants (1453 cas et 1453 témoins) ont été inclus. La plupart résidait dans le milieu urbain (69,2% chez les cas et 75,7% chez les témoins), et appartenait à une classe sociodémographique défavorisée avec un revenu mensuel inférieur à 2000 DH (82,6% chez les cas et 71,9% chez les témoins). Concernant le CCR, il était légèrement plus fréquent chez les participants de sexe féminin que chez les participants de sexe masculin (50,7% vs 49,3%). Pour les facteurs laitiers considérés comme facteurs protecteurs, le lait, le yaourt et le fromage étaient inversement associés au risque de CCR : (ORa=0,71; IC 95%: 0,55-0,91), (ORa=0,66; IC 95%: 0,52-0,85), (ORa=0,75; IC 95%:0,61-0,93) respectivement. Des associations inverses similaires ont été observées pour les produits laitiers à préparation traditionnelle, à savoir Lben (ORa=0,75 ; IC 95%:0,57-0,98), Raib (ORa=0,72, IC 95%:0,58-0,90), Saykok (ORa=0,64; IC 95 %:0,52-0,77), et Jben (ORa=0,52; IC 95%:0,40-0,67).

**Conclusion:** Les résultats de cette étude démontrent les bénéfices de la consommation des produits laitiers marocains. Ces résultats peuvent servir à développer des politiques de santé publique plus adaptées aux pays en voie de développement, en encourageant la consommation des produits laitiers de manière générale et la maintenance de leurs produits laitiers à préparation traditionnelle.

**Mots clés :**

Cancer colorectal, calcium, produits laitiers à préparation industrielle et traditionnels, épidémiologie nutritionnelle, facteurs de risque, Maroc

## **Abstract**

**Background:** Currently, colorectal cancer (CRC) incidence and mortality were rising in developing countries; these rates are alarming and should be considered in the making of prevention policies. Nutrition and lifestyle are the most important factors influenced in the various stages of colorectal carcinogenesis. Since developing countries are in an epidemiological, demographic, economic and social transition, their culture -especially the diet- is undergoing great changes towards more westernization.

Morocco has recently known an epidemiological transition due to the notable change in diet. Diet and lifestyle changes indeed seem to be contributing to the nutritional transition and the increase in non-communicable diseases such as cancers.

**Aim:** This study aimed to investigate the association between dairy products consumption and CRC risk in Morocco.

### **Materials and Methods:**

It was carried out in three steps:

- The first step is a systematic literature review that looking for the relationship between dairy products consumption and CRC risk in the MENA region.
- The second step: the validation of Moroccan food frequency questionnaire (FFQ) that was an essential tool for the collection of nutritional data concerning dairy products.
- The third step: a case-control study looking for the association between dairy products consumption and CRC risk in the Moroccan context. This study was conducted in five Moroccan hospital centers located in Casablanca, Rabat, Marrakech, Oujda, and Fez, including 1516 cases and 1516 controls. The study was matched on sex, age ( $\pm 5$  years) and center. The habitual dairy products consumption was assessed through a validated food frequency questionnaire (FFQ). The adjusted Odds Ratio (ORa) was calculated for each dairy product item in search of the main risk factors taking into account relevant confounders (age in years, residence, education level, monthly income, physical activity intensity, BMI, smoking status, family history of CRC and other nutritional factors) using the conditional logistic regression model. The significance level used was set at  $p \leq 0.05$ , and the results were shown at the 95% CI. Data entry and data analyses were performed by SPSS software 20.

**Results:** As a first step, the systematic review described the association between the different types of dairy products and the risk of CRC in the MENA region, taking into account the dairy products commonly consumed in this region and those specific to each country. The results of the studies conducted in this region were inconsistent, controversial and most of

these studies had several limitations. The second step was the relative validity and reproducibility of Moroccan Food Frequency Questionnaire (FFQ). This adapted questionnaire has shown good validity and reproducibility for most of the nutrients considered. Finally, the case control study included 2906 participants (1453 cases and 1453 controls). The percentage of women with CRC (50.7%) was higher than that of men (49.3%). For marital status, being married was most frequent for both cases and controls (76.3% versus 77.0%), followed by single, widowed, and finally divorced. Most of the cases and controls were from urban areas (69.2% Vs 75.7%). Regarding the educational level, most of participants were illiterate (63.2% Vs 50.2%). As for the monthly income, 82.6% of cases and 71.9% of controls were from poor class with a monthly income of <2000 MAD.

Concerning dairy products consumption, milk (ORa: 0.71; 95% CI: 0.55-0.91), yogurt (ORa: 0.66; 95% CI: 0.52-0.85), and cheese (ORa: 0.75; 95% CI: 0.61-0.93) were inversely associated with CRC risk. Similar inverse associations were observed for dairy products traditionally produced, namely Lben (ORa: 0.75; 95% CI: 0.57-0.98), Raib (ORa: 0.72; 95% CI: 0.58-0.90), Saykok (ORa: 0.64; 95% CI: 0.52-0.77), and Jben (ORa: 0.52; 95% CI: 0.40-0.67). Dairy calcium was inversely related to CRC risk.

**Conclusion:** Our study supports previous international evidence and suggests that individuals who have a high intake of either dairy products with industrial or traditional preparation (studied for the first time in the Moroccan context) are at lower risk for CRC. These findings can be used to develop public health policies more adapted to developing countries especially by promoting the consumption and maintenance of their dairy products traditionally produced.

**Key Words:**

Colorectal cancer, calcium, modern and traditional dairy products, nutritional epidemiology, risk factors, Morocco.

## *Remerciements*

A Madame le **Professeur Karima El Rhazi**,

Quoique je dise et quelques soient les expressions que je puisse utiliser, je ne peux exprimer ma grande reconnaissance pour m'avoir encadré. Vous m'avez accompagnée depuis mes premiers pas en épidémiologie avec rigueur, enthousiasme et beaucoup d'humanisme. Merci pour votre disponibilité, merci pour votre gentillesse et merci de m'avoir toujours poussée à aller plus loin dans le chemin de recherche. Ces quelques mots ne suffiront pas à témoigner l'immense reconnaissance que j'ai envers vous.

A Madame le **Professeur Bahia Bennani**

Je remercie chaleureusement **Madame le professeur Bahia Bennani** qui bien voulu supporter la responsabilité administrative de mon inscription au Centre d'Etudes Doctorales de la Faculté des Sciences Dhar Mahraz de Fès.

Mes vifs remerciements vont aussi au Monsieur le Doyen Mohammed Benlemlih et au staff administratif de centre d'Etudes Doctorales de la Faculté des Sciences Dhar Mahraz de Fès auquel j'étais formée durant ces années.

Je remercie infiniment les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Je remercie Madame le **Professeur Samira El Fakir**, Madame le **Professeur Zineb Serhier** et Madame le **Professeur Naima Abda**, pour leur qualité de rapporteuses, elles ont pris le temps de lire et de juger ce travail. Leurs remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle. Pour tout cela je les remercie.

Je remercie chaleureusement Monsieur le **Professeur Abdellatif Bour** et Monsieur le **Professeur Nawfel Mellas**, pour leur qualité d'examineurs de ce travail doctoral.

J'aimerais remercier Madame le **Professeur Dalila Boust** pour avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie la **Fondation Lalla Salma « Prévention et Traitement des Cancers »** pour l'appui financier qu'elle avait apporté à ce travail et aussi pour la bourse doctorale qu'elle m'a attribuée et qui m'a permis de mener à bien ce projet doctoral. Je remercie également la **Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif (SMMAD)** qui a participé aux financements de la première partie de projet « cancer colorectal et nutrition » durant la période 2009-2012.

A toute l'équipe du laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et Santé Communautaire, qui ont dû participer à ce travail d'une manière ou d'une autre.

Une grosse partie de ce projet n'aurait pas été possible sans le travail appliqué et consciencieux de Meimouna, Zineb et Hanae. Merci pour votre sérieux et votre persévérance dans la collecte des données sans lesquels nous n'aurions pas eu de si beaux effectifs et résultats.

Meimouna, Abdelilah et Khalis, merci pour votre collaboration précieuse dans la création de syntaxe permettant le calcul des apports nutritionnels, et la construction de la table de composition alimentaire (toujours encours).

Un grand merci également à tous les contributeurs à ce travail dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHUs); les directeurs des CHUs: Fès (Pr. Ait Taleb K), Casablanca (Pr. Afif My H); Rabat (Pr. Chefchaoui Al Mountacer C); Oujda (Pr. Daoudi A); et Marrakech (Pr. Nejmi H). Les chefs des services médicaux et leurs équipes: Casablanca (Pr. Benider A, Pr. Alaoui R, Pr. Hliwa W, Pr. Badre W, Pr. Bendahou K, Pr. Karkouri M.), Rabat (Pr. Errabih I, Pr. El Feydi AE, Pr. Chad B, Pr. Belkouchi A, Pr. Errihani H, Pr. Mrabti H, Pr. Znati K), Fès (Pr. Nejjar C, Pr Ibrahim SA, Pr. El. Abkari M, Pr. Mellas N, Pr. Chbani L, Pr. Benjelloun MC), Oujda (Pr. Ismaili N, Pr Chraïbi M, Pr Abda N, Pr Abbaoui S) et Marrakech (Pr. Khouchani M; Pr. Samlani Z, Pr. Belbaraka R, Pr. Amine M).

Je tiens également à remercier l'ensemble des participants à l'étude « Facteurs de risque nutritionnels, comportementaux et génétiques des cancers colorectaux au Maroc » pour leur assiduité et leurs réponses appliquées et sans qui rien de tout cela ne serait possible. Merci également à l'ensemble des volontaires qui ont participé à l'étude de validation du questionnaire alimentaire.

Je remercie Pr. Vanesse Garcia Larsen, Pr. Teresa Norat, Pr. Ellen Kampman et Dr. Inge Huybrechts pour leurs commentaires et avis sur les premiers articles de ce travail doctoral.

Mes derniers tendres remerciements s'adressent à mes proches : à mes parents, mon frère et mes sœurs, merci pour votre soutien au quotidien, à mes amis (es) et collègues (passés et présents) devenus bien plus que des collègues, je vous suis extrêmement reconnaissante du soutien reçu dans les moments faciles et plus difficiles. Je suis heureuse d'être si bien entourée et je n'aurais pas été capable d'un tel travail sans vous et votre soutien, Merci.

## Valorisation scientifique

Cette thèse a donné lieu aux publications scientifiques suivantes :

### *Articles publiés:*

- **El Kinany K**, [Deoula M](#), [Hatime Z](#), [Bennani B](#), [El Rhazi K](#). Dairy products and colorectal cancer in Middle Eastern and North African countries: a systematic review. BMC Cancer, 2018 Mar 1; 18(1):233. DOI: 10.1186/s12885-018-4139-6.
- **El Kinany K**, Garcia-Larsen V, Khalis M, Dewla M, Benslimane A, Ibrahim A, Benjelloun MC, El Rhazi K. Adaptation and validation of a Food Frequency Questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults. Nutrition Journal, 2018 June 12, 17(1): 61. DOI: 10.1186/s12937-018-0368-4.

### *Articles soumis :*

- **El Kinany K**, Dewla M, Hatime Z, Boudouaya HA, Huybrechts I, Benider A, Ahallat M, Afqir S, Mellas N, Khouchani M, El Rhazi K. Modern and traditional Moroccan dairy products and colorectal cancer risk: a case control study. Soumis à European Journal of Clinical Nutrition.

### *Articles en cours de correction*

- **El Kinany K**, Huybrechts I, Kampman E, Boudouaya H A, Hatime Z, Deoula M, El Asri A, Benslimane A, Khalis M, Nejari C, Ibrahim SA, El Feydi AE, Mrabti H, Ismaili Z, Samlani Z, Alaoui R, El Rhazi K. Adherence to the WCRF/AICR recommendations and colorectal cancer risk in Morocco.

### *Communications orales*

- **K. El Kinany**, A. Nadi, C. Nejari, H. Mrabti, M. Ahallat, K. El Rhazi. Cancer colorectal et produits laitiers au Maroc, résultat d'une étude cas-témoin. VI<sup>e</sup> Congrès International d'Épidémiologie – ADELFF –. Nice, France, 10-12 Septembre 2014.
- **K. El Kinany**, M. Deoula, Z. Hatime, K. El Rhazi. Facteurs Environnementaux et Risque de l'Apparition des Cancers Colorectaux au Maroc. 1<sup>er</sup> colloque international « Santé et Environnement » à Mohammedia, Maroc, 21-22 Novembre 2014.



### *Communications affichées*

- **K. El Kinany**, M. Deoula, Z. Hatime, H.A. Boudouaya, K. El Rhazi. Dairy products and colorectal cancer in Morocco: what relationship?  
1<sup>er</sup> forum des doctorants du Pole « Santé Recherche Biomédicale Biomolécule Et Qualité De Vie » à Fès, Maroc, 4 Décembre 2015.
- **K. El Kinany**, M. Deoula, Z. Hatime, S. Keita, A. Najdi, A. Ibrahim, M. Abkari, I. Errabih, A. Essaid Elfeydi, H. Mrabti, K. El Rhazi. Dairy products and colorectal cancer: Are the results found in developing countries similar to those of developed countries?  
1<sup>ères</sup> Journées Marocaines de Diététique et Nutrition, Rabat, Maroc, 7-8 Mai 2016.
- **K. El Kinany**, M. Deoula, H.A. Boudouaya, Z. Hatime, A. Benslimane, K. El Rhazi. Produits laitiers et cancer colorectal dans les pays du Moyen Orient et de l’Afrique du Nord : revue systématique.  
12<sup>ème</sup> Conférence Francophone d’Epidémiologie Clinique (EPICLIN) et les 25<sup>èmes</sup> Journées des statisticiens des Centre de Lutte Contre le Cancer, Nice, France, 30 Mai-1 Juin 2018.

### *Contribution aux autres communications*

- M. Deoula, **K. El Kinany**, Z. Hatime, K. El Rhazi. Viande et Cancer Colorectal Revue Systématique Région MENA. **Communication orale.**  
2<sup>ème</sup> colloque international « Santé et Environnement » à Mohammedia, Maroc, 25-26 Novembre 2015.
- Z. Hatime, **K. El Kinany**, M. Deoula, A. Benidder, K. El Rhazi. La consommation du tabac et d’alcool et le risque de la survenue des cancers colorectaux au Maroc. **Communication orale.**  
2<sup>ème</sup> colloque international « Santé et Environnement » à Mohammedia, Maroc, 25-26 Novembre 2015.
- M. Deoula, **K. El Kinany**, Z. Hatime, K. El Rhazi. Poisson et risque de développement du cancer colorectal au Maroc. **Communication affichée.**  
1<sup>er</sup> forum des doctorants du Pole « Santé Recherche Biomédicale Biomolécule Et Qualité De Vie » à Fès, Maroc, 4 Décembre 2015.
- Z. Hatime, **K. El Kinany**, M. Deoula, K. El Rhazi. Activité physique et risque du cancer colorectal au Maroc. **Communication affichée.**

1<sup>er</sup> forum des doctorants du Pole « Santé Recherche Biomédicale Biomolécule Et Qualité De Vie » à Fès, Maroc, 4 Décembre 2015.

- Z. Hatime, **K. El Kinany**, M. Deoula, K. El Rhazi. Cancer colorectal et indice de masse corporelle au Maroc : résultats d'une étude cas-témoins. **Communication affichée.**

Le congrès national de la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif, à Marrakech, Maroc, 12 Décembre 2015.

- M. Deoula, **K. El Kinany**, Z. Hatime, K. El Rhazi. Viande rouge et la survenue du cancer colorectal au Maroc. **Communication affichée.**

1<sup>ères</sup> Journées Marocaines de Diététique et Nutrition, Rabat, Maroc, 7-8 Mai 2016.

- M. Deoula, Z. Hatime, **K. El Kinany**, K. El Rhazi. Viande blanche et Le risque de cancer colorectal. **Communication orale.**

VIIème Congrès International d'Epidémiologie ADELFF-EPITER, Rennes, France, 6-8 Septembre 2016.

- Z. Hatime, M. Deoula, **K. El Kinany**, A. Benidder, K. El Rhazi. Indice de masse corporelle et cancer colorectal au Maroc : quel type de relation ? **Communication affichée.**

VIIème Congrès International d'Epidémiologie ADELFF-EPITER, Rennes, France, 6-8 Septembre 2016.

- M. Deoula, **K. El Kinany**, Z. Hatime, K. El Rhazi. Is there a relationship between eggs consumption and colorectal cancer? Results from a case-control study in Morocco. **Communication affichée.**

1<sup>er</sup> Congrès International des Maladies Chroniques et Qualité de Vie, Fès, Maroc, 15-16 Décembre 2016.

- M. Deoula, **K. El Kinany**, H.A. Boudouaya, Z. Hatime, A. Benslimane, K. El Rhazi. La consommation des poissons et le risque de cancer colorectal au Maroc. **Communication affichée.**

12<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN) et les 25<sup>èmes</sup> Journées des statisticiens des Centre de Lutte Contre le Cancer, Nice, France, 30 Mai-1 Juin 2018.

- H.A. Boudouaya, **K. El Kinany**, M. Deoula, Z. Hatime, C. Nejari, K. El Rhazi. L'adhérence au régime méditerranéen serait-elle protectrice du risque du cancer colorectal au Maroc ? **Communication affichée**

12<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN) et les 25<sup>èmes</sup>  
Journées des statisticiens des Centre de Lutte Contre le Cancer, Nice, France, 30 Mai-  
1 Juin 2018.

## Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques et les mesures anthropométriques des participants inclus dans l'étude de validation (N=87).....	56
Tableau 2: Consommation quotidienne de nutriments estimée par le premier et le deuxième FFQs et la moyenne de trois rappels de 24 heures.....	57
Tableau 3: Validité du questionnaire FFQ par l'analyse des corrélations de Pearson entre le premier FFQ et la moyenne de trois rappels de 24 heures.....	59
Tableau 4: Calcul de reproductibilité des apports rapportés dans le FFQ1 et le FFQ2 chez les adultes marocains par les coefficients de corrélation de Pearson et les coefficients de corrélation intra-classe.....	60
Tableau 5: Caractéristiques générales de la population étudiée (N=2906).....	71
Tableau 6: Apports en énergie, fibre, calcium alimentaire, calcium laitier et calcium non-laitier (N=2906).....	72
Tableau 7 : Médiane de la consommation des produits laitiers chez les cas et les témoins dans la zone urbaine et rurale.....	73
Tableau 8 : Présentation des médianes de la consommation des produits laitiers chez les patients ayant une tumeur colique et une tumeur rectale au Maroc.....	73
Tableau 9 : Description des apports en calcium alimentaire, calcium laitier et non laitier chez les cas et les témoins par rapport aux tertiles.....	74
Tableau 10 : Description des apports en calcium alimentaire, calcium laitier et non laitier chez les patients ayant le cancer colique et rectal par rapport aux tertiles.....	74
Tableau 11 : ORs bruts et ajustés de la consommation de produits laitiers chez les cas de CCR et les témoins.....	78
Tableau 12 : ORs bruts et ajustés de la consommation des différents types de calcium chez les cas et les témoins.....	79
Tableau 13 : Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.....	81
Tableau 14 : Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.....	82
Tableau 15 : Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales.....	84
Tableau 16 : Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales.....	85

## Liste des figures

Figure 1: Différents sections du côlon.....	7
Figure 2: Paroi du tube digestif.....	8
Figure 3: Taux d'incidence des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale chez les hommes, (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).....	11
Figure 4: Taux d'incidence des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale chez les femmes, (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).....	12
Figure 5 : Répartition du nombre des cas du cancer colorectal par sexe et par tranches d'âge, registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008-2012.....	13
Figure 6 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale et le sexe et exprimés pour 100 000 habitants.....	14
Figure 7 : Adaptation à la langue arabe marocaine du questionnaire de fréquence alimentaire FFQ GA2LEN.....	46
Figure 8 : Représentation schématique de l'étude visant à tester la validité et la reproductibilité relative du questionnaire des fréquences alimentaires marocain par rapport à la moyenne des rappels de 24 heures.....	49
Figure 9 : Extrait du cahier de photographies associé au questionnaire alimentaire.....	50
Figure 10 : Représentation du résidu dans la régression expliquant la quantité de nutriment N en fonction de l'apport calorique total T.....	53
Figure 11: Bland Altman plots représente la différence entre l'énergie et les macronutriments (glucides, protéines et lipides) prédite par le premier FFQ et la moyenne de trois rappels de 24 heures.....	58

## Liste des abréviations

AET: Apport Energétique Total.

AGMI: Acide Gras Monoinsaturés.

AGPI: Acide Gras Polyinsaturés.

AGS: Acide Gras Saturés.

BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

CCR: Cancer Colorectal.

CCI : Coefficient de Corrélation Intra-Classe.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CIRC: Centre International de la Recherche sur le Cancer.

CNDP : Contrôle de la Protection des Données à Caractère Personnel.

EM : Equivalent métabolique.

EPIC : Enquête Prospective Européenne sur le Cancer et la Nutrition.

ET : Ecart Type.

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.

FFQ : Food Frequency Questionnaire (questionnaire de fréquence alimentaire).

FFQ-GAL<sup>2</sup>EN : FFQ du réseau mondial de l'asthme et les allergies.

GPAG : Questionnaire Mondial sur la Pratique de l'Activité Physique.

IC : Intervalle de Confiance.

IGF : Facteur de croissance

IMC : Indice de Masse Corporelle.

MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord

OR : Odds Ratio.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PKC : Protéine Kinase C.

RR : Risque Relatif.

TCA : Table de Composition Alimentaire.

TSA : Taux standardisé sur l'âge.

WCRF / AICR : Fonds Mondial de Recherche sur le Cancer et Institut Américain de Recherche sur Le Cancer.

## Sommaire

Chapitre I : Bibliographie .....	4
I. Introduction générale.....	5
II. Bref rappel anatomique et histologique du côlon-rectum et anatomo-pathologique du cancer du côlon-rectum.....	7
1. Anatomie du côlon-rectum.....	7
2. Histologie du côlon-rectum.....	7
3. Anatomopathologie du cancer côlon-rectum .....	8
III. Epidémiologie des cancers colorectaux .....	11
1. Incidence .....	11
2. Mortalité.....	13
3. Facteurs liés au risque du cancer colorectal : état des lieux.....	14
a. Facteurs nutritionnels .....	15
a-1. Facteurs protecteurs.....	15
a-2. Facteurs de risque .....	17
b. Facteurs génétiques .....	19
c. Autres facteurs liés au risque du cancer colorectal .....	20
c-1. Facteurs de risque liés à l'âge .....	20
c-2. Facteurs de risque liés à une mutation génétique .....	21
c-3. Facteurs de risque liés à une maladie inflammatoire intestinale.....	21
c-4. Prédisposition génétique .....	21
c-5. Autres.....	22
IV. Association produits laitiers-cancer colorectal dans la littérature internationale .....	23
1. Définition du lait et des produits laitiers .....	23
2. Résultats des études sur l'association produits laitiers et cancer colorectal .....	25
2-1. Etudes concluant à l'effet protecteur des produits laitiers contre le cancer colorectal.....	25
2-2. Etudes concluant à l'effet des produits laitiers sur l'apparition de cancer colorectal .....	30
2-3. Synthèse des résultats .....	31
V. Hypothèses de la thèse.....	32
VI. Objectifs de l'étude.....	33
1. Objectif principal.....	33
2. Objectifs secondaires.....	33

VII. Déroulement de la thèse .....	33
Chapitre II. Association produits laitiers - colorectal dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (Région MENA) .....	35
1. Introduction .....	36
2. Méthodes .....	37
a. Stratégie de recherche.....	37
b. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	37
c. Extraction des données .....	37
d. Évaluation de la qualité .....	38
3. Résultats et Discussions .....	38
Chapitre III: Etude de validation du Food Frequency Questionnaire (FFQ) .....	40
1. Introduction .....	41
2. Objectif.....	42
3. Matériel et Méthodes .....	43
a. Questionnaire de fréquence des consommations alimentaires FFQ GA <sup>2</sup> LEN .....	43
b. Traduction et adaptation du questionnaire de fréquence des consommations alimentaires .....	43
c. Etapes de validation de questionnaire de fréquence des consommations alimentaires .....	47
d. Schéma et population d'étude .....	51
e. Variables à l'étude.....	52
f. Analyse statistique.....	52
4. Résultats et discussions .....	55
a. Description de groupes alimentaires constituant le FFQ marocain.....	55
b. Description de la population d'étude.....	55
c. Descriptifs des apports nutritionnels moyens journaliers rapportés dans le FFQ1, FFQ2 et les rappels de 24 heures .....	56
d. Etude de la validité de FFQ marocain .....	57
e. Etude de la reproductibilité de FFQ marocain .....	59
CHAPITRE III : Association produits laitiers et cancer colorectal .....	62
1. Introduction .....	63
2. Matériels et Méthodes.....	64
a. Schéma de l'étude .....	64
b. Population d'étude.....	64
c. Recrutement .....	65



d.	Recueil de l'information .....	66
e.	Variables à l'étude.....	66
e.1.	Variable d'intérêt principal (statut malade) .....	67
e.2.	Variables explicatives .....	67
f.	Analyse statistique.....	68
g.	Aspects éthiques.....	69
3.	Résultats et Discussions .....	69
a.	Description de la population totale de l'étude cas-témoins .....	69
b.	Consommation laitière médiane des cas et des témoins.....	72
c.	Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal au Maroc.....	75
d.	Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal .....	78
e.	Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.....	79
f.	Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.....	81
g.	Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales .....	82
h.	Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales .....	84
VIII.	Conclusions générales.....	86
IX.	Recommandations et perspectives.....	89
X-	Références bibliographiques .....	91
	Annexes .....	104

# **Chapitre I :**

# **Bibliographie**

## I. Introduction générale

Le cancer colorectal (CCR) est l'une des maladies chroniques multifactorielles les plus fréquentes et mortelles. Il existe une grande variation géographique de l'incidence du CCR. Elle est très élevée dans les pays développés en comparaison aux pays en voie de développement (Stewart BW, Wild CP et al. 2014) qui commencent à avoir une incidence de plus en plus élevée en particulier ceux en transition épidémiologique (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C et al. 2017).

Au niveau international, le CCR est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes (764 000 cas soit 10% du total des cas des cancers) et le deuxième chez les femmes (614 000 cas, soit 9,2 % du total des cas des cancers) (Torre LA, Bray F et al. 2015). Les études épidémiologiques prévoient 1,2 million nouveaux cas de cancer en Afrique d'ici 2030 et plus de 970 000 cas de décès, si les mesures adéquates de prévention ne sont pas prises rapidement (Stewart BW, Wild CP et al. 2014)

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce fardeau : la nutrition, la génétique, le comportement individuel et l'environnement. Les études écologiques ont fourni des preuves solides que les styles de vie sont probablement les principaux déterminants du risque de CCR (Haenszel W and Kurihara M 1968; McMichael AJ, McCall MG et al. 1980; Kamangar F, Dores GM et al. 2006). L'importance des facteurs environnementaux dans la survenue de CCR a été suggérée par l'existence d'une forte corrélation entre l'augmentation de l'incidence du CCR et le développement industriel dans certains pays (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011), cette proposition a été considéré après l'augmentation de l'incidence de CCR chez des personnes immigrées d'un pays où le CCR est rare vers un pays où le CCR est fréquent. Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation pourrait expliquer jusqu'à 80 % des différences d'incidence entre les pays (Key TJ, Allen NE et al. 2002). Dans l'ensemble, les experts ont conclu que la nutrition joue un rôle très important dans la prévention et la causalité des cancers du côlon et du rectum (Prentice RL, Willett WC et al. 2004; Parizkova Jana 2016; Sebastião E, Galvez PAE et al. 2017).

Le Maroc connaît une transition alimentaire qui touche le milieu urbain et rural. L'urbanisation et le développement économique sont à l'origine de modifications des habitudes alimentaires.

Le CCR au Maroc mérite une attention particulière du fait de l'augmentation continue de son incidence. Ceci pourrait être expliqué en partie par les profonds changements environnementaux que connaît la société marocaine, notamment la nutrition.

La plupart des résultats publiés à ce sujet proviennent des pays d'Amérique du Nord et de l'Europe. On sait peu d'information sur cette relation dans les pays en voie de développement plus spécifiquement le Maroc (El Kinany K, Deoula M et al. 2018). En effet, les données nationales sur le profil épidémiologique du CCR sont très rares et non représentatives de la population marocaine car la plupart ont été collectées à travers des études locales ou réservées à des groupes spécifiques. De plus, les facteurs nutritionnels et spécifiquement les produits laitiers liés au CCR dans le contexte marocain n'ont jamais été étudiés auparavant d'où l'intérêt de cette étude dont l'objectif principal est de décrire l'association entre la consommation des produits laitiers et le risque du CCR au Maroc.

## II. Bref rappel anatomique et histologique du côlon-rectum et anatomo-pathologique du cancer du côlon-rectum

### 1. Anatomie du côlon-rectum

Le côlon et le rectum font partie du gros intestin et de l'appareil digestif. Le côlon mesure environ 1,50 m et le rectum mesure environ 15 cm. Le côlon se décompose en 4 sections (Ph.C.Sappy 1874):

- Le côlon ascendant : il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse.
- Le côlon transverse : il traverse la partie supérieure de l'abdomen. Il relie le côlon droit au côlon gauche.
- Le côlon descendant : il part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde.
- Le côlon sigmoïde : il a une forme en "S", c'est la dernière section du côlon. Il relie le côlon gauche au rectum.

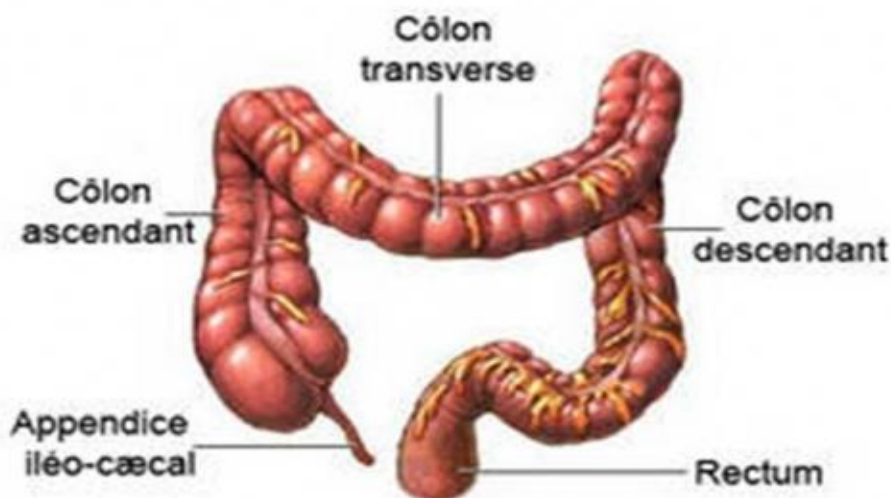


Figure 1: Différentes sections du côlon

### 2. Histologie du côlon-rectum

Le côlon-rectum est constitué de cinq tuniques. La tunique interne ou muqueuse est composée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine dans la muqueuse en glandes de Lieberkühn, et du chorion (tissu conjonctif sous-jacent). L'épithélium comporte en majorité des cellules caliciformes. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin,

ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonates et chlore) et l'eau. Puis on trouve la musculaire muqueuse, composée d'une mince couche de tissu musculaire lisse. La troisième tunique est la sous-muqueuse, constituée de tissu conjonctif. La quatrième tunique est la musculuse composée de 2 couches de tissu musculaire lisse (la couche circulaire interne et longitudinale externe), cette tunique qui assure les mouvements du côlon permettant l'évacuation des matières fécales. Enfin, la tunique externe, ou séreuse pour le côlon-rectum, elle est composée d'un tissu conjonctif tapissé par un épithélium simple (Abraham L. Kierszenbaum 2006; Renate Lüllmann-Rauch 2008).

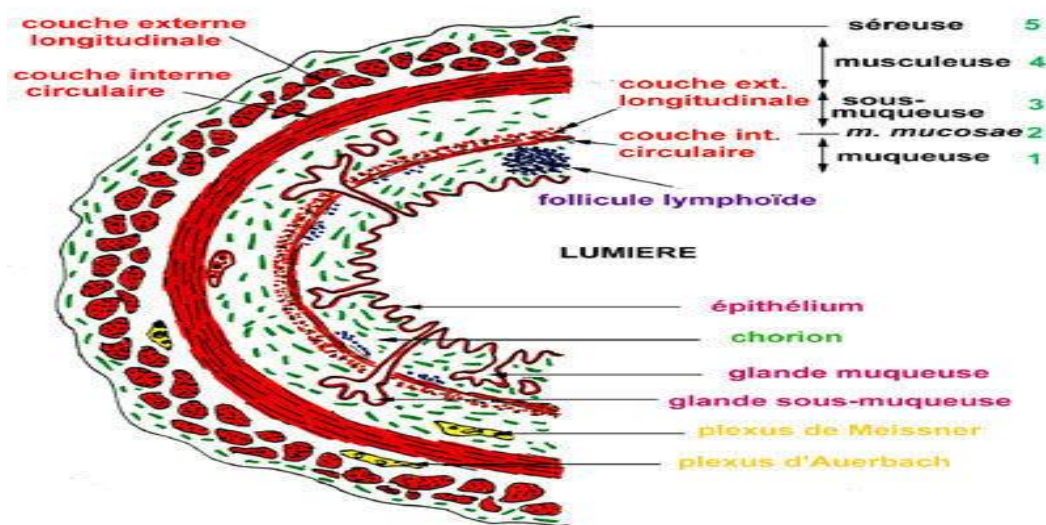


Figure 2: Paroi du tube digestif

### 3. Anatomopathologie du cancer côlon-rectum

Le mot polype colorectal désigne une tumeur bénigne ou maligne de petite dimension qui couvre la lumière du côlon et/ou du rectum. L'apparition du polype est le stade précoce habituel de développement des CCRs. Les polypes peuvent être classés selon leur nature, leur nombre, leur type histologique et leur forme. La forme des polypes peuvent être sessile avec une implantation large sur la muqueuse colorectale, ou pédiculée avec un pédicule sous forme de champignon.

Il existe deux groupes de polypes : le premier groupe se compose des polypes bénins qui n'évoluent pas comme les polypes hyperplasiques, les polypes hamartomateux (juvénile) et les polypes inflammatoires ; le deuxième groupe se compose des polypes qui sont susceptibles d'évoluer et de se transformer en une tumeur maligne telle que les polypes adénomateux ou les adénomes, donc un adénome est une dysplasie. Les adénomes représentent environ 70 à 75 % des polypes (Lapidus N, Bajer B et al. 2008). Le risque qu'un adénome se transforme à une

tumeur maligne dépend de plusieurs facteurs comme leur type, leur taille (plus que l'adénome est de grande taille plus le risque de cancer augmente), leur nombre (plus le nombre des adénomes augmentent plus la probabilité de transformation est élevée), leur degré de dysplasie (l'adénome peut être une dysplasie de bas grade qui correspond à un adénome bénin ou une dysplasie de haut grade qui correspond au premier stade du cancer 'le cancer intra-épithélial') et la présence d'une composante vilieuse (Philippe Rougier, Emmanuel Mitry et al. 2006). Les adénomes sont classés en quatre sous-types histologiques (Cottet V 2007) :

- Adénome tubuleux : c'est le plus commun et le plus petit des adénomes (75%), il est le moins susceptible de transformer à un cancer. Son risque de devenir un cancer s'augmente avec sa taille.
- Adénome vilieux : représente 5% des polypes adénomateux. Il a plus de risque à se transformer à un cancer que l'adénome tubuleux.
- Adénome tubulo-vilieux : représente 20 % des polypes adénomateux. Il regroupe les caractéristiques d'adénome tubuleux et d'adénome vilieux.
- Adénome plan : il est fréquent (7 à 50 %), le risque de transformation augmente avec la taille d'adénome. Il se développe dans le contexte de syndrome de lynch.

Le CCR est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du côlon ou/et du rectum. Il s'agit d'une formation de cryptes aberrantes à partir desquelles se développent la plupart des adénocarcinomes colorectaux. Ces adénocarcinomes sont les plus fréquents et ils représentent 96 % des CCRs (Stewart SL, Wike JM et al. 2006). Les principaux stades du CCR sont (American Cancer Society 2017):

- **In situ:** Les cellules cancéreuses sont localisées uniquement dans le revêtement intérieur du côlon ou du rectum. D'habitude, cela reste confiné à la surface du polype. On l'appelle carcinome in situ.
- **Local:** Les cellules cancéreuses se sont propagées du revêtement interne aux couches intermédiaires de la paroi musculaire du côlon ou du rectum.
- **Régional:** Le cancer s'est propagé à la surface externe du côlon ou du rectum, et peut toucher même les tissus avoisinants et les ganglions lymphatiques.
- **Distant:** Le cancer s'est propagé à d'autres parties éloignées de l'organe, comme le foie ou les poumons (métastase).

Le temps requis pour produire la transformation adénome - cancer est supérieure à 5 ans, avec une moyenne entre 10 à 15 ans (Hill MJ, Morson BC et al. 1978).

Il existe 2 types de CCR, le type végétant suivrait pour la plupart la filiation adénome cancer (le plus fréquents : 60 à 80 % des CCRs), et le type infiltrant se développant à partir des adénomes très petits et très dysplasiques qui sont remplacés rapidement par une tumeur invasive (Hill MJ, Morson BC et al. 1978).



### III. Epidémiologie des cancers colorectaux

#### 1. Incidence

A l'échelle mondiale, le CCR est le troisième cancer le plus fréquent avec 1,4 million nouveaux cas estimés en 2012, il occupe le troisième rang chez les hommes avec 746 000 nouveaux cas et le deuxième rang chez les femmes avec 614 000 nouveaux cas, soit respectivement 10 % et 9,2 % de tous les cancers.

Chez les hommes, le taux d'incidence standardisé (TSA) sur la population mondiale est égal à 20,6 pour 100 000 habitants. Chez les femmes, le taux d'incidence standardisé est égal à 14,3 pour 100 000 habitants. Il existe une grande variation géographique de l'incidence de CCR à travers le monde. Près de 55% des cas se trouvent dans les régions les plus développées (Ferlay J, Soerjomataram I et al. 2015).

Les taux d'incidence des CCRs les plus élevés sont observés en Australie / Nouvelle-Zélande avec 44,8 et 32,2 pour 100 000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement et les taux d'incidence les plus bas sont observés en Afrique de l'Ouest avec 4,5 et 3,8 pour 100 000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement (Stewart BW, Wild CP et al. 2014).

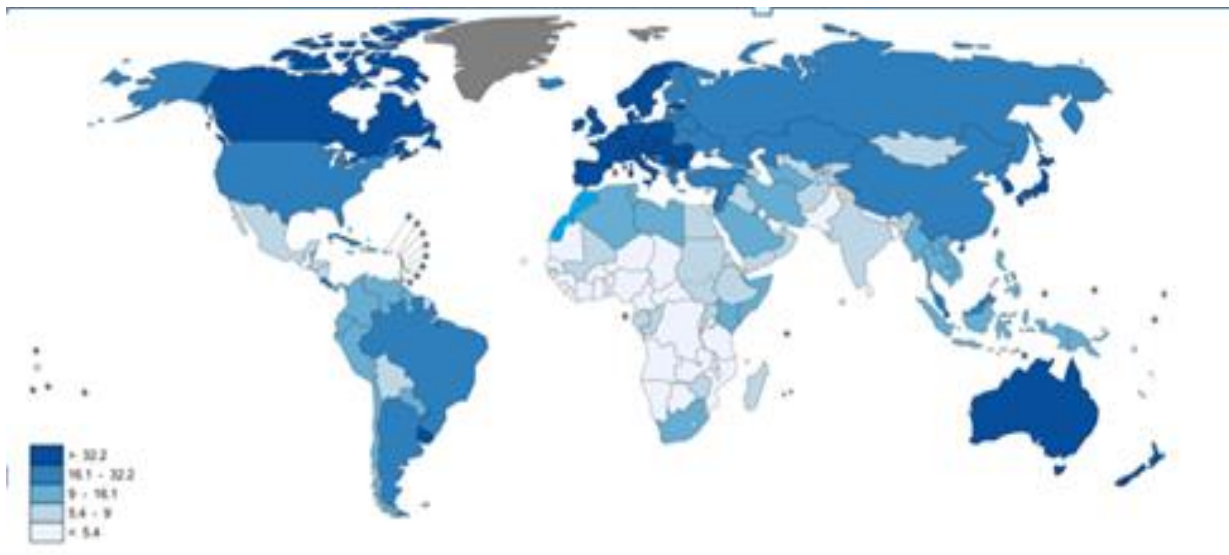


Figure 3: Taux d'incidence des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale chez les hommes (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).

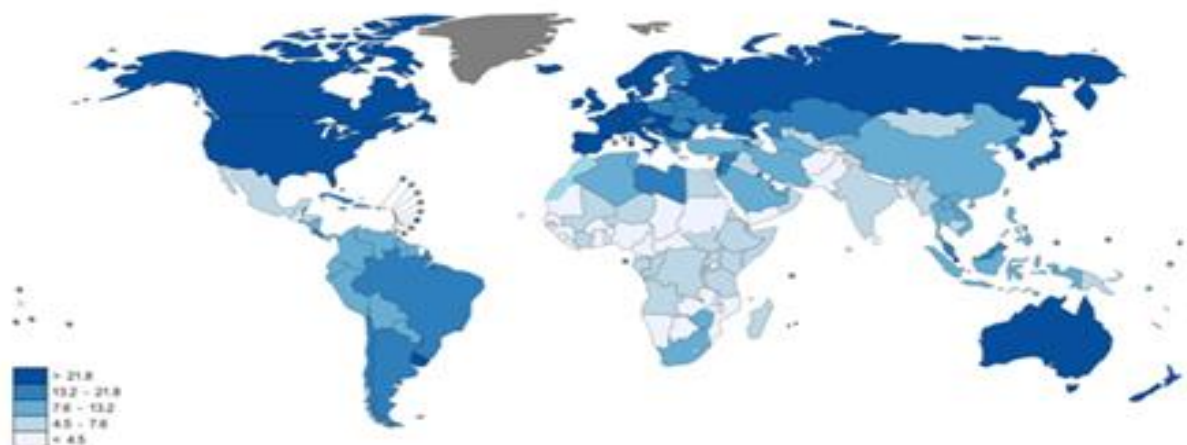


Figure 4: Taux d'incidence des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale chez les femmes (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).

Au moyen orient et en Afrique du nord (MENA), Le nombre de nouveaux cas est estimé à 40031 par an, occupant ainsi la 4<sup>ème</sup> position de tous les cancers. Il est classé en deuxième position chez les femmes avec un taux d'incidence de 9,8 pour 100 000 habitants et en quatrième position chez les hommes avec un taux d'incidence de 13,2 pour 100 000 habitants (Stewart BW, Wild CP et al. 2014).

Au Maroc, selon les données du registre du grand Casablanca (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016), le CCR est classé au troisième rang par rapport aux autres types de cancer. Il représentait 6,7 % de tous les types des cancers. Son incidence brute a nettement augmentée entre 2005-2007 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers) et 2012 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016): elle était estimée à 5,5 pour 100 000 habitants en 2005-2007 et a augmenté à 9,9 pour 100 000 habitants en 2012 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016).

Chez les hommes, le CCR est classé au troisième rang après le cancer du poumon et de prostate et représentait 7,9 % des cas de tous les cancers. Son incidence standardisée sur la population mondiale est passée de 8,1 en 2005-2007 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers) à 10,6 pour 100 000 habitants en 2012 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016).

Chez les femmes, le CCR occupe le quatrième rang après le cancer du sein, du col de l'utérus et de la thyroïde et représentait 5,9 % des cas de tous les cancers. Son incidence standardisée sur

la population mondiale est passée de 5,8 pour 100 000 habitants en 2005-2007 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers) à 8,8 pour 100 000 habitants en 2012 (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016).

Chez les hommes, les classes d'âge les plus touchées par le CCR sont représentées par la classe comprises entre 55 et 59 ans suivie par celle comprise entre 60 et 64 ans. Chez les femmes, les classes d'âge les plus touchées par le CCR sont représentées par la classe comprises entre 50 et 54 ans suivie par celle comprise entre 60 et 64 ans (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016). Chez les deux sexes hommes et femmes, l'incidence du CCR a augmenté de manière importante dans la population jeune au cours des dernières décennies, avec des taux allant jusqu'à 28,1 % chez les patients de moins de 50 ans (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016).

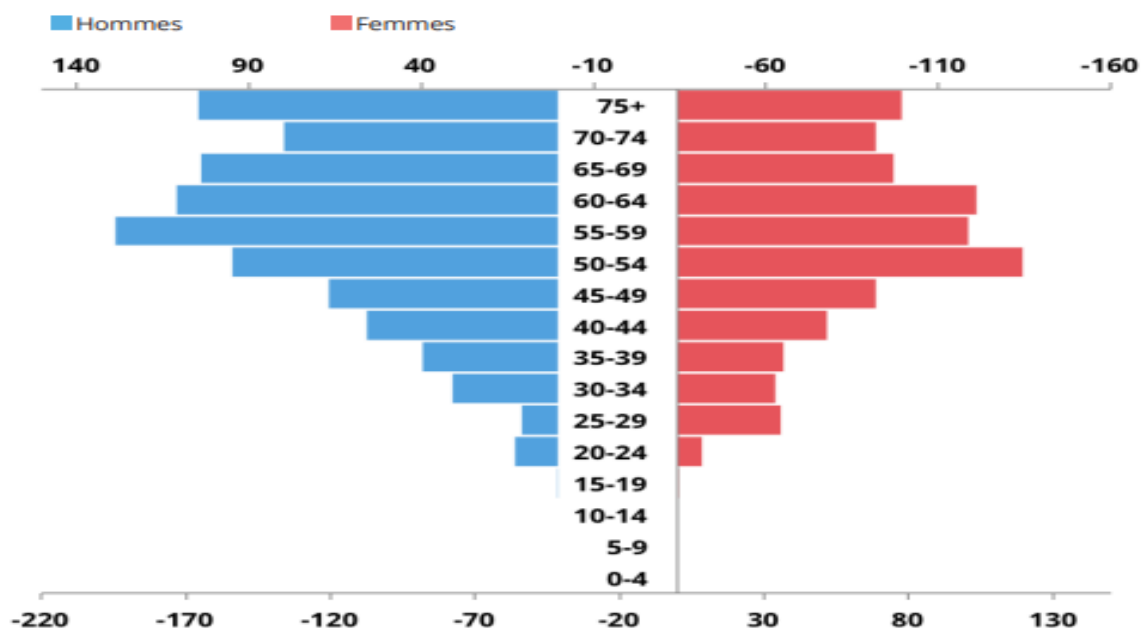


Figure 5: Répartition du nombre des cas du cancer colorectal par sexe et par tranches d'âge. (Registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008-2012).

## 2. Mortalité

Au niveau mondial, la mortalité liée au CCR est estimée à 8,4 pour 100 000 habitants (694 000 décès) (Ferlay J, Soerjomataram I et al. 2015). La mortalité la plus élevée a été rapportée dans les pays les moins développés du monde, soit 52% des cas de CCR décédaient (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance). Les taux de mortalité les plus élevés ont été estimés en Europe centrale et orientale à 20,3 pour 100 000 habitants pour les hommes et 11,7 pour 100 000 habitants pour les femmes. Les taux de mortalité les plus bas ont été rapportés en Afrique de l'Ouest et estimés à 3,5 pour 100 000 habitants pour les hommes et 3,0 pour 100

000 habitants pour les femmes (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).

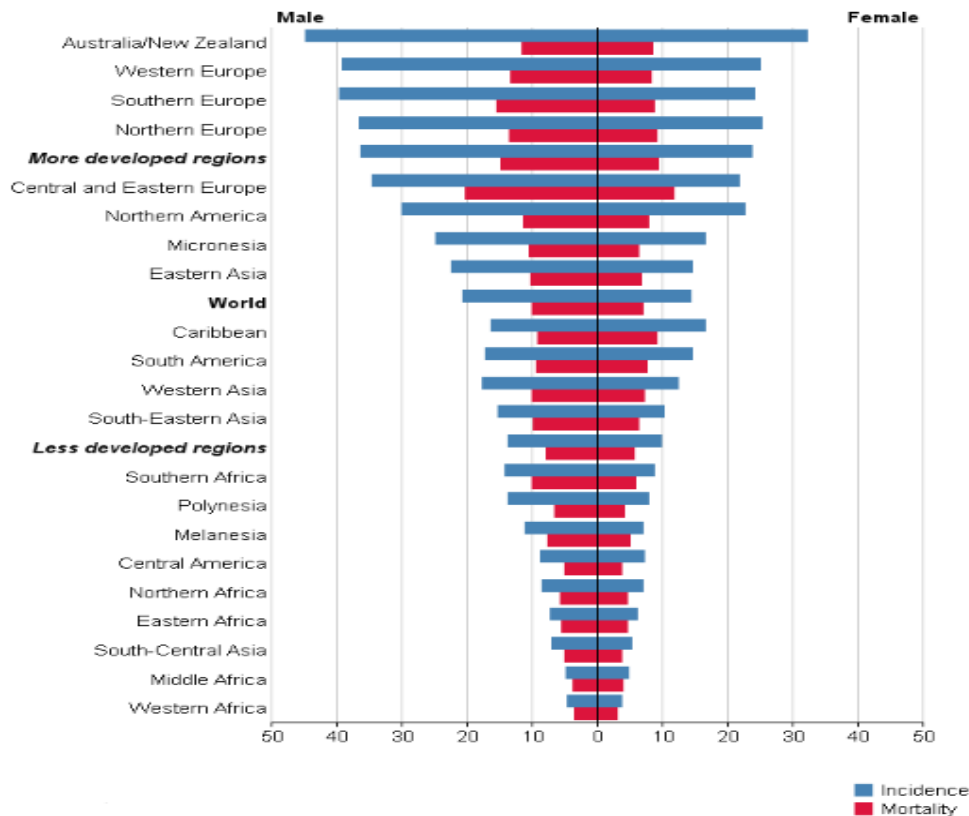


Figure 6: Taux d'incidence et de mortalité des cancers colorectaux standardisés selon la population mondiale et le sexe et exprimés pour 100 000 habitants (GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance).

Dans la région MENA, la mortalité liée au CCR était supérieure chez les hommes que chez les femmes, avec des taux de 7,9 et 5,8 pour 100 000 habitants respectivement (Stewart BW, Wild CP et al. 2014).

Au Maroc, selon les données du registre du grand Casablanca 2008-2012, la survie à 5 ans était estimée à 65 % et à 7 ans elle était estimée à 52 %. Cette estimation était basée sur uniquement les certificats de décès des patients inclus dans le registre sans aucun vrai suivi de ces patients (Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers Edition 2016).

### 3. Facteurs liés au risque du cancer colorectal : état des lieux

Plusieurs facteurs dont le lien avec le risque du CCR était suspect, ont été étudiés, tels que les facteurs environnementaux, héréditaires, comportementaux..... Dans l'état actuel des connaissances, il est difficile d'estimer avec précision la part de chacun de ces facteurs. Les fourchettes de l'estimation du lien entre le risque du CCR et les facteurs environnementaux par

exemple, sont très variables allant de 5% pour le Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC) jusqu'à 19% pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Blain J, Chasles V et al. 2012).

#### **a. Facteurs nutritionnels**

Plusieurs facteurs nutritionnels en relation avec le développement du CCR ont été étudiés. Leurs résultats ont été publiés dans diverses études épidémiologiques (Brandão D and Ribeiro L 2017; Kerr J, Anderson C et al. 2017; Mehta RS, Song M et al. 2017; Torres Stone RA, Waring ME et al. 2017). Dans le dernier rapport du fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF) sur « l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et la prévention du cancer colorectal », certains facteurs nutritionnels tels que la consommation de la viande rouge, de la viande transformée, de l'éthanol provenant des boissons alcoolisées, ainsi que l'augmentation de l'indice de masse corporelle et de la masse volumique abdominale ont été considérés comme des facteurs de risque de CCR avec des preuves de jugement convaincants (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011; World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research 2017). Dans le même rapport (8), d'autres facteurs ont été considérés par ailleurs, comme des facteurs protecteurs contre le CCR tels que l'activité physique et la consommation des fibres alimentaires (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011; World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research 2017).

#### **a-1. Facteurs protecteurs**

##### **Les fibres alimentaires**

Les fruits et les légumes appartiennent à une catégorie d'aliments très hétérogène, riche en plusieurs constituants bénéfiques notamment les fibres, folates, polyphénols, et les vitamines anti-oxydantes. D'après une méta-analyse de 19 études prospectives (Aune D, Lau R et al. 2011), la consommation des fruits et légumes était inversement associée au risque de la survenue de CCR. En effet, cet article a étudié l'association dose-réponse de la consommation des fruits et des légumes et le risque de CCR en comparant les catégories de la consommation le plus élevées des fruits et les légumes aux catégories les plus basses. Le risque lié à l'apport le plus élevé était de RR= 0,92 (IC à 95%: 0,86-0,99) pour les fruits et les légumes combinés, et de RR= 0,90 (IC à 95%: 0,83-0,98) pour les fruits seuls et de RR= 0,91 (IC à 95%: 0,86- 0,96) pour les légumes seuls. Les associations inverses semblaient être limitées au cancer du côlon. L'étude européenne EPIC (van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB et al. 2009) a mis en

évidence une association inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque de CCR, en particulier une réduction de risque de cancer du côlon de 24 % entre le dernier quintile et le premier quintile (classe de référence) des catégories de la consommation des fruits et des légumes. Cette étude a mis en évidence une possible interaction avec le tabagisme. L'association était inverse chez les non ou les ex-fumeurs, tandis que la consommation de fruits et légumes ou de légumes seuls était associée à une augmentation de risque de CCR chez les fumeurs. Enfin, dans le second rapport WCRF/AICR 2017 et sa mise à jour récente par rapport à celui de 2007, le niveau de preuve de l'association inverse entre la consommation de fibres (ou d'aliments riches en fibres) et le risque de CCR est le seul à avoir été augmenté, ce niveau de preuve est passé de probable à convaincant (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011).

## **L'ail**

L'ail est caractérisé par des taux importants de composés organo-sulfurés et de flavonoïdes, qui pourraient avoir, au moins en partie, des propriétés anticancéreuses.

Dans les différentes études épidémiologiques menées à ce sujet, les résultats de la consommation d'ail et le risque de CCR étaient controversés. Une méta-analyse récente conclut que la consommation élevée d'ail cru ou cuit est probablement associée à un effet protecteur contre le CCR (Fleischauer AT, Poole C et al. 2000), tandis qu'une autre méta-analyse a trouvé que les suppléments d'ail augmentaient le risque de CCR (Zhu B, Zou L et al. 2014). Une nouvelle mise à jour d'une méta-analyse basée sur des études prospectives a conclu que la consommation de suppléments d'ail ou d'ail cru/ou cuit n'est pas associée significativement à un risque réduit de CCR (Hu JY, Hu YW et al. 2014). D'autres études ont suggéré que le mécanisme de l'effet protecteur probable de l'ail est causé par un composé organo-sulfuré nommé l'allicine. L'effet anticancéreux de l'ail est principalement associé à cette molécule car ce composé peut inhiber la progression du cycle cellulaire, la formation d'adduits de l'ADN et peut induire l'apoptose (Milner JA 2006; Ngo SN, Williams DB et al. 2007).

## **Les produits laitiers, calcium et vitamine D**

Les produits laitiers contiennent une variété de composés bioactifs qui pourraient exercer des effets positifs et négatifs sur la cancérogenèse. Les effets positifs peuvent être liés à la teneur en calcium, en lactoferrine et en produits de fermentation, alors que les effets négatifs pourraient être liés à la teneur en facteur de croissance (IGF-1), en sucres et en acides gras (Thorning TK, Raben A et al. 2016). Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'association entre les

produits laitiers et le CCR. Les résultats sont tantôt concordants, tantôt controversés et parfois non concluants. La majorité de ces études ont été conduites dans les pays développés et peu d'entre elles dans les pays en voie de développement et la majorité des produits laitiers étudiés sont les produits laitiers à préparation industrielle.

## **L'activité physique**

L'activité physique est définie comme étant, toute activité motrice volontaire en l'absence de compétition (natation, football, marche.....) qui demande un niveau de dépense énergétique supérieur au seuil de la sédentarité de la perte d'autonomie (Depiesse F, Grillon J-L et al. 2009).

Plusieurs études ont montrées une association statistiquement inversée entre l'activité physique et le risque de la survenue du cancer du côlon (Brown JC, Zemel BS et al. 2017; Krebs S, Berling-Ernst A et al. 2017), mais les résultats sont moins probants pour le cancer du rectum. Une méta-analyse a estimé la diminution de risque de cancer du côlon à 24 % en comparant une activité physique importante à une activité physique faible. En revanche, le type d'activité physique (occupationnelle ou récréationnelle) n'influçait pas les résultats de manière significative (Wolin KY, Yan Y et al. 2009). Quelques études ont été publiées à ce sujet dans la région MENA et avaient conclu à des résultats concordants (Mahfouz EM, Sadek RR et al. 2014; Abbastabar H, Roustazadeh A et al. 2015). En Egypte par exemple, une étude cas témoins appariée sur l'âge et le sexe a conclu que l'activité physique est un facteur protecteur contre le CCR (Mahfouz EM, Sadek RR et al. 2014). Une étude écologique Iranienne a conclu que le risque du CCR a une corrélation positive avec un faible niveau d'activité physique (Abbastabar H, Roustazadeh A et al. 2015).

Les mécanismes par lesquels l'activité physique réduisait le risque de CCR n'étaient pas clairs, bien que des hypothèses telles que les changements dans : le temps du transit intestinal, la fonction immunitaire, les facteurs de croissance, la sécrétion d'acide biliaire, le cholestérol sérique ainsi que les profils d'hormone pancréatique et gastro-intestinale ont été soulevées récemment (Quadrilatero J and Hoffman-Goetz L 2003; Parizkova Jana 2016).

### **a-2. Facteurs de risque**

#### **Les viandes rouges et transformées**

La viande rouge fait référence à tous types de viande issus des tissus musculaires de mammifères comme le bœuf, le veau, le porc, l'agneau, le mouton, le cheval et la chèvre (Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Octobre 2015).

En 2015, le CIRC a défini les viandes transformées comme étant « viande qui a été transformée par le salage, le durcissement, la fermentation, le fumage, ou d'autres processus pour rehausser sa saveur ou en améliorer la conservation » (International Agency for Research on Cancer (IARC)). Les viandes transformées contiennent du bœuf ou du porc (très rare dans le contexte arabo-musulman), et ils peuvent contenir aussi d'autres types de viandes comme la viande de volaille, des abats ou des sous produits des viandes tel que le sang (International Agency for Research on Cancer (IARC)).

Le CIRC a publié un résumé de ses conclusions concernant l'association entre la consommation de viande rouge et/ou transformée et le risque du cancer (International Agency for Research on Cancer (IARC)) en se basant sur les données disponibles dans 14 études de cohorte. Le CIRC a conclu que : chez l'homme bien que les associations étaient fortes mais les preuves sur la cancérogénicité de la consommation de viande rouge restent limitées avec la possibilité de biais des facteurs de confusion et de confusion résiduelle avec d'autres facteurs alimentaires. De plus, aucune association claire n'a été observée dans certaines études de haute qualité. D'autre part, il y a eu des preuves insuffisantes chez les animaux de laboratoire pour la cancérogénicité de la consommation de viande rouge (International Agency for Research on Cancer (IARC); Kruger C and Zhou Y 2018).

La preuve générale des études prospectives soutient la limitation de la consommation de viandes rouges et transformées en tant que l'une des recommandations alimentaires pour la prévention du CCR.

### **Les boissons alcoolisées**

Une boisson alcoolisée inclus toute boisson contenant de l'éthanol ou de l'alcool éthylique. La bière, le vin et les spiritueux commencent tous par un processus appelé fermentation, qui est le résultat naturel de la digestion par la levure des sucres présents dans les ingrédients tels que les fruits, les céréales et autres amidons. La fermentation entraîne deux substances: l'éthanol et le dioxyde de carbone (What is an alcohol beverage?).

Dans la dernière mise à jour du rapport WCRF/AICR, l'alcool a été classé comme facteur de risque de CCR avec un niveau d'épreuve convaincant chez l'homme et probable chez la femme (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011). Plusieurs études ont démontré les faits néfastes de la consommation des boissons alcoolisées sur l'état de



santé en général et sur les patients de CCR spécifiquement (Dai J, Mukamal KJ et al. 2015; Bobak M, Malyutina S et al. 2016; Mori TA, Burke V et al. 2016). Une méta-analyse récente a établi l'association entre la consommation excessive d'alcool ( $\geq 50$  g / jour d'éthanol) et la mortalité par le CCR (Cai S, Li Y et al. 2014).

## **L'obésité**

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive des graisses dans le tissu adipeux qui peut nuire à la santé (Després JP 2007). L'excès de poids corporel constitue le cinquième risque de mortalité globale, représentant au moins 2,8 millions de décès d'adultes chaque année (Bardou M, Barkun AN et al. 2013).

Plusieurs données épidémiologiques ont constamment rapporté une association positive entre l'obésité et le CCR (Dai Z, Xu YC et al. 2007; Yosry A, Omran D et al. 2017). Le risque associé à l'obésité générale (évalué par l'IMC) est plus élevé chez les hommes que chez les femmes et chez les patients de cancer du côlon par rapport aux patients ayant un cancer du rectum (Jochem C and Leitzmann M 2016).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre l'obésité et le risque de CCR. L'obésité, et plus précisément l'obésité abdominale, est liée à la résistance à l'insuline, et au développement du diabète de type 2 qu'est associé à un risque élevé de CCR. Cette résistance donne un effet direct anti-apoptotique de l'insuline sur la croissance de tumeur, et un effet indirect induit par le facteur de croissance (IGF-1) (Gunter MJ and Leitzmann MF 2006; Rogers I, Metcalfe C et al. 2006).

### **b. Facteurs génétiques**

Plusieurs facteurs génétiques peuvent influencer le développement de CCR et on estime que de 2 à 5% de CCR surviennent chez des patients dits « à très haut risque » (Witold K, Anna K et al. 2018). Globalement, on distingue les grands groupes de prédisposition suivants :

**Syndrome de Lynch :** Le CCR héréditaire sans polypose (HNPCC) également connu sous le nom de syndrome de Lynch est le syndrome génétique le plus fréquent associé à l'incidence de 2 à 4% de personnes atteintes de CCR (Witold K, Anna K et al. 2018).

**La Polypose adénomateuse familiale (PAF):** C'est une affection héréditaire causée par une mutation génétique, c'est un syndrome beaucoup plus rare (1% des CCRs). La PAF est caractérisée par la formation précoce de polypes adénomateux provoquant des centaines des

lésions et conduisant au CCR, il touche plus la classe d'âge de 35-40 ans (Waller A, Findeis S et al. 2016).

**Le Syndrome de Polypose associée à MUTYH (MAP) :** Il est très rare (0,3-1% des cas de CCR), et lié aux polypes colorectaux. C'est un syndrome autosomique récessif associé au gène MUTYH (Nielsen M, Morreau H et al. 2011; Kantor M, Sobrado J et al. 2017).

**Le Syndrome de Peutz-Jeghers :** Le syndrome de Peutz-Jeghers est associé à 0,1% des cas de CCR. C'est une maladie génétique caractérisée par l'apparition de polypes intestinaux et gastriques appelés polypes hamartomateux avec une pigmentation anormale de la peau et des muqueuses. Ces polypes sont plus souvent présents dans l'intestin grêle (Shah J, Sunkara T et al. 2018).

**Le Syndrome de polypose juvénile :** Il survient chez moins de 1/100 000 et, comme le syndrome de Peutz-Jeghers, il est lié à l'occurrence des polypes hamartomateux. Il implique des mutations dans le gène Smad4 et BMPR1A et il est autosomique dominant hérité (Ishida H, Ishibashi K et al. 2018).

**Les mutations K-RAS :** Des mutations activatrices du gène K-RAS sont retrouvées chez environ 40% des cas de CCR. Le gène produit une protéine avec une activité GTPase jouant un rôle important dans la signalisation (Lieberman DA, Rex DK et al. 2012).

### c. Autres facteurs liés au risque du cancer colorectal

De nombreux autres facteurs environnementaux tel que le tabagisme, l'utilisation excessive des pesticides, la pollution de l'eau et de l'air ont été associés au développement des différents types de cancers y compris le CCR. La façon dont ces facteurs environnementaux peuvent interagir n'est pas entièrement comprise et peut être expliquée en partie par les facteurs génétiques (Silbermann Michael 2016).

#### c-1. Facteurs de risque liés à l'âge

Comme pour la plupart des cancers, le risque d'avoir un CCR augmente avec l'âge (Steele SR, Park GE et al. 2014). Avant l'âge de 40 ans, les CCRs sont très rares, le risque commence à augmenter à partir de l'âge de 50 ans (90 % des cancers colorectaux sont diagnostiqués à partir de 50 ans) et s'accroît nettement jusqu'à 80 ans (Steele SR, Park GE et al. 2014).

### **c-2. Facteurs de risque liés à une mutation génétique**

Les facteurs de risque liés à une mutation sont le syndrome de lynch et la PAF (Witold K, Anna K et al. 2018):

Le syndrome de Lynch est diagnostiqué chez les personnes jeunes (avant 50 ans) et lorsque certains de ses proches ont été atteints d'un CCR ou d'une autre tumeur du même syndrome à un jeune âge, soit entre 40 et 50 ans. Le syndrome de Lynch est le syndrome génétique le plus fréquent associé à l'incidence de 2 à 4% de personnes atteintes de CCR (Witold K, Anna K et al. 2018).

La PAF est une affection héréditaire causée par une mutation génétique. Deux gènes sont connus pour être impliqués dans la PAF : le gène APC et le gène MYH. C'est un syndrome plus rare (1% des CCRs) (Waller A, Findeis S et al. 2016).

### **c-3. Facteurs de risque liés à une maladie inflammatoire intestinale**

Les deux maladies chroniques qui peuvent augmenter le risque de CCR sont : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse) (Breynaert C, Vermeire S et al. 2008).

La rectocolite hémorragique touche le côlon et presque toujours le rectum. La maladie de Crohn touche le plus souvent l'intestin grêle, mais peut s'étendre à n'importe quelle partie du tube digestif, de l'anus à la bouche (Breynaert C, Vermeire S et al. 2008). Le risque de cancer lié à la rectocolite hémorragique dépend de : la durée d'évolution de la rectocolite et l'étendue de la maladie. Le risque que la maladie de Crohn se transforme en CCR n'est pas aussi élevé que dans le cas de la rectocolite hémorragique, mais la maladie de Crohn a tendance à causer le cancer à un plus jeune âge que dans la population générale (entre 46 et 55 ans) (Breynaert C, Vermeire S et al. 2008).

### **c-4. Prédisposition génétique**

Les facteurs de risque liés à un antécédent familial (Weigl K, Jansen L et al. 2016) ou un antécédent personnel de CCR sont les suivants :

Près de 10 à 15 % des CCRs se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de CCR (Weigl K, Jansen L et al. 2016). Le risque d'être atteint de ce type de cancer est deux à deux fois et demie plus élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré (parent, frère, sœur ou enfant) a déjà eu un CCR. La raison de cette augmentation du risque n'est pas claire mais, dans certaines hypothèses, elle est attribuée à la présence d'un risque génétique non encore identifié (Weigl K, Jansen L et al. 2016).

Pour les antécédents personnels, les personnes qui ont déjà eu un cancer du côlon ou du rectum risquent davantage d'avoir un CCR (récidive) (Alberto VO, Harocopos CJ et al. 2006).

#### **c-5. Autres**

##### **- Tabac**

Parmi ces facteurs, le tabac était parmi ceux qui ont été étudiés. Le CIRC a conclu en 2004 qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour établir une relation causale entre le tabagisme et le CCR (IARC 2004). En 2008, une méta-analyse incluant des études cas-témoins et des cohortes a rapporté un risque accru (7%) et statistiquement significatif de CCR chez les fumeurs actuels (Botteri E, Iodice S et al. 2008). Une méta-analyse plus récente a conclu que le tabagisme passif est associé à un risque accru de CCR (Yang C, Wang X et al. 2016).

En conclusion, l'incidence de CCR est en augmentation dans la plupart des régions du monde. Les taux d'incidence les plus élevés demeurent dans les régions les plus développées, bien que les taux de mortalité soient beaucoup plus élevés dans les pays en voie de développement, faute de détection précoce, d'accès au traitement et de prévention. Plusieurs études sur les facteurs de risque ont été faites. La plupart des résultats proviennent de pays nord-américains et européens. On sait peu de choses sur ces facteurs de risque dans les pays en voie de développement.

## IV. Association produits laitiers-cancer colorectal dans la littérature internationale

### 1. Définition du lait et des produits laitiers

Un produit laitier est un produit obtenu à la suite d'un traitement quelconque du lait, qui peut contenir des additifs alimentaires et autres ingrédients fonctionnellement nécessaires au traitement (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture and Organisation Mondiale de la Santé 2000). Ces produits sont des aliments de base pour l'être humain. L'intérêt nutritionnel des produits laitiers réside essentiellement dans leur richesse en calcium, ils sont parmi les principaux vecteurs de phosphore, de magnésium, de zinc et de sélénium. Ils contiennent des minéraux qui ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme. Les produits laitiers peuvent être classés en deux groupes : les produits laitiers à préparation industrielle et les produits laitiers à préparation traditionnelle.

Les produits laitiers à préparation industrielle sont les produits classiques, connus et consommés de la même manière à l'échelle internationale. On peut regrouper sous cette terminologie : le lait, le fromage et le Yaourt.

**Le lait** est la sécrétion mammaire normale d'animaux de traite obtenue à partir d'une ou de plusieurs traites, sans rien y ajouter ou en soustraire, destiné à la consommation comme lait liquide ou à un traitement ultérieur (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture and Organisation Mondiale de la Santé 2000). Le lait est un mélange complexe constitué à 90% d'eau, il comprend : une solution vraie contenant les sucres, les protéines solubles, les minéraux et les vitamines hydrosolubles, et une solution colloïdale contenant les caséines. La densité du lait est de 1,030 à 1,034 g/ml. Le pH du lait est proche de la neutralité (6,6 à 6,8) et il contient des minéraux et des oligo-éléments en quantité importante. Il contient aussi le calcium qui est l'élément majeur, et les autres minéraux indispensables (p, k, Mg, Na) (Alais C 1984).

**Le fromage** est le produit fermenté ou non, frais ou affiné, solide ou semi-solide, obtenu par la coagulation du lait entier, lait écrémé, lait partiellement écrémé, crème, crème de lactosérum ou babeurre, seuls ou en combinaison et par égouttage partiel du lactosérum résultant de cette coagulation, additionné ou non des colorants et aromates autorisés (Royaume du Maroc; Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) 1995). Selon cette norme, on distingue :

- Le fromage blanc : réservé au fromage non affiné qui, lorsqu'il est fermenté, n'a pas subi d'autres fermentations que la fermentation lactique.

- Le fromage frais : c'est du fromage blanc qui doit renfermer une flore vivante au moment de la vente au consommateur, sa teneur en matière sèche peut être abaissée à l'exception du demi-sel et du petit suisse jusqu'à 15 g ou 10 g pour 100 grammes de fromage selon que sa teneur en matière grasse est supérieure à 20 g ou au plus égale à 20 g pour 100 g de fromage, après complète dessiccation.
- Le fromage fondu : est réservée au produit de la fonte du fromage et d'un mélange de fromages, additionné éventuellement à d'autres produits laitiers, présentant une teneur minimale sèche de 43 g pour 100 grammes de produit fini et une teneur minimale en matière grasse de 40 g pour 100 grammes de produit, après complète dessiccation.

**Le yaourt** est réservé au lait fermenté obtenu par le développement des bactéries lactiques thermophiles spécifiques comme *Streptococcus salivarius*, subsp. *Thermophilus*, et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* qui doivent être ensemencés simultanément et se trouver vivants dans le produit fini. Autre type de yaourt c'est le probiotique qui contiennent des micro-organismes probiotiques vivants et ils sont fabriqués en utilisant les bactéries bifides (bifidobactéries) et / ou acidophilus de lactobacilles (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) 1995).

Les produits laitiers à préparation traditionnelle ont des produits laitiers ayant subi un processus de transformation traditionnelle particulier selon le produit final souhaité. Au Maroc, on y distingue Lben, Raib, Jben et Klila.

**Le Lben** est un lait fermenté obtenu par barattage spontané du lait aigre pour enlever le beurre. C'est un produit laitier commun dans tous les pays d'Afrique du Nord avec des noms différents. Les principaux micro-organismes impliqués dans la fermentation dans ce produit sont les bactéries lactiques: *L. lactis* subsp *lactis*, *S. salivarius* subsp. *thermophilus*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *plantarum*, levures: *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces marxianus* (Benkerroum N 2013).

**Le Raib** est un lait cru caillé spontanément. Il peut s'agir d'un produit fini (consommé en tant que tel) ou d'un intermédiaire pour la production de fromages traditionnels ou d'autres laits fermentés. Les principaux micro-organismes qui interviennent dans la production de Raib sont *Lc. lactis* ssp. *lactis* biovar *diacetylactis*, *Leuconostoc mesenteroides* (Benkerroum N 2013). La différence entre le Lben et le Raib c'est la composition de matière grasse, le Raib est riche en crème fermentée, alors que le Lben est moins écrémé parce qu'on enlève le beurre.

**Le Jben** est un fromage frais obtenu par fermentation spontanée du lait suivie d'un drainage du petit-lait. Il est parfois saumuré dans une solution saline saturée (25 à 30 g de sel pour 100 ml

d'eau) à température ambiante pendant 2 à 15 jours. Il est largement consommé dans les pays du Maghreb (Maroc, Tunisie et Algérie) (Benkerroum N 2013).

**La Klila** est un caillé de fromage obtenu à partir de Lben de 3 à 4 jours, chauffé et tamisé à travers un tissu de mousseline ou un panier de paille pour éliminer le lactosérum. Habituellement consommé en Algérie et au Maroc en tant que lactosérum pour éviter le gaspillage de Lben trop acide (Benkerroum N 2013).

## **2. Résultats des études sur l'association produits laitiers et cancer colorectal**

### **2-1. Etudes concluant à l'effet protecteur des produits laitiers contre le cancer colorectal**

L'intérêt à l'étude de l'association entre les produits laitiers et CCR remonte à plus de 30 ans (Newmark HL, Wargovich MJ et al. 1984; Garland C, Shekelle RB et al. 1985; Sánchez L, Calvo M et al. 1992; Baron JA, Tosteson TD et al. 1995; Lipkin M and Newmark H 1995; Lönnerdal B and Iyer S 1995; Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) 1995). Ces études se sont intéressées soit à l'étude du lait et ses dérivés, soit à l'étude de certains micronutriments tels que le calcium et la vitamine D. De plus, ces études étaient conduites soit sur la population générale d'adultes ou séparément chez les hommes et les femmes.

Les principaux résultats de ces études sont les suivants :

Dans la population générale, certaines méta-analyses ont conclu que l'apport laitier a été toujours associé à une diminution du risque de CCR (Lampe JW 2011; Aune D, Lau R et al. 2012). Une vaste étude prospective publiée en 2018, incluant 7216 hommes et femmes, avait pour objectif d'évaluer l'effet de la consommation des produits laitiers sur la survenue de CCR chez une population âgées et à risque des maladies cardiovasculaires. Ils ont conclu que la consommation élevée de produits laitiers totaux, en particulier du lait à faible teneur en matières grasses est associée à un risque plus faible du CCR chez cette population (Barrubés L, Babio N et al. 2018). Une autre méta-analyse récente publiée par Ralston et al en 2014, a rapporté une diminution de 26 % de risque de cancer du côlon chez les hommes consommant 525 g de lait par jour, alors qu'aucune association n'a été trouvée chez les femmes (Ralston RA, Truby H et al. 2014). Une analyse de 10 cohortes a mis en évidence une diminution de risque de cancer du côlon distal de 27 % et du rectum de 20 % chez les gens qui boivent plus de 250 g de lait par jour en comparaison avec ceux qui boivent moins de 70 g par jour (Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004). Une méta-analyse a conclu une diminution significative de risque du

cancer colique chez les hommes et les femmes de 17 % par incrément de 400 g par jour de produits laitiers, et de 9 % par incrément de 200 g/jour de lait (Aune D, Lau R et al. 2012).

De plus, une analyse groupée de 10 études prospectives (Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004) (environ 5000 personnes) provenant de cinq pays européens et américains a également montré que les individus qui consommaient au moins un verre de lait (250 ml) par jour présentaient une réduction du risque de développer le cancer du côlon de 15% (RR = 0,85; IC à 95%, 0,78-0,94,  $p = 0,001$ ) que les individus qui ont bu peu (<70 ml/jour) ou pas de lait.

Les études menées uniquement chez les femmes rapportaient le même résultat. L'étude de cohorte menée à Shanghai auprès de plus de 73 000 femmes adultes a montré que la consommation de lait était inversement associé au risque du cancer du côlon (RR = 0,80, IC à 95%, 0,4-1,3  $p_{\text{trend}} = 0,05$ ) (Lee SA, Shu XO et al. 2009) et l'étude de cohorte suédoise (Larsson SC, Bergkvist L et al. 2005) incluant 60 708 femmes avec environ 15 ans de suivi suggère que la consommation de fromage est également un facteur important de réduction de risque de CCR. En effet, les femmes qui consomment plus de 4 portions de produits laitiers riches en matière grasse (fromage) présentaient un risque réduit de 41% de développer le CCR en comparaison avec celles qui consomment moins d'une portion de ces produits laitiers par jour (RR = 0,59; IC 95%, 0,44-0,79,  $p_{\text{trend}} = 0,002$ ) (Larsson SC, Bergkvist L et al. 2005). Ce résultat était constant même après ajustement sur les apports en calcium et en vitamine D (Larsson SC, Bergkvist L et al. 2005). Enfin, Le dernier rapport WCRF/AICR a conclu à l'existence d'une association probablement inversée entre la consommation de produits laitiers et le risque de CCR (World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research 2017).

En plus du lait et dérivés, les études se sont aussi intéressés à d'autres micronutriments en particulier la vitamine D, le calcium et la lactoferrine. En effet, en 1980, Garland et al, ont découvert que les taux de mortalité par cancer du côlon aux États-Unis étaient plus élevés dans les endroits où les populations étaient exposées à la plus faible quantité de lumière du soleil, et ils ont suggérés que la vitamine D puisse être un facteur protecteur (Garland CF and Garland FC 1980). Depuis cette découverte, des études approfondies ont rapporté des actions antinéoplasiques de la vitamine D, en particulier sur le CCR (Deeb KK, Trump DL et al. 2007; Feldman D, Krishnan AV et al. 2014).

Plusieurs études expérimentales et interventionnelles ont mis en évidence l'association positive entre l'administration du calcium et la réduction de la prolifération des cellules épithéliales (Baron JA, Tosteson TD et al. 1995; Bostick RM 1997; Baron JA, Beach M et al. 1999; Rozen P, Lubin F et al. 2001). Dans les études d'expérimentation, le calcium alimentaire



supplémentaire a diminué l'hyper-prolifération des cellules coliques, induite par les acides biliaires et les acides gras (Lipkin M and Newmark H 1995)

Des études sur les modèles des animaux confirment le rôle protecteur de la vitamine D contre le risque de CCR. Un régime occidental (riche en graisses et faible en vitamine D et en calcium) induit des tumeurs bénignes et malignes intestinales dans différents modèles murins, alors qu'une supplémentation de vitamine D et calcium entraîne une diminution significative de l'incidence et de la multiplicité des tumeurs induites du côlon (Newmark HL, Yang K et al. 2009). Dans les modèles murins de cancérogenèse colorectale induite par des carcinogènes exogènes, l'administration de calcitriol ou de vitamine D entrave également le processus néoplasique (Mokady E, Schwartz B et al. 2000; Hummel DM, Thiem U et al. 2013). Les cellules tumorales implantées chez la souris sont couramment utilisées pour évaluer les traitements anticancéreux. Dans un modèle de xénogreffe (xénogreffe désigne la transplantation d'un greffon où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur) de CCR humain, les souris nourries avec un régime riche en vitamine D ont des tumeurs plus petites que celles nourries avec un régime déficitaire en vitamine D (Tangpricha V, Spina C et al. 2005).

Au-delà des lignées cellulaires et des modèles animaux, les chercheurs ont étudié les effets de la supplémentation de vitamine D dans le côlon et le rectum de l'Homme. Dans un essai comparatif randomisé, en double aveugle, Bostick et al (Bostick RM 2015), ont testé l'efficacité de 800 unité internationale de vitamine D et / ou 2 g de calcium par jour pendant 6 mois chez des sujets atteints d'adénome colorectal récemment diagnostiqué. Une biopsie de muqueuse rectale (aspect normal) et une immuno-histochimie ont été réalisées pour les marqueurs de différenciation et de prolifération. Une différence statistiquement significative a été trouvée dans le groupe vitamine D par rapport au groupe placebo. Ces résultats étaient en accord avec les études précliniques, ils indiquent que la supplémentation de vitamine D peut moduler favorablement plusieurs bio-marqueurs du risque de CCR dans les tissus normaux du côlon.

La plupart des études épidémiologiques ont conclu qu'un apport élevé en calcium est associé à un risque réduit de CCR (Baron JA, Tosteson TD et al. 1995; Lipkin M and Newmark H 1995; Lamprecht SA and Lipkin M 2001; Keum N, Aune D et al. 2014; Ralston RA, Truby H et al. 2014). Le lien entre la consommation de produits laitiers et le CCR qui a été établi dans une méta-analyse était principalement dû au calcium dérivé de ces produits, avec une réduction du risque de 24% si l'apport en calcium laitier est de 900 mg / jour (Keum N, Aune D et al. 2014). Une étude prospective avec 19 ans de suivi, a conclu à une diminution de risque de CCR d'environ 70% chez les forts consommateurs de calcium par rapport aux faibles consommateurs

(Garland C, Shekelle RB et al. 1985). De même, pour les compléments alimentaires de calcium, une étude a montré une diminution significative de risque de CCR de 22% chez les gros consommateurs de calcium en comparaison aux faibles consommateurs (Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004). Concernant le calcium alimentaire, la méta-analyse du rapport du WCRF/AICR a conclu à une diminution probable de risque de cancer colique de 6 % pour une augmentation de 200 g de consommation /jour (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011).

En ce qui concerne la lactoferrine, elle présente un potentiel considérable pour prévenir les différents stades du cancer de l'initiation, et la promotion à la progression. Plusieurs études suggèrent que le traitement exogène avec la lactoferrine et ses dérivés peut efficacement inhiber la croissance des tumeurs et réduire leur susceptibilité (Hoedt E, Hardivillé S et al. 2010). Une étude expérimentale a observé que la lactoferrine inhibe le développement des tumeurs coliques et réduire la croissance des métastases chez les rats (Kanwar JR, Mahidhara G et al. 2012). Le manque des données épidémiologiques et cliniques chez l'homme s'oppose à toute conclusion sur l'effet de cette protéine lactique dans la carcinogenèse.

Plusieurs explications de l'association entre le CCR et les différents produits laitiers ont été proposées. Certaines explications avançaient des mécanismes impliquant le calcium, d'autres les probiotiques, les bifidobactéries ou la lactoferrine :

**Pour le calcium**, les mécanismes proposés pour expliquer cet effet protecteur des produits laitiers contre le CCR sont la fixation du calcium aux acides biliaires secondaires et aux acides gras ionisés, permettant ainsi de diminuer leurs doses efficaces toxiques dans les cellules épithéliales du côlon et empêchant leurs effets stimulants de la prolifération cellulaire dans la muqueuse intestinale (Newmark HL, Wargovich MJ et al. 1984; Lamprecht SA and Lipkin M 2001). De plus, le calcium peut inhiber la prolifération cellulaire et favoriser la différenciation et l'apoptose cellulaire dans les cellules coliques normales et transformées en activant les récepteurs sensibles au calcium dans les cellules épithéliales intestinales, et par conséquent il permet l'initiation d'une cascade d'événements intracellulaires qui activent la protéine kinase C (PKC) et stimulent la libération de calcium stocké intracellulaire. L'activation de la PKC et ses événements en aval peuvent rediriger la cellule précancéreuse du côlon aux premiers stades du processus néoplasique dans la voie de différenciation et donc réduire le nombre de mutations dans le gène K-ras (Lamprecht SA and Lipkin M 2001; Pufulete M 2008).

Une autre hypothèse invoque que le calcium peut réduire la teneur de diacylglycérol formée par des bactéries, et susceptibles d'activer les voies de transduction cellulaire et d'augmenter la

prolifération dans l'épithélium colique (Rey O, Young SH et al. 2010). Par conséquent, un certain nombre d'études ont signalé la réduction de la prolifération cellulaire dans le côlon et le rectum avec l'augmentation de l'apport de calcium provenant des produits laitiers (Holt PR, Atillasoy EO et al. 1998; Karagas MR, Tosteson TD et al. 1998; Rozen P, Lubin F et al. 2001; Ahearn TU, McCullough ML et al. 2011).

**Pour les probiotiques** qui sont des «micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bienfait sanitaire à l'hôte » (Hill C, Guarner F et al. 2014), leur mécanisme d'action est multifactoriel. Les probiotiques peuvent contribuer à la reconstitution d'un microbiote sain par la colonisation des tissus de l'hôte, de tube digestif, de la peau et d'autres systèmes organiques (Veiga P, Pons N et al. 2014; Unno T, Choi JH et al. 2015). Ils soutiennent le processus de reconstruction de la barrière intestinale et améliorent sa fonction en augmentant la production de mucine (Marteau P, Guyonnet D et al. 2013). Ils sont impliqués dans le métabolisme des acides biliaires, la synthèse des vitamines et des acides gras à chaîne courte. Ils ont également des propriétés immuno-modulatrices grâce à leur induction de réponses immunitaires, à la fois spécifiques et non spécifiques, en augmentant la production de cytokines, et en affectant la réponse et la régulation des cellules T (Singh A, Hacini-Rachinel F et al. 2013). Chez les patients de CCR, on sait que la composition du microbiote est l'un des facteurs favorisant le développement de lésions cancérogènes vis-à-vis de cellules épithéliales intestinales, notamment par la présence de bactéries génotoxiques telles que *Fusobacterium nucleatum* ou *Escherichia coli* producteur de colibactine (Raisch J, Rolhion N et al. 2015; Yu J, Chen Y et al. 2016). Les probiotiques ont été utilisés pour moduler le microbiote des patients de CCR vers un microbiote sain (Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S et al. 2017).

**Pour les bifidobactéries** qui sont l'un des principaux genres de bactéries commensales présentes dans le tractus gastro-intestinal humain et leur présence a été liée à des bienfaits pour la santé dans plusieurs études (EFSA and European Food Safety Authority 2015). Des travaux ont rapporté la capacité des bifidobactéries à induire des modifications du microbiote fécal chez les patients de CCR ainsi qu'à réduire certains facteurs de risque en améliorant la fonction de barrière épithéliale et en réduisant la prolifération colorectale par des micro-organismes commensaux.

**Pour la lactoferrine** : il s'agit d'une glycoprotéine fixant le fer qui se trouve dans la plupart des sécrétions exocrines telles que le lait, les larmes, les sécrétions nasales, la salive, l'urine, les sécrétions utérines et les liquides amniotiques (Masson PL and Heremans JF 1968; Masson PL, Heremans JF et al. 1968; Masson PL, Heremans JF et al. 1969). Elle a été impliquée dans

plusieurs fonctions physiologiques, y compris la régulation de l'absorption du fer dans l'intestin, les activités anti-oxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires et antimicrobiennes (Sánchez L, Calvo M et al. 1992; Lönnerdal B and Iyer S 1995; Brock JH 2002; Baker EN and Baker HM 2009) ; aussi, elle semble jouer un rôle très important dans la régulation du système immunitaire, la réduction de la stimulation gastro-intestinale, l'affectation du métabolisme du fer et l'aide à l'équilibre de la concentration de fer dans le corps. Dans plusieurs études, il a été prouvé que la croissance et le développement des tumeurs colorectales étaient étroitement liés à une régulation anormale de la prolifération cellulaire, de l'apoptose, de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'angiogenèse (Parnaud G, Li P et al. 2004; Chen QZ, Li Y et al. 2017; Zhao M, Yu Z et al. 2017). Le processus de cancérogenèse commence par l'apparition initiale d'altérations génétiques qui entraîne l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs au cours de la progression tumorale (De Mejia EG and Dia VP 2010). Un problème de la régulation du gène responsable de la lactoferrine dans les cellules est généralement lié à la survenue de certaines maladies, en particulier les tumeurs (Teng C, Gladwell W et al. 2004).

## **2-2. Etudes concluant à l'effet des produits laitiers sur l'apparition de cancer colorectal**

Certaines études épidémiologiques ont montré des résultats incohérents concernant la relation entre la consommation de produits laitiers et le risque de CCR (Green CJ, de Dauwe P et al. 2014; Abu Mweis SS, Tayyem RF et al. 2015; Azzeh FS, Alshammari EM et al. 2017). Parmi lesquelles, des études de cohortes prospectives ont montré que la consommation de produits laitiers, en particulier le lait, était associée à un risque plus faible de CCR (Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF et al. 2017; Vieira AR, Abar L et al. 2017) et celle du fromage à une augmentation plus forte du risque de CCR (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2011). La plupart de ces études se sont intéressées à l'apport en lait, yaourt, fromage et calcium alimentaire, sans tenir compte de leurs teneurs en matières grasses et en sucre et avaient un niveau de preuve faible (American Cancer Society Atlanta: 2017.).

Des hypothèses ont été aussi avancées pour essayer d'expliquer ces résultats impliquant les graisses et les facteurs de croissance.

**Pour les graisses :** Certains produits laitiers et essentiellement les fromages et les crèmes ont une teneur élevée en matières grasses, ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque de CCR en augmentant les taux d'acides biliaires dans le côlon (Narisawa T, Reddy BS et al. 1978). Les acides gras libres et les acides biliaires secondaires ionisés peuvent endommager les cellules épithéliales du côlon et induire ainsi une prolifération excessive des cellules des cryptes compensatoires (Norat T and Riboli E 2003). Des études épidémiologiques et de

laboratoire suggèrent que la consommation élevée de graisses et de protéines animales, ainsi que la forte concentration d'acides biliaires et de stérols neutres dans la lumière du gros intestin sont fortement associés à la carcinogenèse du gros intestin (Narisawa T, Reddy BS et al. 1978). Un apport élevé en lipides était associé à une augmentation de l'excrétion des acides biliaires fécaux, en particulier les acides biliaires secondaires et les stérols neutres. Les études montrent qu'un niveau élevé d'acides biliaires dans la lumière du gros intestin (résultant d'un apport élevé en graisses) exercent un effet promoteur sur le développement du cancer du gros intestin (Reddy BS 1975; Reddy BS, Narisawa T et al. 1975).

**Pour le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF) :** L'IGF-I et l'IGF-II sont présents dans le lait des mammifères, ces facteurs jouent un rôle important au cours du développement du tractus gastro-intestinal. Plusieurs études suggèrent que l'association entre le style de vie et le cancer du côlon est médiée par l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline, via l'axe de l'IGF (Park GB and Kim D 2017; Unger C, Kramer N et al. 2017). La glycémie plasmatique élevée et le diabète de type II sont également reconnus comme des facteurs de risque de développement du cancer colique et peuvent confirmer cette hypothèse (McKeown-Eyssen G 1994). L'activation de l'IGF peut non seulement être un facteur de risque important pour le développement du cancer du côlon, mais peut également avoir des implications pronostiques importantes chez les patients diagnostiqués avec la maladie (Pollak M 2007; Guo ST, Jiang CC et al. 2013). La plupart des études qui ont traité ce facteur sont des études *in vitro* ou des expériences sur des animaux, donc ces résultats restent de faible évidence et de puissance très limitée pour conclure telle association.

### 2-3. Synthèse des résultats

Cette brève revue de la littérature a permis de faire le point sur l'association entre les produits laitiers et le risque du CCR. On peut conclure que bien que la plupart des études ont plutôt conclu à l'effet protecteur des produits laitiers contre le CCR, certains étaient non concluants ou avaient conclu au résultat inverse. De plus, elles n'étaient pas toutes homogènes et cohérentes.

Enfin, dans le rapport actualisé du fonds mondial de recherche contre le cancer publié en 2017 qui est une synthèse des principaux résultats avec discussion des différentes études menées au sujet des produits laitiers et qui se sont intéressées aux différents types du CCR (côlon, rectum ou les deux à la fois) et aux différentes populations, les experts ont conclu que la consommation de lait et de calcium réduit probablement le risque de CCR (World Cancer

Research Fund International / American Institute for Cancer Research 2017). Le terme « Probablement » est classé troisième en terme de niveau de preuve justifiant la force d'une association quelconque, ce qui suppose que d'autres études sont encore nécessaires pour un résultat plus convaincant.

D'autres part, la plupart de ces études ont été conduites dans les pays développés et se sont intéressés aux produits laitiers à préparation industrielle et aucune d'entre elles n'a étudié les spécificités des pays en voie de développement dont les pays de la région MENA.

Dans le chapitre suivant, une revue de la littérature ciblant les pays appartenant au moyen orient et au nord d'Afrique (MENA), a été réalisée et a étudié en plus des produits laitiers à préparation industrielle, les produits spécifiques à cette région. Cette revue bibliographique a fait l'objet de la publication «Dairy products and colorectal cancer in Middle Eastern and North African countries: a systematic review», parue dans *BMC Cancer* (Annexe 1).

## V. Hypothèses de la thèse

Le Maroc est un pays qui passe par une triple transition épidémiologique, démographique et nutritionnelle. La transition épidémiologique de ce pays est marquée essentiellement par une nette augmentation de la charge de morbidité liée aux maladies chroniques, qui se surajoute à celle liée aux maladies infectieuses. L'incidence des cancers au Maroc dont celle du CCR est en nette augmentation. Cette incidence est basse en comparaison avec les pays développés, mais son augmentation durant les dernières décennies, suscite beaucoup de questionnement.

La transition nutritionnelle, quant à elle, est caractérisée par un profil alimentaire qui tend à s'occidentaliser, avec une forte consommation de viandes rouges, charcuteries, Fast-Food et produits laitiers, marquant ainsi le nouveau profil nutritionnel dans ce pays. L'augmentation de l'incidence du cancer au Maroc pourrait donc être expliquée en partie par ces changements d'habitudes alimentaires et une des pistes de recherche à explorer pourrait être les produits laitiers dont la consommation est en nette augmentation. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre les produits laitiers et le CCR. La plupart d'entre elles ont été conduites dans des pays différents du Maroc et aucune d'entre elles n'a étudié les spécificités des produits laitiers marocains. Les hypothèses de cette thèse sont les suivantes :

- L'association entre la consommation des produits laitiers et le risque de CCR serait similaire entre la population marocaine et les pays développés.

- La consommation des produits laitiers à préparation traditionnelle tel que Lben, Raib, Jben, et Saykok pourrait avoir le même effet que les produits laitiers à préparation industrielle sur le risque de survenue de CCR au Maroc.

## **VI. Objectifs de l'étude**

### **1. Objectif principal**

Le but principal de ce travail doctoral est d'étudier l'association entre la consommation des produits laitiers (consommations alimentaires et apports en nutriments) et le risque du CCR dans le contexte Marocain.

### **2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Décrire les différents produits laitiers à préparation traditionnelle qui existent au Maroc et enrichir la littérature par des nouveaux résultats.
- Décrire les fréquences de la consommation des différents produits laitiers à préparation industrielle et traditionnels dans la population Marocaine.
- Décrire les apports en calcium alimentaire, calcium laitier, et calcium non-laitier dans chacun des produits laitiers à préparation traditionnelle et moderne.
- Rechercher l'association entre la consommation des produits laitiers à préparation traditionnelle et moderne et le risque du CCR au Maroc.

## **VII. Déroulement de la thèse**

La présente thèse s'est déroulée en plusieurs étapes :

- La première étape était une revue systématique de la littérature qui a permis de faire un état des lieux sur l'association entre les produits laitiers et le risque du CCR dans la région du Moyen Orient et l'Afrique du Nord (MENA). Cette revue systématique a souligné le besoin de réaliser une étude locale adaptée au contexte marocain et permettant d'étudier les spécificités des produits laitiers à préparation traditionnelle qui n'ont jamais été abordés auparavant.
- Comme deuxième étape, il était nécessaire de disposer d'un outil validé de collecte des données nutritionnelles. En effet, l'étude sur l'association entre les produits laitiers et le risque du CCR ne pourrait être réalisée qu'à travers l'un des outils recommandés dans le

cadre des études nutritionnelles. Le fréquentiel alimentaire est l'un de ces outils les plus largement utilisés sous différentes formes à l'échelle internationale. Le choix a été donc porté sur le Food Frequency questionnaire (FFQ) utilisé dans la cohorte européenne sur l'investigation du Cancer (EPIC). Les avantages de la validation de cet outil sont nombreux : premièrement, il couvre une gamme importante des aliments et son adaptation a permis de rajouter les produits spécifiques marocains et donc d'avoir des données représentatives des habitudes alimentaires marocaines. Deuxièmement, c'est un outil est très largement utilisé dans les pays européens et récemment même dans des pays proches au Maroc tels que la Tunisie et l'Algérie ce qui permettra la comparabilité des résultats à l'échelle internationale. Troisièmement, cet outil pourrait être utilisé à large échelle pour toutes les pathologies et pas seulement le cancer.

- La troisième étape de cette thèse était centrée sur son objectif principal et a permis la recherche de l'association entre les produits laitiers marocains et le CCR à travers la réalisation d'une étude cas-témoin nationale multicentrique.



**Chapitre II.**  
**Association produits**  
**laitiers - colorectal**  
**dans la région du**  
**Moyen-Orient et de**  
**l'Afrique du Nord**  
**(Région MENA)**

## 1. Introduction

Le CCR était connu d'être presque une maladie des pays développés et occidentaux. La plus forte incidence de CCR a été signalée en Australie et en Nouvelle-Zélande (Stewart BW, Wild CP et al. 2014). Des études récentes ont montré une augmentation significative de l'incidence de CCR dans les pays en voie de développement (Torre LA, Bray F et al. 2015). Bien que la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord (MENA) ait été une région à faible risque de CCR, des études récentes ont révélé une augmentation de l'incidence de CCR dans cette partie du monde (Salim EI, Moore MA et al. 2009).

En effet, les pays de la région MENA ont plusieurs facteurs communs tels que l'environnement, la culture et certaines habitudes alimentaires. En outre, cette région subit une transition épidémiologique, économique et sociale, traduite par des changements de style de vie, qui est associée à une charge accrue de maladies non transmissibles (Fahed AC, El-Hage-Sleiman AK et al. 2012; Aljefree N and Ahmed F 2015). Cette transition nutritionnelle est caractérisée par la consommation croissante de certains aliments occidentalisés, y compris les produits laitiers (Golzarand M, Mirmiran P et al. 2012).

Il existe deux types de produits laitiers dans cette région: les produits modernes comme le lait (entier, demi-écrémé et écrémé), le fromage (dur, semi-dur, mou et frais), le yaourt et la crème (double, fraîche et glacée) et les produits laitiers à préparation traditionnelle qui diffèrent par leurs compositions. Les principaux produits laitiers à préparation traditionnelle des pays de la région MENA sont : Lben, Raib, Jben, Klila, Zebda Beldia, Zabadi, Karish, Aoules, Tallaga, Mish, Domiati, Rigouta, Kishk, Laban, Labaneh, Shenineh, Shenglish, Keshkeh, Akawieh, Kéfir et Chelal (Benkerroum N 2013). Tous ces produits laitiers à préparation traditionnelle sont préparés par une fermentation spontanée de lait cru à température ambiante (entre 15 et 25 °C) durant 1 à 3 jours selon la saison (National Research Council (US) Panel on the Applications of Biotechnology to Traditional Fermented Foods 1992). La consommation de produits laitiers dans la région MENA a augmenté au cours des deux dernières décennies et est passée de 30 à 150 kg/habitant/an (OECD/FAO Publishing, Paris 2016). Cette augmentation qui est l'un des indicateurs de la transition nutritionnelle pourrait expliquer en partie l'augmentation de l'incidence du CCR dans la région MENA.

La présente revue systématique visait à décrire les associations entre les produits laitiers et le risque de CCR dans les pays de la région MENA, sur la base de la revue de la littérature.

## 2. Méthodes

### a. Stratégie de recherche

Une recherche exhaustive a été faite dans les bases de données suivantes : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Cochrane ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)), et Essais cliniques ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Nous avons utilisé les mots suivants "produits laitiers industriels" (lait entier, lait écrémé, lait demi-écrémé, lait sans matière grasse et lait de soja), fromage (dur, moelleux, frais, et demi-dur), yaourt, crème (glace, double et fraîche), "produits laitiers à préparation traditionnelle" (Lben, Raib, Jben, Klila, zébda beldia, Zabadi, fromage Karish, Aoules, fromage Tallaga, fromage Mish, fromage Domiati, Rigouta, Kishk, Labaneh, Shenineh, Shenglish, Keshkeh, Akawieh et Chelal); et "Cancer colorectal, cancer du côlon et cancer rectal". Nous avons également sélectionné les zones de recherche, notamment " l'Afrique du Nord" (Algérie, Egypte, Libye, Maroc, Soudan et Tunisie) et "le Moyen-Orient" (Turquie, Bahreïn, Irak, Iran, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Palestine, Qatar, Arabie saoudite, Syrie, Émirats arabes unis et Yémen). Toutes les études publiées jusqu'au 31 décembre 2016 ont été prises en compte.

### b. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études incluses étaient des études originales menées sur la population de la région MENA. Les études ont examiné les associations entre les produits laitiers et le CCR et fourni des estimations des associations, en rapportant l'Odds Ratio (OR) ou le risque relatif (RR) pour les études analytiques ou la comparaison des moyennes et les différences de pourcentage pour les essais cliniques avec un intervalle de confiance (IC) ou *p-value*. Tous les articles publiés en anglais ou en français ont été examinés. Les études écologiques, et les études in-vivo et in-vitro ont été exclus car elles ne rapportent pas une mesure de risque.

### c. Extraction des données

Dans chaque article sélectionné, les données suivantes ont été extraites: le nom du premier auteur, le pays, l'année de publication, le type d'étude, le nombre de participants, les facteurs d'exposition et de confusion, les résultats, et les principales conclusions.

Une première sélection a été faite après la lecture des titres et des résumés des articles ; 17 publications pertinentes ont été d'abord sélectionnées. Une sélection finale a été faite après la lecture de texte entier des articles, dix études ont été exclues car elles ne répondaient pas aux

critères (la plupart des études expérimentales), seulement sept études ont été choisies pour l'examen.

#### d. Évaluation de la qualité

La qualité des études incluses a été évaluée en utilisant les lignes directrices PRISMA (Moher D, Liberati A et al. 2009), qui sont composées des critères suivantes: l'exactitude ainsi que la validité de question de recherche, et la représentabilité de la population étudiée.

### 3. Résultats et Discussions

Sept études ont été incluses dans cette revue, représentant cinq pays: l'Égypte, la Jordanie, l'Israël, l'Arabie saoudite et la Tunisie.

Concernant la relation entre les produits laitiers d'une façon générale (lait, yaourt, fromage et Labaneh) et le risque de CCR, deux études jordaniennes (Arafa MA, Waly MI et al. 2011), Et (Abu Mweis SS, Tayyem RF et al. 2015) ont conclu qu'il n'y avait aucune association significative entre la consommation de produits laitiers totaux et le risque de CCR (Arafa MA, Waly MI et al. 2011; Abu Mweis SS, Tayyem RF et al. 2015).

Pour les produits laitiers à préparation industrielle, les études tunisiennes et saoudiennes ont abouti à des résultats controversés. L'étude saoudienne (Nashar RM and Almurshed KS 2008) a révélé un risque accru de CCR lié à la consommation élevée de lait OR = 9,88 (IC à 95%: 3,80-24,65), tandis que l'étude tunisienne (Guesmi F, Zoghalmi A et al. 2010) a révélé une diminution du risque de CCR chez les consommateurs quotidiens de lait OR = 0,14 (IC à 95%: 0,02-0,71 ). Concernant la consommation de fromage, l'étude saoudienne (Nashar RM and Almurshed KS 2008) a trouvé que le risque de CCR augmentait huit fois chez les consommateurs quotidiens avec un OR= 8,00 (IC 95%: 1,40-45,75) mais seulement pour les hommes.

Pour les produits laitiers à préparation traditionnelle et le risque de CCR, les études réalisées en Arabie saoudite et en Jordanie ont démontré que les produits laitiers à préparation traditionnelle constituaient un facteur de risque. Pour l'étude jordanienne (Tayyem RF, Bawadi HA et al. 2016), la consommation de labaneh s'est avérée être associée au risque de CCR (OR = 1,42,  $P_{\text{trend}} = 0,038$ ). De même, l'étude saoudienne (Nashar RM and Almurshed KS 2008) a montré que la consommation de laban, et labaneh 4 fois ou plus par semaine entraîne une augmentation du risque de CCR ( $OR_{\text{Laban}} = 18,66$  (IC 95%: 3,06-113,86) et  $OR_{\text{Labnah}} = 24$  (IC 95%: 1,74-330,82) respectivement.

Pour la relation entre le calcium et le risque de CCR, les études égyptiennes et israéliennes (Rozen P, Lubin F et al. 2001; Mahfouz EM, Sadek RR et al. 2014) ont montré que le calcium est un facteur protecteur. Pour l'étude égyptienne, le régime riche en calcium a été considéré comme un facteur protecteur avec OR = 0,08 (IC à 95%: 0,04-0,17). L'essai clinique israélien a conclu que les suppléments de calcium à long terme et les bonnes habitudes alimentaires ont significativement supprimé la prolifération épithéliale rectale (REP) chez les patients atteints d'adénome.

Les résultats des études examinées sont non seulement contradictoires et controversés, mais ils avaient aussi plusieurs limites: Certaines études ont été menées sur la base d'un petit échantillon, les témoins ont été recrutés parmi les patients hospitalisés et ils ont d'autres maladies que le cancer. Ainsi, ces échantillons pourraient être non-représentatifs de la population cible.

De plus, le régime alimentaire a été évalué dans la plupart de ces études, par le questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ). Ces FFQ n'étaient pas validés dans ces pays ; donc la fiabilité des données recueillies par ce questionnaire pourrait être remise en question, avec possibilité de manque d'information et de précision, et pourrait donner une surestimation ou sous-estimation des apports alimentaires.

Un autre point aussi important c'est l'analyse statistique. L'analyse des données n'a pas toujours été ajustée sur tous les facteurs de confusion potentiels comme l'apport énergétique, l'IMC, l'apport en nutriments et la consommation d'alcool. Par conséquent, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence.

Cette revue, qui est la première étude en son genre dans la région MENA, a présenté les principaux résultats concernant l'association entre le risque de développement de CCR et la consommation des produits laitiers dans cette région. Les résultats mis en évidence étaient incohérents, controversés et les études comportaient plusieurs limites. D'autres études avec une méthodologie de meilleure qualité sont nécessaires pour répondre aux questions sur l'association entre la CCR et les produits laitiers dans ce contexte spécifique des pays arabes.

# **Chapitre III: Etude de validation du Food Frequency Questionnaire (FFQ)**

Avant de commencer l'étude de l'association entre la consommation des produits laitiers et le risque du CCR, La validation du questionnaire alimentaire FFQ utilisé dans cette étude était indispensable. Ce travail a fait l'objet de la publication «Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults», parue dans Nutrition Journal (Annexe 2).

## 1. Introduction

Actuellement, les apports alimentaires, les questions sur l'évaluation diététique et l'épidémiologie nutritionnelle d'une façon générale jouent un rôle important dans la discussion mondiale sur la santé publique des populations et la survenue des maladies chroniques (Assmann KE, Lassale C et al. 2015; Bouvard V, Loomis D et al. 2015; Domingo JL and Nadal M 2017). Parmi les déterminants des maladies, on trouve l'environnement, le style de vie et l'alimentation. Le comportement nutritionnel représente un facteur majeur de la prévention de plusieurs maladies non transmissibles, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'autres maladies chroniques (Eysteinsdottir T, Gunnarsdottir I et al. 2011; Barrat E, Aubineau N et al. 2012; Ingram MA, Stonehouse W et al. 2012).

Le Maroc est un pays en voie de développement avec un régime alimentaire caractérisé par la consommation de plats à base de céréales, légumes, fruits et épices. Ce pays est en transition socio-économique rapide, cette transition est accompagnée par des changements épidémiologiques et nutritionnels (Belahsen R 2014).

L'épidémiologie nutritionnelle au Maroc reste entravée par le manque des questionnaires alimentaires représentatifs des plats locaux. Un seul FFQ a été récemment développé pour vérifier la consommation habituelle de fruits et légumes chez les femmes marocaines (Landais E, Gartner A et al. 2014), ce FFQ est constitué de huit items mesurant les apports de fruits et légumes.

Un questionnaire alimentaire reflétant cette transition et leur caractéristique culturelle est nécessaire afin d'identifier les facteurs de risque alimentaires pertinents au niveau régional et local et leurs associations avec les maladies. Pour mettre en œuvre ce questionnaire, la validité et la reproductibilité de l'instrument doit être évaluée.

Avoir un outil d'évaluation valide et fiable est essentiel pour accroître notre compréhension de la relation entre l'apport alimentaire et les déterminants de l'état de santé (Cade JE, Burley VJ et al. 2004). Les apports alimentaires et nutritifs sont estimés par des méthodes d'évaluation diététique qui diffèrent selon les buts et les objectifs de l'étude, les compétences de la

population étudiée, l'exactitude des données alimentaires requises et la conception de l'étude (Willett WC 2013).

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour évaluer l'apport alimentaire au niveau des populations (Arab L, Tseng CH et al. 2011), allant des rappels alimentaires de 24 h, enregistrements alimentaires, histoires alimentaires et FFQs à la plus forte classe d'études de validité basée sur la mesure des bio-marqueurs. Cependant, la précision et la reproductibilité du régime alimentaire constituent toujours un défi permanent (Henriksson H, Bonn SE et al. 2015). Il n'y a pas de «norme de référence» en matière d'évaluation alimentaire (Cade J, Thompson R et al. 2002). Par conséquent, l'estimation de la validité relative d'un outil repose sur une comparaison avec une technique de préférence indépendante, appelée validation comparative (Willett WC 2013).

Les FFQs sont les outils diététiques les plus couramment utilisés dans les grandes études épidémiologiques (Cade JE, Burley VJ et al. 2004). Le FFQ a l'avantage d'être une méthode peu coûteuse qui permet d'obtenir des données auprès d'un grand nombre de participants et il peut être utilisé pour estimer la consommation moyenne d'un individu sur une longue période de temps (Serra-Majem L, Frost Andersen L et al. 2009; Willett WC 2013). Cependant, le FFQ pourrait être comparé aux données des instruments qui recueillirent les données nutritionnels à court terme, tels que le rappel de 24h et l'enregistrement alimentaire (Willett WC 2013). Ces deux méthodes de comparaison sont couramment utilisées en raison de leurs grandes précisions dans la quantification de l'apport nutritionnel.

## **2. Objectif**

L'objectif de cette étude était d'adapter le FFQ GA<sup>2</sup>LEN (questionnaire utilisé au niveau international pour le recueil des données nutritionnelles) au contexte marocain, et d'évaluer la reproductibilité et la validité de cette version marocaine adaptée chez un échantillon d'adultes marocains.



### **3. Matériel et Méthodes**

#### **a. Questionnaire de fréquence des consommations alimentaires FFQ GA<sup>2</sup>LEN**

Le FFQ du réseau mondial de l'asthme et les allergies (GA<sup>2</sup>LEN) a été utilisé pour l'adaptation. Le FFQ GA<sup>2</sup>LEN est un instrument de mesure unique et commun, utilisé pour évaluer l'apport alimentaire en Europe. Initialement piloté et validé dans cinq pays européens, il a ensuite été utilisé dans plusieurs études multinationales dans des pays à revenu mensuel faible ou élevé. Cet outil est composé d'une liste détaillée des aliments. Ce questionnaire a pour objectif d'évaluer les associations potentielles entre l'apport de certains aliments et/ou nutriments et le risque de développement des maladies. Il a été développé par Garcia-Larsen et al, (Garcia-Larsen V, Luczynska M et al. 2011) en 2011. Il comporte 200 aliments classés en 32 groupes. Les groupes d'aliments de FFQ GA<sup>2</sup>LEN sont classés selon le système européen de classification des groupes alimentaires (Brussaard JH, Johansson L et al. 2002). Il s'agit d'une classification internationale basée sur la méthode européenne d'enquête sur la consommation alimentaire conçue pour «définir une méthode de suivi de la consommation alimentaire auprès des échantillons représentatifs de toutes les catégories d'âge-sexe en Europe de manière comparable».

Le GA<sup>2</sup>LEN FFQ a donc été conçu avec 32 sections alimentaires. Pour améliorer l'exactitude de la collecte des données, les graisses animales et végétales ont été posées séparément. Aussi ce FFQ inclus diverses classes de graisses selon le pourcentage de matières grasses qui les composent. Les marques locales ont été également incluses afin de faciliter leurs identifications par les participants. De même, une large gamme d'huiles a été incluse dans ce FFQ. Pour plus de précision dans le recueil des données, une section supplémentaire a spécifiquement demandé aux participants de remplir les types d'huiles ou de graisses utilisées pour la cuisson.

#### **b. Traduction et adaptation du questionnaire de fréquence des consommations alimentaires**

Pour concevoir la version marocaine du GA<sup>2</sup>LEN FFQ, une équipe de recherche composée des spécialistes en épidémiologie et en épidémiologie nutritionnelle du Royaume-Uni et du Maroc, a recueilli les informations publiées dans la littérature scientifique, concernant les aliments couramment consommés au Maroc.

Par l'aide des nutritionnistes dépendants, une description précise des habitudes alimentaires a été faite, les aliments ont été groupés en tenant compte de leur teneur en macro- et micro-nutriments, et d'autres aliments étaient ajoutés afin de refléter le régime alimentaire local. Pour

améliorer l'identification des aliments pertinents pour la population, l'équipe de recherche s'est également rendue dans plusieurs marchés locaux « souk » et dans des supermarchés pour identifier des noms de marque et les aliments communs qui pourraient être pertinents. Les aliments locaux et les formes de cuisine pertinentes pour la population marocaine ont été ajoutés.

La traduction de questionnaire suppose deux étapes indispensables : une traduction littérale et une adaptation au contexte culturel et aux habitudes de vie de la population cible. Pour conserver la capacité de FFQ pour la comparabilité internationale des données, les sections de FFQ originale a retenue des aliments spécifiques à des populations mondiales (par exemple, la consommation de porc et d'alcool).

La procédure opérationnelle standard de l'OMS (World Health Organisation Regional Office of Africa December 2014) a été suivie pour traduire la version anglaise du FFQ GA<sup>2</sup>LEN en arabe marocain. Les différentes étapes de traduction et d'adaptation culturelle qui ont été utilisées pour traduire le FFQ de la langue anglaise à la langue arabe marocaine sont résumées dans la figure 7.

Une première étape a consisté en une traduction de la version originale de FFQ GA<sup>2</sup>LEN de la langue anglaise à la langue arabe marocaine. Celle-ci a été effectuée de manière indépendante par deux personnes bilingues dont la langue maternelle est l'arabe et qui maîtrisent la langue anglaise. Les deux traducteurs se sont mis d'accord, par la suite, sur une première version arabe marocaine consensuelle, prenant en considération la spécificité de l'alimentation marocaine, et les listes établies par le groupe d'épidémiologie marocain et le groupe d'épidémiologie nutritionnelle britannique. Cette traduction a consisté en une adaptation transculturelle des aliments et des plats plutôt qu'une simple traduction linguistique.

La première version arabe consensuelle a été revue par un comité de spécialistes formé par des épidémiologistes et des nutritionnistes qui ont comparé avec les deux traducteurs cette version consensuelle à la version originale afin d'identifier les items ambigus ou inadéquats. A l'issue de ces remarques, quelques modifications mineures de cette première version ont été effectuées et la version arabe préliminaire a été produite.

Cette version arabe préliminaire a été testée ensuite auprès de cinq personnes du service respiratoire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès. Les participants étaient sollicités à :

- Répondre au questionnaire
- Commenter les items qui leur auraient posé un problème de compréhension dans la version traduite.

- Ajouter des propositions des plats.

Le comité de spécialistes et les traducteurs devaient prendre en considération les propositions des participants ayant répondu à la version traduite du questionnaire pour générer la version arabe finale. Après cette évaluation initiale, les doutes et les difficultés à répondre aux questions ont été étudiés. Une deuxième version arabe a été produite (version 2), cette méthode d'adaptation transculturelle basée sur la préservation de l'équivalence sémantique, idiomatique et conceptuelle, est destinée à préserver la validité du contenu du questionnaire.

La version arabe finale a été retraduite en langue anglaise, cette rétro-translation subséquente a été effectuée par deux autres traducteurs ayant une bonne connaissance de l'anglais, mais qui n'avaient jamais vu le FFQ auparavant. Cette version a été comparée avec la version originale du questionnaire pour identifier d'éventuelles différences littérales et voir s'il y'a une équivalence conceptuelle entre la version originale et la contre traduction. Ceci a été approuvé par le même comité qui a révisé la première version arabe consensuelle. Ce comité a discuté les items ayant posé un problème particulier avant de générer la version finale consensuelle. Un document final a été adopté en arabe et en anglais. La version FFQ marocaine finale était donc composée de 255 produits alimentaires.

La version finale résultant des différentes étapes précitées a été administrée aux participants par des enquêteurs formés à ce but. Elle a fait l'objet de l'étude de validation qui suivra pour tester sa reproductibilité et sa validité.

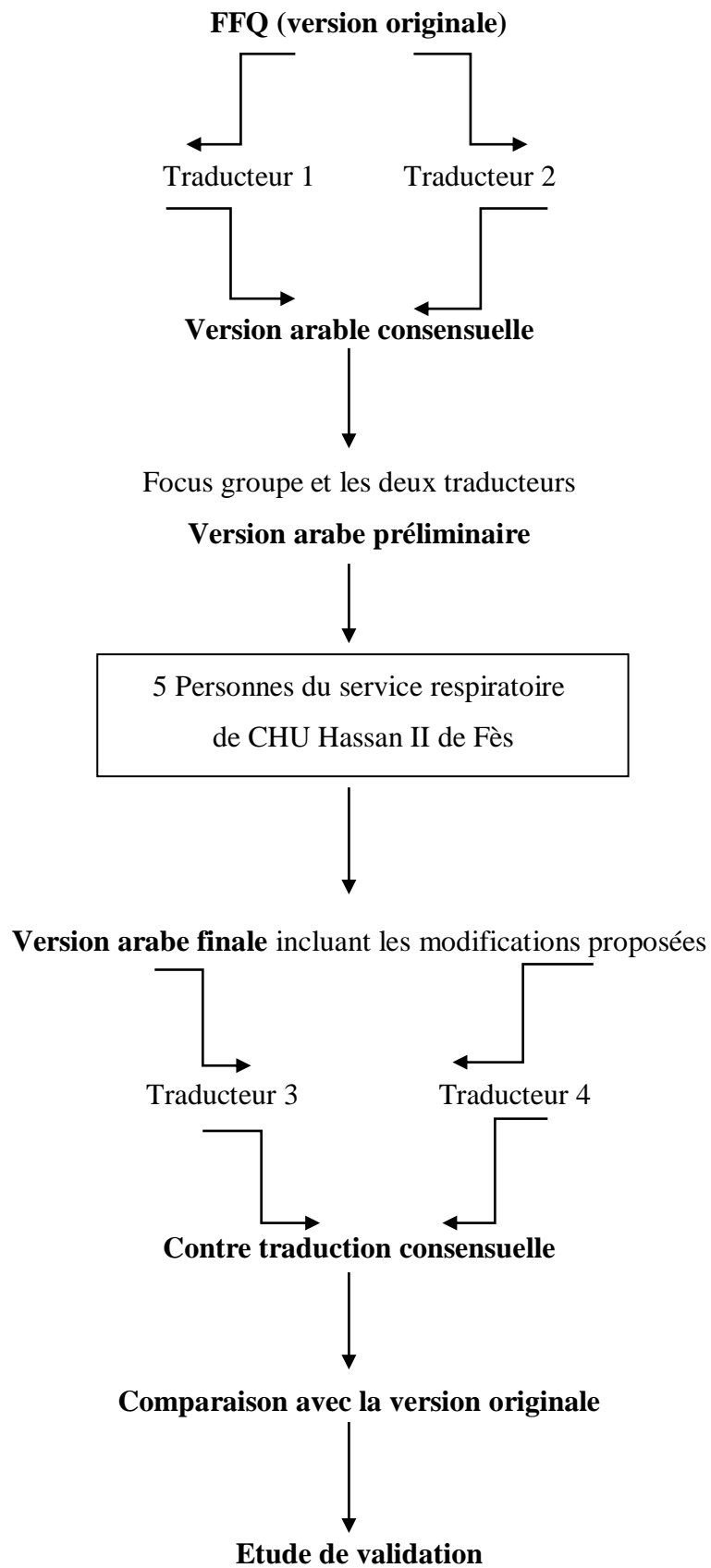


Figure 7: Adaptation du questionnaire de fréquence alimentaire FFQ GA<sup>2</sup>LEN à la langue arabe marocaine.

### c. Etapes de validation de questionnaire de fréquence des consommations alimentaires

Pour que le FFQ soit un questionnaire valide, il doit être comparé à un autre questionnaire alimentaire (méthode de référence) et il doit posséder les propriétés métrologiques d'un bon instrument de mesure : la reproductibilité et la validité.

La reproductibilité et la validité au changement doivent être évaluées pour cette nouvelle version adaptée à la population marocaine. Nous allons présenter ces deux concepts et indiquer les procédures appropriées afin de vérifier la validité de la version marocaine de FFQ.

#### *Description des questionnaires alimentaires utilisées dans la validation*

Les enquêtes alimentaires utilisées pour cette validation sont trois rappels de 24 heures et deux FFQs. On va commencer par une définition de ces deux types d'enquête utilisée dans cette étude.

- **Rappel de 24 Heures** (la méthode de référence): cette méthode consiste à estimer la consommation alimentaire de la façon la plus précise lors d'un entretien en face à face. Chaque participant doit se remémorer et décrire quantitativement et qualitativement tous les aliments et les boissons consommés durant les 24 heures précédant l'interrogatoire, du lever de la veille au lever du jour de l'enquête (Johnson RK, Driscoll P et al. 1996). Cette méthode est à la fois rapide (25 minutes pour un entretien) simple et facile pour les participants. Parmi les inconvénients de cette méthode: la sur ou- sous-déclaration de la consommation des participants (les sujets tendent à déclarer des apports socialement acceptables), et le biais de mémoire, car il faut se rappeler de tous les aliments consommés et leurs portions.
- **Questionnaire de fréquence de consommation alimentaire** : (le questionnaire à valider): une adaptation transculturelle a été faite à partir de FFQ GAL<sup>2</sup>EN, et nous avons comme résultat le FFQ marocain. Cette méthode est utilisée pour évaluer la consommation habituelle et non la consommation réelle (Cade J, Thompson R et al. 2002). Le questionnaire se compose de deux parties : une liste fermée d'aliments et un volet indique la fréquence de la consommation (Cade JE, Burley VJ et al. 2004). Le participant doit cocher la fréquence qui s'approche le plus à sa consommation habituelle. En plus on a ajouté une information sur la taille des portions consommées (FFQ semi quantitatif). Les principaux avantages de cette méthode sont la facilité d'utilisation et l'applicabilité à des larges échantillons.

## *Reproductibilité*

La reproductibilité d'un FFQ, telle que définie par Willett, est évaluée en administrant le même FFQ deux fois au même groupe de sujets à des moments différents et en analysant l'association entre les deux réponses (Willett WC, Sampson L et al. 1985). L'évaluation de la reproductibilité est mesurée par les corrélations de Pearson, de Spearman et/ou intra-classe (Willett WC, Sampson L et al. 1985). L'intervalle de temps entre les deux passations de FFQ varie considérablement d'une étude à l'autre. Une revue systématique portant sur la validation de FFQ a conclu que l'intervalle du temps entre les deux administrations du FFQ peut varier de 2 heures jusqu'à 15 ans (Cade JE, Burley VJ et al. 2004). L'intervalle de temps peut induire plusieurs biais. Un intervalle de temps court peut entraîner un biais de mémoire, les participants se rappellent bien de leurs réponses. Un intervalle de temps long peut induire aussi des biais tel que le changement complet de régime alimentaire de participant (Cade JE, Burley VJ et al. 2004).

## *Validité*

La validation se fait en comparant le FFQ à une autre méthode de mesure de la consommation alimentaire. La validité d'un FFQ signifie que le FFQ peut mesurer avec précision les apports nutritionnels des participants. La validation de questionnaire FFQ est nécessaire car elle permet de démontrer l'ampleur de l'erreur de mesure, et ces causes potentielles, afin d'identifier les façons dont ces erreurs peuvent être minimisées ou prises en compte dans les analyses (Bellach B 1993; Gleason PM, Harris J et al. 2010). Une information incorrecte peut conduire à de fausses associations entre les facteurs nutritionnels et la maladie étudiée ou les marqueurs liés à la maladie. Le processus de validation de la méthodologie d'apport alimentaire est complexe. Il repose sur la capacité des participants à fournir des informations précises sur l'apport alimentaire (Willett WC, Sampson L et al. 1985). L'évaluation de la validité est mesurée par les corrélations de Pearson et Spearman et par la méthode de Bland-Altman.

## *Protocole de validation*

Les participants à l'étude de validation ont été invités à répondre au même questionnaire « FFQ » deux fois, à un mois d'intervalle, afin de tester la reproductibilité du questionnaire. Le questionnaire est auto-administré. Au cours de cette période, les participants ont été également contactés par des enquêteurs, tous les dix jours, pour effectuer un rappel de 24 heures. La répartition des jours d'enquête était arbitrairement choisie, en prenant compte la différence générale entre l'alimentation au cours de la semaine et celle du week-end, le remplissage de

rappel de 24 heures était sur deux jours ouvrables et un jour du week-end). La validité du questionnaire est testée en comparant les données issues du premier questionnaire « FFQ1 » à celles issues de la moyenne des rappels de 24 heures.

Pour valider les données du questionnaire développé, nous avons choisi d'utiliser les rappels-24 heures comme méthode de référence. Le protocole retenu pour le déroulement de l'étude de la validation est détaillé dans la figure 8.

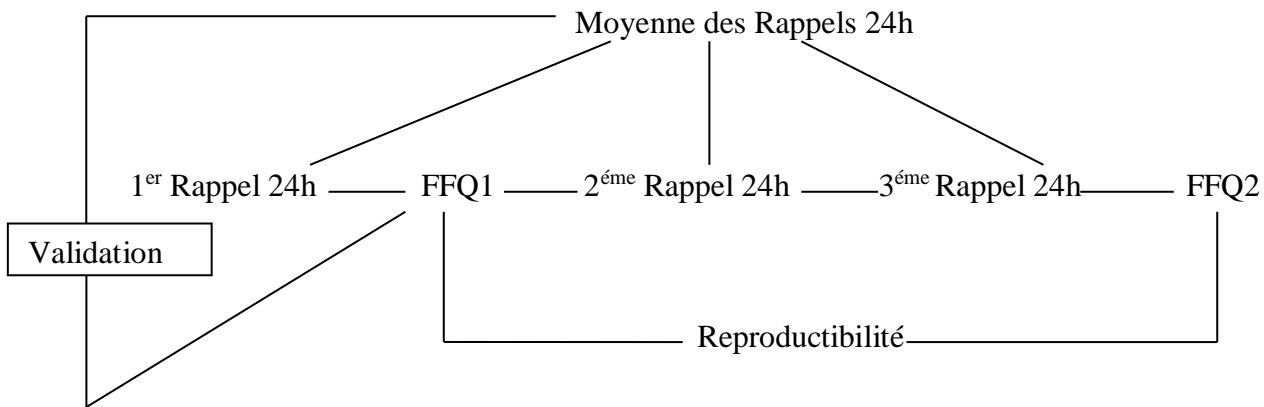


Figure 8: Représentation schématique de l'étude visant à tester la validité et la reproductibilité relative du questionnaire des fréquences alimentaires marocain par rapport à la moyenne des rappels de 24 heures.

### *Cahier de photographies associé au questionnaire*

Pour les portions, on a assigné une portion à chaque aliment du FFQ-marocain en utilisant des unités ménagères standard telles qu'une assiette, un bol, des cuillères de différentes tailles (cuillère à soupe, cuillère à café), une théière, un verre à thé et un verre d'eau à l'aide de livre des photographies des aliments et des préparations typiques de la population marocaine (Neve J 2008). Pour les 3 rappels de 24H, les participants devaient indiquer la taille des portions des aliments consommés. Ces aliments ont été affectés aux groupes d'aliments de FFQ adaptée. Pour les plats traditionnels, on est basé sur le livre des photographies des aliments et des préparations typiques de la population marocaine, il était demandé aux participants d'estimer à quelle photo correspondait la taille de portion habituellement consommée. Au total sept modalités de réponse étaient possibles : les tailles de portions « A », « C », « E » et « G », et trois tailles intermédiaires « B » entre « A » et « C », « D » entre « C » et « E » et « F » aussi entre « E » et « G ».



Figure 9: Extrait du cahier de photographies associé au questionnaire alimentaire.

La fréquence de l'apport alimentaire rapportée dans le FFQ a été estimée en sélectionnant l'une des huit catégories: jamais, une à trois fois par mois, une fois par semaine, deux à quatre fois par semaine, cinq à six fois par semaine, une fois par jour, deux fois à trois fois par jour, plus de quatre fois par jour.

#### *Elaboration de la table de composition nutritionnelle des aliments marocains associée au questionnaire alimentaire marocain*

Une table de composition alimentaire rattachée au questionnaire FFQ marocain adapté a été élaborée afin que les consommations alimentaires des participants puissent être converties en apports nutritionnels journaliers. La base de données des compositions nutritionnelles des aliments marocains est faible (El Khayate R 1948; Neve J 2008). Nous avons complété l'information en utilisant la table tunisienne de composition des aliments (El Ati J, Béji C et al. 2007), la table africaine de composition des aliments (FAO) (Food and Agriculture Organization of the United Nations 1968), la table française de composition des aliments (CIQUAL) (The French Agency for Food and Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES) 2016), et la base des données nutritionnelles du département de l'agriculture des États-Unis (USDA 2012).



### *Calcul d'apport énergétique*

Pour calculer l'apport énergétique journalier, une syntaxe a été créée sur le logiciel SPSS.20. La première étape était la conversion des fréquences de consommation en nombre de jours par mois, après nous avons calculé la quantité de portions consommées en utilisant les tailles de portions standard qui ont été converties en grammes quotidiens selon les portions alimentaires marocaines (Neve J 2008). La dernière étape a été le calcul de la consommation journalière par la multiplication des fréquences mensuelles à des tailles de portions réparties sur 30 jours. En ce qui concerne les aliments saisonniers, on a demandé aux participants de répondre à la question en fonction de l'apport lorsque ces aliments sont disponibles. L'apport journalier a été calculé en fonction du nombre de mois par an où chaque aliment saisonnier était disponible. L'apport énergétique journalier a été calculé en multipliant la fréquence de la consommation de chaque aliment par la teneur en calories (pour 100 g) et par la portion spécifiée, puis en ajoutant la contribution de tous les aliments.

#### **d. Schéma et population d'étude**

Il s'agit d'une étude d'adaptation et de validation d'un questionnaire alimentaire (première et deuxième passation), réalisée entre Juillet et Octobre 2009 auprès d'un échantillon représentatif des adultes marocains.

105 adultes, hommes et femmes, travaillant au CHU Hassan II de Fès (médecins, infirmiers, techniciens, chercheurs et personnels administratifs) ont été invités à répondre aux trois rappels de 24 heures et au FFQ à deux reprises.

Pour participer à l'étude, les critères d'inclusion étaient :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Avoir un régime alimentaire régulier au cours des 12 mois précédents
- N'avoir utilisé aucun médicament connu qui peut affecter la consommation habituelle ou l'appétit pendant cette période.

Les critères d'exclusion étaient

- La participation à un programme de perte de poids
- La grossesse
- L'absence de consentement libre

Tous les participants ont été informés de leur rôle dans l'étude et ont donné leur consentement formel avant de participer. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU Hassan II de Fès.

#### e. Variables à l'étude

Les covariables sociodémographiques recueillies étaient : âge, sexe, niveau d'éducation et IMC :

- L'âge des participants a été calculé à partir de leur date de naissance moins la date de remplissage de questionnaire en 2009. C'est une variable quantitative discontinue.
- Le sexe était une variable à double choix : femme et homme. C'est une variable qualitative dichotomique.
- Le niveau d'éducation a été constitué de trois catégories : primaire (entre 1 an et 6 ans au niveau primaire), secondaire (entre 7 ans et 12 ans incluant les années d'étude au collège et/ou lycée), supérieur (plus de 12 ans d'étude durant leurs années de scolarisation, à partir de la première année d'étude universitaire), c'est une variable qualitative ordinale.
- L'IMC des participants a été calculé à partir des paramètres renseignés du poids et de la taille. Nos références de calculs étaient les seuils internationaux :  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$  (dénutris), IMC compris entre  $18,5 \text{ kg/m}^2$  et  $25 \text{ kg/m}^2$  (normal), IMC compris entre  $25 \text{ kg/m}^2$  et  $30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids), et enfin  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  (obèse). IMC est une variable qualitative ordinale.

Les variables nutritionnelles étudiées ont été extraites à partir des listes des aliments citées au rappel de 24 heures et la liste alimentaire établie en FFQ. Les apports extraits sont:

- Les apports énergétiques en Kcal (variable quantitative continue).
- Les apports en macronutriments: glucides, lipides et protéines (variables quantitatives continues).
- Les apports en micronutriments: acides gras mono-insaturés, acides gras polyinsaturés, acides gras saturés, vitamine A, vitamine C, vitamine E, sélénium, magnésium, calcium, fer et fibre (variables quantitatives continues).

#### f. Analyse statistique

Description de la population d'étude

La description de l'échantillon a été faite comme suit : les variables qualitatives étaient représentées par des fréquences (%) et les variables quantitatives par des moyennes et des écart-types (ETs).

## Description des données alimentaires

Les résultats descriptifs des données nutritionnelles d'énergie, de macronutriments et de micronutriments ont été exprimés sous forme des moyennes et d'écart-types.

## Validation

Pour la validation, on a utilisé trois types d'analyse statistique le coefficient de corrélation de Pearson, la méthode résiduelle de l'ajustement sur l'énergie consommée et le Bland-Altman Plots.

**La méthode résiduelle** : cette analyse se constitue des deux étapes successives. La première étape est une régression linéaire expliquant la quantité brute du nutriment par l'apport calorique total, le modèle est le suivant :  $N = \alpha_0 + \alpha_1 T + \xi_i$  afin de récupérer les résidus. L'apport en nutriment se décompose en une partie prédite par l'apport énergétique du sujet et une partie résiduelle. Les résidus sont dispersés autour de leur valeur moyenne égale à 0.

On notera N : le macronutriment d'intérêt ; T : l'apport calorique total ;  $\xi_i$  : le résidu.

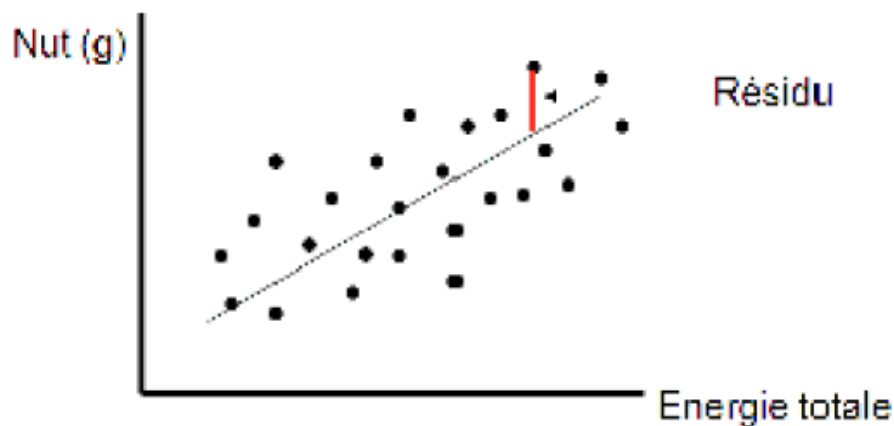


Figure 10: Représentation du résidu dans la régression expliquant la quantité de nutriment N en fonction de l'apport calorique total T.

Les résidus peuvent être positifs ou négatifs. Noté  $N'$  : est la différence entre la valeur observée pour l'individu i et la valeur prédite par le modèle  $E(N/T)$  donc :

$$N' = N - E(N/T) = N - (\alpha_0 + \alpha_1 T).$$

Après l'obtention des résidus, la deuxième étape s'est commencée par l'introduction de ces résidus dans la modélisation en remplacement de la valeur originelle. On obtient le modèle suivant :  $g(D/N, T) = c_0 + c_1 N' + c_2 T$ .

On notera  $c_1$  représente l'effet de l'accroissement d'1 kcal d'apport résiduel  $N' = N - (\alpha_0 + \alpha_1 T)$  lorsque T est constant. Le coefficient  $c_2$  représente l'effet de l'accroissement d'1 kcal de T à  $N'$

constant. Pour que  $N'$  reste constant après une augmentation d'1 kcal de  $T$ , il faut que  $N$  augmente d'une quantité égale à la pente de régression de  $N$  sur  $T$ , soit  $\alpha_1$  kcal. Si  $T$  augmente de 1 kcal et  $N'$  de  $\alpha_1$  kcal, les autres sources alimentaires doit augmenter de  $(1 - \alpha_1)$  kcal. Le coefficient  $c_2$  décrit l'addition simultanée à l'apport calorique total de  $N$  et des autres sources alimentaires en quantités  $\alpha_1$  et  $1 - \alpha_1$ .

**L'analyse de Bland-Altman** : c'est une méthode d'étude de la concordance entre deux mesures de la même grandeur reposant sur une représentation graphique des données. Elle consiste à tracer la différence entre les mesures (mesure de référence) (axe des ordonnées) et la moyenne des deux mesures [(mesure d'essai + mesure de référence)/2] (axe des x) afin d'illustrer l'ampleur du désaccord, identifier les valeurs aberrantes et les tendances de biais. La limite de concordance entre les deux méthodes comparées est calculée comme la différence de moyenne  $\pm 1,96$  ET. Il s'agit d'une fixation des deux seuils de cette limite, et il reflète la surestimation et la sous-estimation des apports énergétiques.

La concordance entre les apports nutritionnels issus de FFQ1 et des rappels de 24 heures est évaluée par la méthode de Bland-Altman plots.

Les coefficients de corrélation bruts de Pearson sont calculés entre les données alimentaires issues de FFQ1 et celles issues de la moyenne des rappels de 24 heures. Ces coefficients sont ajustés sur l'apport énergétique et corrigés en fonction de la variabilité inter et intra-individuelle des participants au cours de l'enquête des rappels de 24 heures. Les apports nutritionnels sont long-transformés avant d'effectuer les analyses statistiques, afin que la distribution normale des valeurs soit respectée.

### Reproductibilité

Pour la reproductibilité de FFQ marocain, l'accord entre le premier et le second FFQ a été évalué par le coefficient de corrélation intra-classe (CCI), et le coefficient de Pearson.

**Le coefficient de corrélation intra-classe** : c'est un rapport entre la vraie variance et la variance totale, lorsque le CCI  $> 0.75$  on peut conclure une très bonne reproductibilité, dans le cas où  $0.4 < \text{CCI} < 0.75$  la reproductibilité est moyenne à bonne.

**Le coefficient de corrélation de Pearson** : examine la relation linéaire entre des observations pour deux caractères quantitatives continues, il permet de détecter l'existence des relations monotones (croissante ou décroissante). Pour calculer ce coefficient, il faut tout d'abord calculer la covariance. La covariance est la moyenne du produit des écarts à la moyenne.

Des coefficients de corrélation de Pearson bruts et ajustés sur l'AET et des CCI ont été calculés entre les données issues des deux FFQs. Les apports nutritionnels sont log-transformés afin que la distribution normale des valeurs soit respectée.

## **4. Résultats et discussions**

### **a. Description de groupes alimentaires constituant le FFQ marocain**

La version finale du FFQ contenait 255 aliments, classés en 32 groupes: (1) pain, (2) petit-déjeuner avec céréales, (3) couscous, (4) pâtes, (5) gâteau, (6) riz, (7) sucre, (8) bonbons sans chocolat, (9) chocolat, (10) huile végétale, (11) margarine et graisse végétale, (12) beurre et graisse animale, (13) fruits secs, (14) légumineuses, (15) légumes, (16) pommes de terre, (17) fruits, (18) jus, (19) boissons non alcoolisées, (20) café / thé, (21) bière, (22) vin, (23) autres boissons alcoolisées, (24) viande rouge, (25) volaille, (26) Sekkat (abats), (27) poisson, (28) œufs, (29) lait de vache / lait de soja, (30) fromage, (31) autres produits laitiers et (32) aliments divers (Annexe 2). Le nombre d'aliments dans un FFQ tend à varier considérablement. Une revue systématique a révélé que le nombre des items alimentaires d'un FFQ variait de 5 à 350 ; Le nombre médian était de 79 items (Cade J, Thompson R et al. 2002). Le FFQ marocain contenait 255 items avec une liste longue d'aliments, ce nombre était similaire à d'autres études (Cade JE, Burley VJ et al. 2004; Gunes FE, Imeryuz N et al. 2015; Gazan R, Vieux F et al. 2017; Trame S, Wessels I et al. 2018). La longueur du FFQ peut être déterminée à partir des caractéristiques de la population cible. Willett (Willett WC, Sampson L et al. 1985) a cité une étude menée par Pietinen et al., (Pietinen P, Hartman AM et al. 1988; Pietinen P, Hartman AM et al. 1988) dans laquelle un FFQ de 44 items a été comparé à un FFQ plus détaillé de 273 items, les résultats suggèrent qu'il y a un gain marginal décroissant dans l'information obtenue avec des questionnaires FFQ de plus en plus détaillés.

### **b. Description de la population d'étude**

Dix-huit sujets ont été exclus car ils n'ont pas terminé le deuxième FFQ, la principale raison était de refuser de participer pour la deuxième fois (n = 12), ou de ne pas être disponible après plusieurs tentatives pour les contacter (n = 6).

Quatre-vingt-sept participants ont complétés le remplissage des deux FFQ et des trois rappels de 24 heures. L'échantillon étudié est constitué de 87 participants : 61 femmes soit 70.1 % de la population totale et 16 hommes (29.9%). L'âge moyen se situe aux environs de 27 ans (âge moyen:  $27,3 \pm 5,6$  ans). 87.4% avaient un niveau d'éducation universitaire. Plus des deux tiers

des participants (70,6%) avaient un poids normal avec un IMC < 25kg/m<sup>2</sup> (tableau 1). Ces données sociodémographiques sont extraites à partir des questionnaires remplis par les personnels de CHU Hassan II de Fès, les médecins représentent une classe majoritaire des sujets inclus dans cette étude.

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques et les mesures anthropométriques des participants inclus dans l'étude de validation (N=87).

<b>Caractéristiques</b>	<b>Résultats</b>
Age (moyenne±ET)	27,3±5,6
Sexe (%)	
Femme	70,1
Homme	29,9
Niveau d'éducation (%)	
Primaire	2,3
Secondaire	10,3
Universitaire	87,4
Indice de masse corporelle (%)	
dénutris (<18.5)	3,5
Normal (18.5-24.9)	70,6
surpoids (25-29.9)	22,4
Obèse (≥30)	3,5

### **c. Descriptifs des apports nutritionnels moyens journaliers rapportés dans le FFQ1, FFQ2 et les rappels de 24 heures**

Les apports moyens d'énergies, macronutriments et micronutriments mesurés par le premier FFQ, le deuxième FFQ et la moyenne des questionnaires de rappel de 24 heures ont été présentés dans le tableau 2. Pour les apports en énergies et en nutriments, les moyennes déclarées dans le premier et le deuxième FFQs étaient plus élevées par rapport à la moyenne des trois questionnaires de rappel de 24 heures. Cette surestimation est normale lors de la validation d'un FFQ avec un nombre relativement important d'aliments (Sevak L, Mangtani P et al. 2004; Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF et al. 2010). Nous avons utilisé la moyenne de trois questionnaires de rappel de 24 heures, ce qui est considéré comme un nombre acceptable de jours pour saisir l'apport habituel. Une revue systématique a montré que 75% des études de validation ont utilisé les questionnaires de rappel de 24 heures comme méthode de référence

pour valider le FFQ (Cade JE, Burley VJ et al. 2004), car cette méthode donne plus de précision sur la consommation quotidienne d'une alimentation variée, elle est facile à l'analyse par rapport aux autres questionnaires diététiques. Le FFQ et le questionnaire de rappel de 24 heures présentent des différences dans leurs sources d'erreur, ce qui les rend suffisamment indépendants. Les deux instruments sont touchés par des biais de mémoire (FFQ biais de mémoire à long terme vs Rappel de 24 heures biais de mémoire à court terme) et ont des différences dans la perception des tailles de portions (généralement prédéfinies dans le FFQ). La méthode du questionnaire de rappel de 24 heures est basée sur des questions ouvertes, tandis que le FFQ est généralement conçu pour poser des questions fermées.

Tableau 2: Consommation quotidienne de nutriments estimée par le premier et le deuxième FFQs et la moyenne de trois rappels de 24 heures.

Nutriments	FFQ1	FFQ2	Rappels de 24 heures
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET
<b>Apport Energétique Total (kcal)</b>	2546,5±719,5	2392,5±738,9	1926,2±589,6
<b>Glucides (g)</b>	452,1±149,7	430,4±148,6	321,9±103,3
<b>Protéines (g)</b>	135,3±61,6	128,9±57,4	87,1±38,2
<b>Lipides (g)</b>	108,2±39,9	103,9±44,3	71,8±39,0
<b>Acide Gras Monoinsaturés(g)</b>	110,2±64,0	104,6±57,8	45,8±32,9
<b>Acide Gras Polyinsaturés (g)</b>	78,3±53,8	72,5±47,1	31,1±29,9
<b>Acide Gras Saturés (g)</b>	80,9±55,6	75,6±54,3	41,4±33,1
<b>Vitamine A (µg)</b>	445,1±220,9	439,9±259,2	533,1±680,8
<b>Vitamine C (mg)</b>	221,6±141,6	196,3±114,0	129,3±93,4
<b>Vitamine E (mg)</b>	73,4±53,1	70,1±48,7	28,0±30,2
<b>Sélénium (µg)</b>	138,4±74,0	144,7±67,2	91,1±63,7
<b>Magnésium (mg)</b>	567,3±237,0	556,7±230,3	324,7±143,7
<b>Calcium (mg)</b>	1241,6±600,6	1188,7±576,2	755,0±408,2
<b>Fer (mg)</b>	28,5±22,4	26,7±20,6	16,9±11,4
<b>Fibre (g)</b>	49,4±58,5	44,9±52,1	26,3±37,4

#### d. Etude de la validité de FFQ marocain

Les corrélations entre les apports nutritionnels dérivés de premier FFQ et la moyenne des questionnaires de rappel de 24 heures sont présentées dans le tableau 3.

Les coefficients de corrélation bruts entre les deux méthodes variaient de 0,23 (fibre) à 0,89 (acides gras mono-insaturés), et elles étaient statistiquement significatives. L'ajustement pour l'AET était statistiquement significatif pour tous les nutriments, mais il diminuait la valeur des coefficients de corrélation. Cependant, la correction de la variance inter et intra-individuelle (ajustement pour l'erreur de mesure résiduelle) a augmenté tous les coefficients de corrélation, allant de 0,24 (fibre) à 0,93 (total MUFA).

Les corrélations acceptables entre le premier FFQ et la moyenne des rappels de 24 heures et la surestimation des apports énergétiques et nutritifs entre les deux méthodes ont été confirmés par les graphiques de Bland-Altman (figure 11).

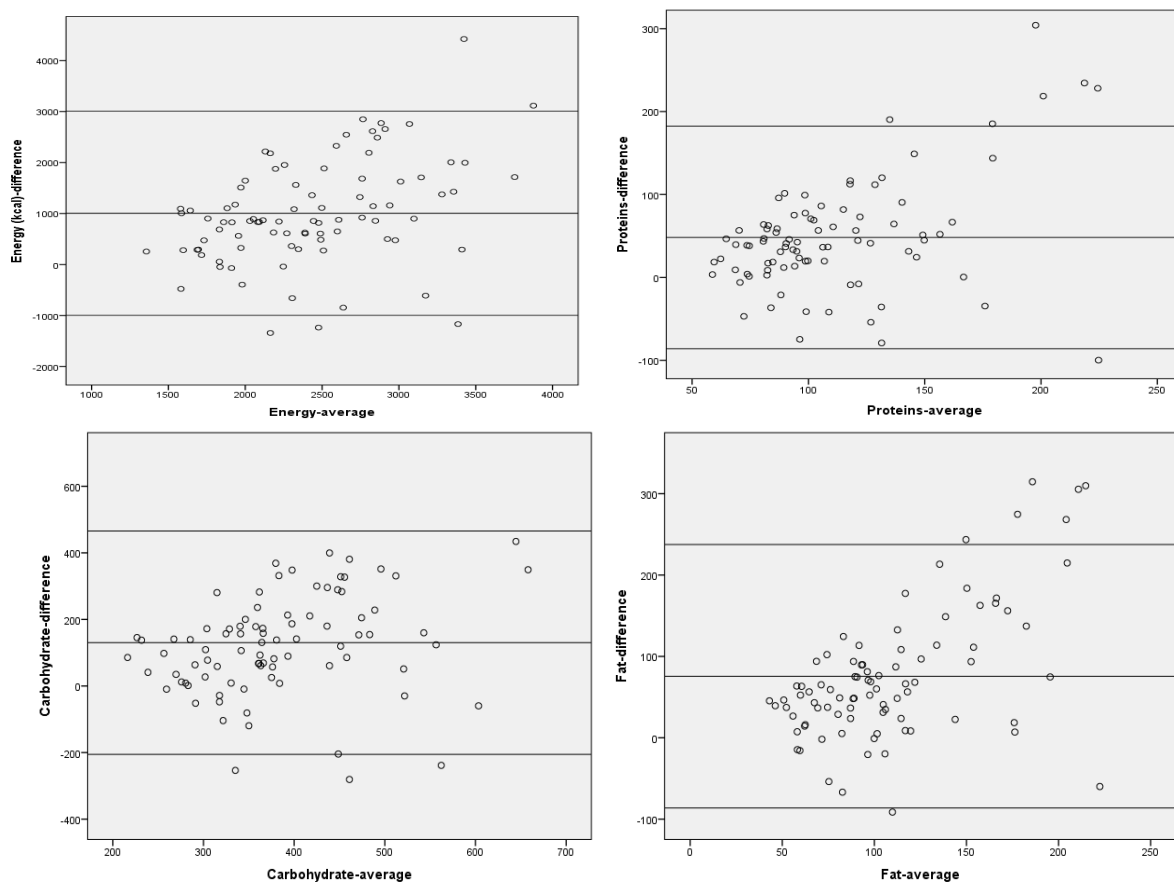


Figure 11: Bland Altman plots représente la différence entre l'énergie et les macronutriments (glucides, protéines et lipides) prédite par le premier FFQ et la moyenne de trois rappels de 24 heures.

Les graphiques de Bland Altman indiquent une différence de moyenne positive pour l'AET et les macronutriments. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans d'autres études (van Dongen MC, Lentjes MA et al. 2011; Komatsu TR, Oku SK et al. 2013; Streppel MT, de Vries JH et al. 2013). Aucune méthode alimentaire ne permet d'évaluer l'apport en nutriments sans erreur (Cade J, Thompson R et al. 2002), nous avons ajustés les nutriments en fonction de



l'énergie dans nos analyses afin de réduire les erreurs corrélées entre les deux méthodes alimentaires (Willett WC, Sampson L et al. 1985). L'ajustement énergétique a diminué les coefficients de corrélation pour tous les nutriments, ce qui arrive souvent lorsque la variabilité est davantage liée à des erreurs systématiques de sous-estimation et/ou surestimation qu'à l'apport énergétique (Rimm EB, Giovannucci EL et al. 1992; Malekshah AF, Kimiagar M et al. 2006). De même, d'autres études n'ont pas rapporté que les estimations ajustées sur l'énergie amélioreraient les corrélations brutes (Wang X, Sa R et al. 2008; Dehghan M, del Cerro S et al. 2012). Les coefficients atténués de corrélation ont été augmentés en raison de la correction de la variation quotidienne des apports (Tableau 3).

Tableau 3: Validité du questionnaire FFQ par l'analyse des corrélations de Pearson entre le premier FFQ et la moyenne de trois rappels de 24 heures.

Nutriments	Rappels de 24 heures Vs FFQ1		
	Bruts	ajustés	Atténués
<b>Apport Energétique Total (kcal)</b>	0,67*	-	0,69*
<b>Glucides (g)</b>	0,63*	0,60*	0,66*
<b>Protéines (g)</b>	0,34*	0,29*	0,35*
<b>Lipides (g)</b>	0,26*	0,19*	0,28*
<b>Acide Gras Monoinsaturés(g)</b>	0,89*	0,86*	0,93*
<b>Acide Gras Polyinsaturés (g)</b>	0,87*	0,84*	0,91*
<b>Acide Gras Saturés (g)</b>	0,79*	0,82*	0,90*
<b>Vitamine A (µg)</b>	0,55*	0,52*	0,72*
<b>Vitamine C (mg)</b>	0,62*	0,40*	0,63*
<b>Vitamine E (mg)</b>	0,71*	0,70*	0,74*
<b>Sélénium (µg)</b>	0,36*	0,33*	0,38*
<b>Magnésium (mg)</b>	0,56*	0,43*	0,66*
<b>Calcium (mg)</b>	0,46*	0,42*	0,55*
<b>Fer (mg)</b>	0,69*	0,58*	0,74*
<b>Fibre (g)</b>	0,23*	0,21*	0,24*

#### e. Etude de la reproductibilité de FFQ marocain

Les coefficients de corrélation intra-classe (CCI) et les coefficients de corrélation de Pearson pour les apports nutritionnels bruts et ajustés pour l'énergie estimés à partir de FFQ1 et FFQ2 sont présentés au tableau 4. Les corrélations de Pearson (non ajustées) entre les apports nutritionnels des deux FFQ varient de 0,62 (glucides) à 0,76 (vitamine A). L'ajustement sur

l'AET a diminué tous les coefficients de corrélation, allant de 0,53 (lipides) à 0,73 (vitamine A). Les CCI non ajustés allaient de 0,76 (glucides) à 0,86 (vitamine A et vitamine C). Les CCI ajustés en fonction de l'énergie variaient de 0,69 (lipides) à 0,84 (vitamine A). Toutes les corrélations étaient statistiquement significatives.

Tableau 4: Calcul de reproductibilité des apports rapportés dans le FFQ1 et le FFQ2 chez les adultes marocains par les coefficients de corrélation de Pearson et les coefficients de corrélation intra-classe

Nutriments	Coefficients de corrélation de Pearson		Coefficients de corrélation intra-classe	
	Bruts	Ajustés	Bruts	Ajustés
<b>Apport Energétique Total (Kcal)</b>	0,73**	-	0,84**	-
<b>Glucides (g)</b>	0,62**	0,56**	0,76**	0,72**
<b>Protéines (g)</b>	0,68**	0,60**	0,81**	0,75**
<b>Lipides (g)</b>	0,69**	0,53**	0,81**	0,69**
<b>Acide Gras Monoinsaturés(g)</b>	0,71**	0,61**	0,82**	0,76**
<b>Acide Gras Polyinsaturés (g)</b>	0,70**	0,61**	0,83*	0,76**
<b>Acide Gras Saturés (g)</b>	0,73*	0,64**	0,84**	0,78**
<b>Vitamine A (µg)</b>	0,76**	0,73**	0,86**	0,84**
<b>Vitamine C (mg)</b>	0,75**	0,67**	0,86**	0,80**
<b>Vitamine E (mg)</b>	0,71**	0,60**	0,83**	0,75**
<b>Sélénium (µg)</b>	0,66**	0,60**	0,80**	0,75**
<b>Magnésium (mg)</b>	0,64**	0,59**	0,78**	0,74**
<b>Calcium (mg)</b>	0,69**	0,64**	0,81**	0,78**
<b>Fer (mg)</b>	0,71**	0,66**	0,83**	0,80**
<b>Fibre (g)</b>	0,72**	0,65**	0,84**	0,79**

Comme indiqué dans d'autres études (Sue McPherson R, Hoelscher DM et al. 2000; Marchioni DM, Voci SM et al. 2007), nous avons trouvé que les estimations observées dans le premier FFQ étaient légèrement plus élevées que dans le deuxième FFQ. Cela pourrait s'expliquer en partie par le niveau d'engagement des participants et l'attention requise pour compléter le FFQ en entier. Les CCI ont montré un bon niveau d'accord pour la déclaration des macro- et micronutriments, allant de 0,69 (lipides) à 0,75 (protéines et la plupart des micronutriments), et suggérant que le FFQ a une bonne reproductibilité.

Notre étude a des nombreux points forts. La structure du FFQ a été adaptée du FFQ GA<sup>2</sup>LEN international, dont l'applicabilité a été démontrée dans des études multinationales dans des pays à faible ou à haut revenu mensuel [51]. Afin de rendre le FFQ représentatif de la population marocaine, nous nous sommes efforcés d'identifier les aliments traditionnels faisant partie du régime de base du pays, tout en maintenant la structure internationale de la classification des aliments pour faciliter les comparaisons internationales. Nous avons suivi un protocole strict pour que le FFQ soit correctement traduit en arabe marocain, ce qui est différent de l'arabe écrit et parlé dans d'autres pays d'Afrique du Nord. Le FFQ prend également en compte les variations saisonnières de la consommation alimentaire, caractéristique importante en Afrique du Nord où la saisonnalité influence fortement les choix alimentaires.

Nous reconnaissons que cette étude de validation a certaines limites. Le FFQ saisit la consommation habituelle d'aliments sur une période plus longue qu'un questionnaire de rappel de 24 heures, ce qui pourrait entraîner des erreurs dans les résultats. Nous avons comparé le FFQ à l'apport moyen déclaré dans les trois questionnaires de rappel de 24 heures. Bien que ce soit un nombre acceptable d'entrevues, plusieurs études recommandent sept jours de rappel pour obtenir une meilleure estimation de l'apport habituel. Cependant, trois jours d'enregistrement par sujet sont considérés comme faisables et suffisants pour estimer la variabilité intra-individuelle. En raison de la durée de l'étude de validation (1 mois), certaines variations saisonnières pourraient ne pas avoir été capturées avec précision. Cela peut avoir un impact négatif sur les résultats de la corrélation, reflétant les différences entre les deux instruments, plutôt que sur les limites de FFQ. La longueur de FFQ (255 aliments) pourrait avoir découragé les participants à y répondre pleinement. Nous avons conçu le FFQ en tenant compte des spécificités d'épidémiologie nutritionnelle en Afrique du Nord, et en créant un outil qui peut capturer le régime alimentaire habituel du Maroc par l'estimation des apports des aliments associés à la transition nutritionnelle de la région. Enfin, la majorité de l'échantillon de l'étude était composée de femmes ayant un niveau de scolarité élevé. Cela ne représente pas la population générale du Maroc, où l'analphabétisme et la pauvreté sont communs. L'utilisation de FFQ dans la population générale nécessiterait probablement une interaction étroite entre un enquêteur et le participant pour surmonter les limitations de la communication et de l'éducation.

# **CHAPITRE III :**

# **Association produits**

# **laitiers et cancer**

# **colorectal**

## 1. Introduction

Le CCR est le troisième cancer le plus répandu dans le monde (Stewart BW, Wild CP et al. 2014). Les études écologiques et la variation des taux d'incidence au niveau mondial suggèrent que les facteurs environnementaux, y compris le mode de vie, sont susceptibles d'être les principaux déterminants du risque de CCR (Grant WB 2013; Zhu J, Tan Z et al. 2017). Selon le rapport récemment mis à jour de WCRF / AICR, les boissons alcoolisées et la viande rouge et transformée ont été jugées comme des facteurs «convaincants» associés à l'augmentation du risque de CCR; tandis que les aliments contenant des fibres alimentaires ont été associés à un risque réduit de CCR (World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research 2017). En ce qui concerne les produits laitiers, une méta-analyse a rapporté une diminution de 17% le risque de CCR, quand la consommation des produits laitiers augmente en moyenne de 400 g / jour (Aune D, Lau R et al. 2012). Ils ont supposé que les produits laitiers protègent contre le risque de CCR en raison de leur teneur élevée en calcium, qui peut se lier aux acides biliaires secondaires pro-inflammatoires et aux acides gras ionisés et réduire la prolifération cellulaire et favoriser la différenciation cellulaire. Les produits laitiers ont des composants qui pourraient hypothétiquement augmenter ou réduire le risque de CCR.

Le Maroc est un pays en voie de développement, Le régime alimentaire des marocains est à priori méditerranéen, mais il est entrain d'évoluer rapidement vers un régime alimentaire occidentalisé (Belahsen R 2014). Cette transition alimentaire touche à la fois les zones urbaines et rurales et elle se caractérise par une consommation croissante de produits laitiers (103g/ personne/ jour) (Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation 2011). Dans les zones urbaines, la consommation de produits laitiers était trois fois supérieure à celle des régions rurales (145g/ personne/ jour dans les milieux urbains et 50g/ personne/ jour dans les milieux ruraux) (Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation 2011).

A notre connaissance, aucune étude n'a été faite pour étudier les associations entre la consommation de produits laitiers et le risque de CCR au Maroc. Par conséquent, la présente étude visait à étudier les associations entre les apports de lait, de yaourt, de fromage et de produits laitiers de préparation traditionnelle ainsi que les apports en calcium et le risque de CCR au Maroc.

## 2. Matériels et Méthodes

### a. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins, nationale, multicentrique, descriptive et analytique réalisée entre Septembre 2009 et Février 2017 dans les principaux CHUs suivants : Rabat, Casablanca, Fès, Marrakech et Oujda.

### b. Population d'étude

#### *Critères d'inclusion et d'exclusion*

**Pour les cas** : N'était recruté dans cette étude que les cas du cancer du colon et/ou du rectum ayant eu une confirmation anatomopathologique, avec absence d'autres types des cancers. Les cas pouvaient être recrutés après une intervention chirurgicale si le diagnostic s'est fait à l'occasion de cette intervention. En cas d'intervention chirurgicale, la date entre la confirmation histologique et l'intervention chirurgicale ne devait pas dépasser 3 mois. Les questions posées concernant ces informations étaient formulés ainsi :

Si cas	
Diagnostic de cancer colorectal confirmé par l'anatomopathologie	<input type="checkbox"/>
Type de cancer : <input type="checkbox"/> Côlon <input type="checkbox"/> Rectum <input type="checkbox"/> Colorectal	
Date : /././...../	
Stade : .....	
Absence d'autres types de cancers	<input type="checkbox"/>
Patient opéré : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Type d'intervention : .....	
Si oui, date de l'intervention chirurgicale : /././...../	

Le recueil de ces informations a été fait à partir des comptes-rendus anatomo-pathologiques. Ces comptes-rendus nous ont permis de connaître la localisation de la tumeur, la date de diagnostic, le type de la tumeur (adénocarcinome, carcinoïde, lymphomes, etc.) et le grade de différenciation.

Les autres critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

Les critères d'inclusion :

- Age : 18 ans et plus au moment du diagnostic.
- Sexe : Tout sexe confondu.

Les critères d'exclusion :

- Patients sous traitement palliatif.
- Patients grabataires ou confinés dans leurs lits ou chaises.
- Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie ou une hormonothérapie ou un autre traitement médical spécifique du cancer.
- Patients sous régime alimentaire quelque soit la maladie.
- Patients avec problème psychiatrique, avec un trouble cognitif ou trouble alimentaire.

**Pour les Témoins** : Ce sont des sujets qui n'avaient pas le CCR et qui étaient recrutés parmi les patients des services autres que les services d'oncologie tels que Pneumologie, Médecine interne, traumatologie, ophtalmologie, ORL, urgences ou parmi les visiteurs et ou accompagnateurs des autres patients

Ces témoins étaient appariés sur l'âge ( $\pm 1$  ou 5 ans), le sexe et sur le centre de l'étude.

Les critères d'exclusion pour les témoins étaient:

- La présence de CCR ou autre type de cancer.
- Les patients sous régime alimentaire quelque soit la maladie (diabète, hypertension et maladies cardiovasculaires).

### c. Recrutement

Les cas étaient recrutés dans le milieu hospitalier, plus précisément dans les centres d'oncologie et les services de gastro-entérologie des différents centres de l'étude.

Les témoins, quant eux, sont des personnes recrutées dans le même milieu hospitalier ou des visiteurs.

Nombre de sujets nécessaire

L'exposition étudiée est l'alimentation de type occidentale chez la population marocaine avec comme marqueur global la consommation de viandes rouges pendant au moins deux fois par semaine. D'après l'enquête nationale sur les facteurs de risques comportementaux du cancer au Maroc menée en 2008 par la fondation Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer 2008), la proportion des sujets exposés (consommant la viande rouge pendant au moins 2 fois par semaine) dans la population générale à priori en bonne santé était de  $p_0=62,7\%$ .

Pour un risque d'erreur de première espèce  $\alpha = 0,05$  et un risque  $\beta = 0,1$  (puissance à 90%) et pour détecter une différence minimale en termes de risque de 43% entre les sujets exposés et non exposés (Rapport du Fonds Mondial de Recherche Contre le Cancer (FMRC) en 2007

(World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research 2007)), la taille de l'échantillon est calculée à partir de la formule suivante propre aux études cas témoins appariées:

$$m = \left[ Z_{\alpha} / 2 + Z_{\beta} \sqrt{P(1-P)} \right]^2 / (P - 1/2)^2$$

- $m$  est le nombre de paires discordantes.
- $Z_{\alpha}$  est la valeur de  $Z$  correspondant à  $\alpha$  (risque de première espèce) pour une situation bilatérale ;  $\alpha$  choisi en fonction du degré de confiance  $(1-\alpha)$  désiré ; ici 95% ;
- $P = \psi / (1 + \psi) \approx R / (1 + R)$   
avec  $\psi$  est l'OR et  $R$  c'est le RR

Le nombre de paires nécessaires à l'étude était de 1496 et donc dans chacun des deux groupes 1496 et a été arrondi à 1500.

#### **d. Recueil de l'information**

Les données ont été recueillies auprès des sujets éligibles lors d'un interrogatoire en face à face par des enquêteurs qui ont été formés à cet effet dans chacun des centres inclus dans cette étude.

Le questionnaire est constitué de trois sections :

Section 1 portant sur les caractéristiques sociodémographiques des patients (âge, sexe, statut matrimonial, milieu de résidence, niveau d'étude, revenu du ménage).

Section 2 portant sur le comportement des patients (la consommation du tabac et d'alcool et l'activité physique).

Section 3 c'est la partie nutritionnelle, le questionnaire alimentaire a été inspiré du « Food Frequency Questionnaire (FFQ) » utilisé à l'échelle internationale et adapté et validé dans le contexte marocain (El Kinany K, Garcia-Larsen V et al. 2018).

Ces informations étaient centralisées et saisies au niveau du laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

#### **e. Variables à l'étude**

Les variables à l'étude ont été classées en deux groupes : variable d'intérêt principal (variable dépendante) et les variables explicatives (variables indépendantes).



### e.1. Variable d'intérêt principal (statut malade)

Le statut Cas/Témoin. Le cas est toute personne ayant un diagnostic confirmé de tumeur colique et/ou rectale et/ou colorectale. Le témoin est toute personne qui en est indemne.

### e.2. Variables explicatives

- Les variables sociodémographiques étaient : l'âge (à partir de 18 ans), le sexe (masculin et féminin), le milieu de résidence (urbain et rural), le statut matrimonial (célibataire, marié, divorcé, veuf), le niveau d'éducation (analphabète, primaire, secondaire, et supérieur), et le revenu mensuel (bas ( $\leq 2000$  DH), moyen ( $>2000-\leq 5000$  DH), et haut ( $>5000$ )).
- Les variables anthropométriques étaient : le poids du malade avant le début des symptômes, le poids actuel (au moment de l'inclusion à l'étude), et la taille. L'IMC a été calculé en divisant le poids sur la taille au carrée ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ).
- Les antécédents familiaux de CCR : une question claire a été posée sur l'existence des antécédents de la famille ayant le CCR et le degré de parenté.
- Le statut tabagique a été catégorisé en 3 classes: non fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs actuels.
- La consommation d'alcool a été considérée comme variable binaire (consommateur/non consommateur).
- L'activité physique : les questions relatives à cette section ont été posées selon le questionnaire mondial sur la pratique de l'activité physique (GPAG) élaboré par l'OMS. La dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en EM-m (équivalent métabolique pour une minute) a été attribuée selon les types d'intensité (forte, modérée, et faible) d'activité physique.
- Pour apprécier la consommation des produits laitiers, chaque participant devait choisir une fréquence parmi les 8 fréquences de consommation proposées dans le FFQ, allant de plusieurs fois par jour à rarement, de chacun des produits laitiers suivants : Lait, yaourt, fromage, Lben, Raib, Saykok et Jben.
- La consommation des fibres alimentaires : cette variable a été extraite à partir des apports déclarés (des légumes, des légumineuses, des fruits et des céréales) par les participants dans notre étude (cas/témoins).
- L'apport énergétique total (AET): cette variable a été calculée à partir de tous les apports nutritionnels déclarés des participants.

## f. Analyse statistique

La première étape de l'analyse statistique était la description de l'échantillon séparément pour les cas et les témoins, les variables qualitatives étaient représentées par des pourcentages (%) et les variables quantitatives par des moyennes et des écart-types ( $m \pm ET$ ).

Les comparaisons statistiques entre les cas et les témoins ont été effectuées pour toutes les variables qualitatives en utilisant le test  $\chi^2$  de McNemar. Pour la comparaison des variables quantitatives, nous avons utilisé le test-student des échantillons appariés.

Pour la description des produits laitiers, la première étape était la conversion des fréquences de consommation en nombre de jours par mois, après nous avons calculé la quantité de portions consommées en utilisant les tailles de portions standard qui ont été converties en grammes quotidiens selon les portions alimentaires marocaines (Neve J 2008). La dernière étape a été le calcul de la consommation journalière par la multiplication des fréquences mensuelles à des tailles de portions réparties sur 30 jours. Les quantités estimées en g/jour pour chaque participant ont été catégorisées en 2 classes par rapport à la médiane des témoins (population de référence) pour en faire 2 groupes (fort consommateur (consommation > médiane) et faible consommateur  $\leq$  médiane), puis par rapport au tertile des différents types de calcium (alimentaire, laitier et non-laitier) chez les témoins pour en faire 3 classes (consommation faible, moyenne et élevée). Le principe de la méthode de calcul utilisée était le même que celui cité dans la partie validation de questionnaire alimentaire.

Pour le calcium alimentaire c'est le calcium contenu dans tous les aliments composants le fréquentiel alimentaire marocain « FFQ ». Pour le calcium laitier c'est le calcium contenu dans les produits laitiers cités auparavant. Finalement le calcium non-laitier a été calculé par la soustraction de calcium alimentaire de calcium laitier.

La médiane de la consommation a été calculée pour les produits laitiers à préparation industrielle (somme de lait, yaourt et fromage), les produits laitiers à préparation traditionnelle (somme de Lben, Raib, Saykok et Jben), et les produits laitiers totaux (somme des produits laitiers à préparation industrielle et traditionnelle) au Maroc et puis dans les milieux urbains et ruraux. Les tertiles ont été calculés pour les différents types de calcium chez les cas ayant le cancer colique, rectal et colorectal et chez les témoins en prenant en considération le milieu d'habitation (urbain ou rural).

Pour la recherche des principaux facteurs de risque du CCR, le rapport de cotes ajusté (OR ajusté) du CCR a été calculé pour chaque produit laitier en tenant compte des facteurs de confusion pertinents (âge, résidence, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents

familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et transformée et AET) et en utilisant le modèle de régression logistique conditionnelle (Prentice R 1976). La catégorie la plus basse des apports laitiers et des apports en calcium a été utilisée comme classe de référence.

Le niveau de signification utilisé a été fixé à  $p < 0,05$  et les résultats ont été présentés avec l'IC à 95%. La saisie et l'analyse des données ont été effectuées par le logiciel SPSS 20.

#### **g. Aspects éthiques**

Ce projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, et a eu l'autorisation de la Commission Nationale de Contrôle de la Protection des Données à Caractère Personnel (CNDP).

Les participants ont été informés sur les objectifs de projet en leur donnant une fiche d'information bien détaillée avec des explications orales. Après avoir accepté de participer à l'étude, ils ont signé un consentement éclairé. Les données de l'étude sont tenues anonymes et la confidentialité a été respectée tout au long de l'étude.

### **3. Résultats et Discussions**

#### **a. Description de la population totale de l'étude cas-témoins**

Au total 1516 cas et 1516 témoins ont été recrutés. 56 dossiers ont été exclus : 10 dossiers ne respectaient pas les critères d'appariements, 16 dossiers avaient beaucoup de données nutritionnelles manquantes, 30 dossiers avaient des valeurs aberrantes. Pour traiter les valeurs aberrantes (Goldberg GR, Black AE et al. 1991; Black AE 2000), nous avons fait une comparaison des apports énergétiques déclarés par rapport aux besoins réels estimés en fonction de métabolisme de base (calculé à partir des équations de Harris et Benedict) et le niveau d'activité physique selon l'équation élaborée par FAO en 1985 (active =1,55; sédentaire=1,37). L'élimination des sujets a été faite quand l'estimation du rapport énergétique était trop faible (600 kcal) ou très élevée (7000 kcal) par rapport à leurs besoins.

Nous avons donc retenu 2906 participants (1453 cas et 1453 témoins). La plupart d'entre eux résidaient dans les zones urbaines (69,2% des cas vs 75,7% des témoins). Pour l'état matrimonial, le statut marié (e) était le plus fréquent chez les cas et les témoins (76,3% vs 77,0% respectivement), suivi du statut célibataire, veuf (ve) et finalement divorcé (e). En ce qui concerne le niveau d'éducation, la plupart des participants étaient analphabètes (63,2% des cas vs 50,2% des témoins). Pour le revenu mensuel, 82,6% des cas et 71,9% des témoins appartenaient à la classe pauvre avec un revenu mensuel inférieur à 2000 DH (Tableau 5).

Le tabagisme était plus fréquent chez les cas que chez les témoins (12,1% vs 6,2% respectivement,  $p=10^{-3}$ ). Pour l'activité physique, la majorité des cas et des témoins étaient modérément actifs (52,1% contre 58,4%,  $p=10^{-3}$ ). En ce qui concerne l'IMC, 15,8% des cas et 8,7% des témoins étaient en surpoids, avec  $p=10^{-3}$ .

Concernant la localisation du CCR, le cancer du côlon était le premier (50,2% des cas, N=729 patients) suivi du cancer rectal (49,8 % des cas, N=724 patients). Le pourcentage de femmes ayant un CCR (50,7%) était légèrement plus élevé que celui des hommes (49,3%).

Tableau 5: Caractéristiques générales de la population étudiée (N=2906).

		Cas		Témoins		p
		N	%	N	%	
<b>Centre</b>	Rabat	479	33,00	479	33,00	NS
	Casablanca	475	32,70	475	32,70	
	Oujda	249	17,13	249	17,13	
	Fès	224	15,40	224	15,40	
	Marrakech	26	01,77	26	01,77	
<b>Sexe</b>	Femmes	737	50,70	737	50,70	NS
	Hommes	716	49,30	716	49,30	
<b>Statut matrimonial</b>	Célibataire	136	9,40	141	9,7	NS
	Marié (e)	1109	76,3	1119	77,0	
	Divorcé (e)	46	3,2	56	3,9	
	Veuf (ve)	162	11,1	137	9,4	
<b>Résidence</b>	Urbain	1005	69,2	1100	75,7	10 <sup>-3</sup>
	Rural	448	30,8	353	24,3	
<b>Niveau d'éducation</b>	Analphabète	918	63,2	729	50,2	10 <sup>-3</sup>
	Primaire	274	18,9	272	18,7	
	Secondaire	175	12,0	267	18,4	
	Supérieur	86	5,9	185	12,7	
<b>Revenu mensuel (DH)</b>	<2000	1200	82,6	1044	71,9	10 <sup>-3</sup>
	2000 -5000	204	14,0	289	19,9	
	>5000	49	3,4	120	8,3	
<b>Statut tabagique</b>	Non fumeurs	1127	77,6	1217	83,8	10 <sup>-3</sup>
	Anciens fumeurs	150	10,3	146	10,0	
	Fumeurs actuels	176	12,1	90	6,2	
<b>Intensité d'activité physique</b>	Faible	369	25,4	204	14,0	10 <sup>-3</sup>
	Moyenne	757	52,1	848	58,4	
	Elevée	327	22,5	401	27,6	
<b>Antécédents familiaux de CCR</b>	Non	1373	94,5	1441	99,2	10 <sup>-3</sup>
	Oui	80	5,5	12	0,8	
<b>Consommation d'alcool</b>	Oui	35	2,4	25	1,7	NS
	Non	1418	97,6	1428	98,3	
<b>IMC</b>	Dénutris	25	1,7	39	2,7	10 <sup>-3</sup>
	Normal	563	38,7	662	45,6	
	Surpoids	635	43,7	625	43,0	
	Obésité	230	15,8	127	8,7	
		<b>Moyenne ± ET</b>		<b>Moyenne ± ET</b>		
<b>Age (ans)</b>		56,45 ± 13,95		55,50 ± 13,70		10 <sup>-3</sup>

NS : non-significatif.

Tableau 6 : Apports en énergie, fibre, calcium alimentaire, calcium laitier et calcium non-laitier des cas et des témoins (N=2906).

		Cas	Témoins	p
		Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
<b>AET</b>	(kcal)	3358,54±851,93	3375,43±868,51	NS
<b>Fibres</b>	(g/jour)	37,20±16,51	44,05±18,12	10 <sup>-3</sup>
<b>Calcium</b>	(mg/jour)	585,01±272,77	687,07±314,19	10 <sup>-3</sup>
<b>Calcium laitier</b>	(mg/jour)	275,79±220,78	326,10±230,21	10 <sup>-3</sup>
<b>Calcium non-laitier</b>	(mg/jour)	309,22±128,85	360,97±142,87	10 <sup>-3</sup>

NS : non-significatif.

#### b. Consommation laitière médiane des cas et des témoins

Le tableau 7 illustre la consommation médiane des produits laitiers de préparation industrielle, et ceux de préparation traditionnelle chez les cas et les témoins dans les milieux urbains et ruraux. La consommation médiane de produits laitiers totaux (à préparation industrielle et traditionnelle) était plus élevée chez les témoins que chez les cas et dans les milieux urbains que dans les milieux ruraux. Pour les produits laitiers à préparation industrielle, la médiane de la consommation laitière a été plus élevée chez les participants cas et témoins habitant dans les zones urbaines que chez ceux résidant dans les zones rurales. Pour les produits laitiers à préparation traditionnelle, la consommation médiane a été moyennement élevée chez les témoins habitant dans les milieux urbains et ruraux et chez les cas habitant dans les milieux ruraux. Concernant les produits laitiers à préparation industrielle, les résultats trouvés chez les participants ont été proches de ceux publiés par le ministère de la santé au Maroc en 2011 dans leur rapport « le profil nutritionnel du Maroc » (Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation 2011). Dans ce rapport, le ministère a rapporté une consommation moyenne journalière de lait et des produits laitiers de 103 g dans la population générale (Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation 2011); il a conclu que cette consommation journalière est en augmentation en milieu urbain (145 g), en comparaison avec le milieu rural (50 g) (Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation 2011). Pour les produits laitiers à préparation traditionnelle, on n'a pas trouvé des études ou des rapports qui donnent une estimation de la consommation de ces produits dans notre contexte marocain. La plupart des études publiées étaient sur les compositions physico-chimiques et bactériologiques de ces produits laitiers (Benkerroum N 2013).

Tableau 7 : Médiane de la consommation des produits laitiers chez les cas et les témoins dans la zone urbaine et rurale.

Produits laitiers	Cas (n=1453)		Témoins (n=1453)	
	Urbain (n=1005)	Rural (n=448)	Urbain (n=1100)	Rural (n=353)
<b>Lait (g/jour)</b>	146,67	80,00	200,00	146,67
<b>Yaourt (g/jour)</b>	14,67	0,00	44,00	7,33
<b>Fromage (g/jour)</b>	12,00	0,00	12,00	4,00
<b>Produits laitiers à préparation industrielle (g/jour)</b>	200,00	105,67	241,00	166,00
<b>Lben (g/jour)</b>	26,67	26,67	26,67	26,67
<b>Raib (g/jour)</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Saykok (g/jour)</b>	13,33	13,33	13,33	13,33
<b>Jben (g/jour)</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Produits laitiers à préparation traditionnelle (g/jour)</b>	28,67	40,00	41,83	53,34
<b>Produits laitiers totaux (g/jour)</b>	235,50	168,67	300,67	234,00

Tableau 8 : Présentation des médianes de la consommation des produits laitiers chez les patients ayant une tumeur colique et une tumeur rectale au Maroc.

Produits laitiers	Cancer du côlon (n=729)		Cancer du rectum (n=724)	
	Urbain (n=525)	Rural (n=204)	Urbain (n=480)	Rural (n=244)
<b>Lait (g/jour)</b>	146,67	80,00	160,00	80,00
<b>Yaourt (g/jour)</b>	14,67	0,00	14,67	0,00
<b>Fromage (g/jour)</b>	12,00	2,00	12,00	0,00
<b>Produits laitiers à préparation industrielle (g/jour)</b>	187,67	100,00	201,83	113,33
<b>Lben (g/jour)</b>	26,67	26,67	26,67	26,67
<b>Raib (g/jour)</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Saykok (g/jour)</b>	13,33	13,33	13,33	13,33
<b>Jben (g/jour)</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Produits laitiers à préparation traditionnelle (g/jour)</b>	28,67	40,00	28,66	40,00
<b>La consommation laitière totale (g/jour)</b>	230,67	155,33	244,80	175,33

La consommation des produits laitiers totaux était légèrement supérieure chez les patients ayant le cancer rectal que chez les patients atteints du cancer colique. La consommation des produits laitiers à préparation traditionnelle demeurait faible dans les zones urbaines chez les patients ayant les tumeurs coliques et rectales (tableau 8).

Tableau 9 : Description des apports en calcium alimentaire, calcium laitier et non laitier chez les cas et les témoins par rapport aux tertiles.

Produits laitiers	Cas (n=1453)		Témoins (n=1453)	
	Urbain (n=1005)	Rural (n=448)	Urbain (n=1100)	Rural (n=353)
<b>Calcium alimentaire (mg/jour)</b>	<457,55 [457,55-667,53[ ≥667,53	<401,06 [401,06-577,12[ ≥577,12	<532,71 [532,71-763,94[ ≥763,94	<446,85 [446,85-676,33[ ≥676,33
<b>Calcium laitier (mg/jour)</b>	<158,12 [158,12-338,57[ ≥338,57	<119,60 [119,60-269,11[ ≥269,11	<219,67 [219,67-379,73[ ≥379,73	<167,06 [167,06-330,27[ ≥330,27
<b>Calcium non-laitier (mg/jour)</b>	<260,59 [260,59-339,21[ ≥339,21	<235,08 [235,08-318,40[ ≥318,40	<293,63 [293,63-417,84[ ≥417,84	<248,34 [248,34-342,65[ ≥342,65

Les apports en calcium alimentaire, calcium laitier et calcium non laitier étaient plus élevés chez les témoins habitant dans les zones urbaines et rurales que chez les cas.

Tableau 10 : Description des apports en calcium alimentaire, calcium laitier et non laitier chez les patients ayant le cancer colique et rectal par rapport aux tertiles.

Produits laitiers	Cancer du côlon (n=729)		Cancer du rectum (n=724)	
	Urbain (n=525)	Rural (n=204)	Urbain (n=480)	Rural (n=244)
<b>Calcium alimentaire (mg/jour)</b>	<456,07 [456,07-675,91[ ≥675,91	<405,50 [405,50-562,55[ ≥562,55	<458,22 [458,22-654,35[ ≥654,35	<395,69 [395,69-593,41[ ≥593,41
<b>Calcium laitier (mg/jour)</b>	<157,48 [157,48-333,88[ ≥333,88	<112,25 [112,25-248,81[ ≥248,81	<158,14 [158,14-344,54[ ≥344,54	<124,89 [124,89-282,09[ ≥282,09
<b>Calcium non-laitier (mg/jour)</b>	<260,65 [260,65-345,06[ ≥345,06	<232,77 [232,77-314,33[ ≥314,33	<260,45 [260,45-331,22[ ≥331,22	<240,93 [240,93-321,06[ ≥321,06

Les apports en calcium alimentaire, laitier et non-laitier ont été presque les mêmes chez les patients ayant les tumeurs coliques et rectales, ces apports ont été plus élevés chez les patients habitant dans des zones urbaines.



### c. Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal au Maroc

Le tableau 11 présente les OR bruts et ajustés ( $OR_b$  et  $OR_a$ ) et leurs IC à 95% pour l'association des produits laitiers à préparation industrielle et traditionnelle aux risques des cancers du côlon et du rectum.

#### **Produits laitiers à préparation industrielle**

Pour le lait, la consommation de lait était inversement associée au risque du côlon et du rectum même après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels,  $OR_a = 0,68$ ; 95% (0,48-0,97) et  $OR_a = 0,69$ ; 95% (0,48-0,98) respectivement. Ces résultats étaient semblables à ceux rapportés dans des études cohortes et des revues systématiques (Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004; Aune D, Lau R et al. 2012), avec des niveaux d'évidence élevée. Cet effet protecteur de lait peut être expliqué par sa richesse en calcium ; qu'est connu par ces effets inhibiteurs contre la cancérogenèse.

Pour le yaourt, les résultats des  $OR_b$  montraient que sa consommation était inversement associée au risque des cancers du côlon et du rectum. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'association inverse était limitée aux cancers coliques  $OR_a = 0,57$ , 95% (0,40-0,82) et a disparu pour les cancers du rectum  $OR_a = 0,74$ , 95% (0,52-1,03). L'étude EPIC a rapporté un risque réduit de CCR à 35% pour les consommateurs réguliers de yaourt (Pala V, Sieri S et al. 2011). Certaines données suggèrent que les bactéries lactiques contenues dans les produits laitiers fermentés comme le yaourt pourraient protéger contre le CCR (Newmark HL, Wargovich MJ et al. 1984; Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004; Can G, Topuz E et al. 2009; Aune D, Lau R et al. 2012).

La consommation de fromage était inversement associée au risque du cancer colique et rectal  $OR_b = 0,71$ , 95% (0,57-0,89) et  $OR_b = 0,58$ , 95% (0,46-0,74) respectivement. Dans l'analyse multivariée, l'association inverse restait significative pour le cancer du côlon  $OR_a = 0,68$ , 95% (0,51-0,91). Pour le cancer rectal, aucune association n'a pu être trouvée après ajustement sur les facteurs de confusion  $OR_a = 0,80$ , 95% (0,58-1,08). Ces résultats suggèrent que la teneur en matières grasses des fromages n'a aucun rôle sur la cancérogenèse colorectale, cependant il améliore la protection contre le CCR. Des études publiées ont rapporté un effet protecteur limité de la consommation de fromage (Norat T and Riboli E 2003; Aune D, Lau R et al. 2012) alors que d'autres études ont conclu qu'il n'y a pas d'association entre la consommation de fromage et le risque de cancer du côlon et du rectum (Murphy N, Norat T et al. 2013).

## **Produits laitiers à préparation traditionnelle**

L'apport de Lben était inversement associé au risque de CCR, cette association a été observée dans tous les endroits de l'intestin (cancer du côlon et du rectum). Cette forte inverse association restait pour les cancers coliques et colorectaux après les ajustements sur les facteurs de confusion. Pour le cancer rectal, pas d'association significative observée.

Raib (yaourt traditionnel) : La consommation de Raib était inversement associée au risque de cancer colorectal, colique et rectal. Après ajustement sur les facteurs de confusion, cette association a disparu pour le cancer du côlon.

Saykok : La consommation de Saykok était inversement associée aux cancers colorectaux, coliques et rectaux, avant et après l'ajustement sur les facteurs de confusion. Les associations étaient plus fortes dans le modèle multivarié.

Jben : Une association inverse significative a été observée pour les cancers coliques, rectaux et colorectaux. Cette association a été atténuée après ajustement sur les facteurs de confusion, mais elle est restée statistiquement significative dans tous les sites intestinaux.

Les produits laitiers à préparation traditionnelle comme Lben, Raib et Jben sont obtenus à partir de lait cru, bouilli et chauffé. Par conséquent, ces technologies de production laitière sont basées sur la fermentation avec les bactéries lactiques afin d'établir une barrière empêchant le développement de pathogènes (Benkerroum N 2013). Une conclusion importante de ce travail est la diminution du risque de CCR avec une consommation élevée ou moyenne de ces produits laitiers à préparation traditionnelle. Dans des travaux récents, il a été rapporté que les bactéries lactiques avec des propriétés anti-inflammatoires documentées protègent les souris contre le risque de CCR (Masson PL, Heremans JF et al. 1969; Narisawa T, Reddy BS et al. 1978; Newmark HL, Wargovich MJ et al. 1984; Newmark HL, Yang K et al. 2009). À notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur la relation entre la consommation des produits laitiers à préparation traditionnelle et le risque de CCR dans la région nord africaine. Des études saoudiennes et jordaniennes avec des petits échantillons ont examiné l'association entre quelques produits traditionnels tels que Laban et Labanah, et ils ont conclu que la consommation de ces produits traditionnels est un facteur de risque de CCR (Nashar RM and Almurshed KS 2008; Tayyem RF, Bawadi HA et al. 2016).

Saykok était un facteur protecteur contre le cancer du côlon et du rectum, la synergie entre les deux composants principaux de Saykok: la semoule et le Lben peuvent expliquer ce résultat. La semoule est riche en hydrates de carbone, en protéines et en folates qui participent à la synthèse des composants structuraux de l'ADN et de l'ARN et contribuent généralement à la synthèse, la

réparation et la régulation de l'expression de l'ADN (Crider KS, Yang TP et al. 2012; Balk EM, Adam GP et al. 2017).

### **Produits laitiers totaux**

Les produits laitiers totaux étaient inversement liés au risque de CCR dans le modèle de base. Après l'analyse multivariée, une association inverse significative d'amplitude similaire pour les cancers colorectaux, du côlon et du rectum a été trouvée. Plusieurs données scientifiques fiables suggèrent que la consommation des produits laitiers pourrait avoir un rôle protecteur significatif dans la réduction du risque de CCR, cet effet positif est *dû* à leurs composantes bénéfiques tels que la vitamine D, le calcium, l'acide butyrique, les probiotiques et les acides linoléiques conjugués (ALC) (Narisawa T, Reddy BS et al. 1978; Lamprecht SA and Lipkin M 2001; Norat T and Riboli E 2003; Topuz E, Derin D et al. 2008; Aune D, Lau R et al. 2011; Lampe JW 2011; Pala V, Sieri S et al. 2011; Aune D, Lau R et al. 2012; Murphy N, Norat T et al. 2013).

Tableau 11 : ORs bruts et ajustés de la consommation de produits laitiers chez les cas de CCR et les témoins

	Cancer colique (N=729)		Cancer rectal (N=724)		CCR (N=1453)	
	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]
Produits laitiers à préparation industrielle						
<b>Lait</b>	0,53 [0,40-0,71]	0,68 [0,48-0,97]	0,59 [0,45-0,78]	0,69 [0,48-0,98]	0,56 [0,46-0,69]	0,71 [0,55-0,91]
<b>Yaourt</b>	0,42 [0,32-0,55]	0,57 [0,40-0,82]	0,47 [0,36-0,61]	0,74 [0,52-1,03]	0,44 [0,36-0,54]	0,66 [0,52-0,85]
<b>Fromage</b>	0,71 [0,57-0,89]	0,68 [0,51-0,91]	0,58 [0,46-0,74]	0,80 [0,58-1,08]	0,65 [0,55-0,76]	0,75 [0,61-0,93]
<b>Produits laitiers à préparation industrielle</b>	0,53 [0,43-0,65]	0,60 [0,44-0,80]	0,59 [0,48-0,73]	0,66 [0,49-0,89]	0,56 [0,48-0,65]	0,64 [0,52-0,79]
Produits laitiers à préparation traditionnelle						
<b>Lben</b>	0,60 [0,44-0,82]	0,64 [0,43-0,96]	0,74 [0,54-0,99]	0,83 [0,57-1,21]	0,66 [0,53-0,83]	0,75 [0,57-0,98]
<b>Raib</b>	0,75 [0,59-0,95]	0,78 [0,57-1,05]	0,61 [0,48-0,78]	0,66 [0,48-0,91]	0,68 [0,57-0,81]	0,72 [0,58-0,90]
<b>Saykok</b>	0,67 [0,54-0,84]	0,70 [0,53-0,93]	0,66 [0,52-0,82]	0,59 [0,45-0,78]	0,67 [0,57-0,78]	0,64 [0,52-0,77]
<b>Jben</b>	0,44 [0,33-0,59]	0,46 [0,32-0,66]	0,50 [0,38-0,67]	0,57 [0,39-0,81]	0,47 [0,39-0,58]	0,52 [0,40-0,67]
<b>Produits laitiers à préparation traditionnelle</b>	0,68 [0,55-0,84]	0,63 [0,46-0,85]	0,63 [0,51-0,77]	0,55 [0,41-0,75]	0,65 [0,56-0,76]	0,60 [0,49-0,74]
<b>Produits laitiers totaux</b>	0,57 [0,45-0,71]	0,71 [0,53-0,95]	0,54 [0,43-0,67]	0,63 [0,47-0,84]	0,55 [0,47-0,65]	0,67 [0,54-0,82]

\*Classe de référence c'est la classe  $\leq$  à la médiane de la consommation.

\*Ajusté sur âge, résidence, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

#### d. Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal

Le tableau 12 montre les ORs bruts et ajustés et les IC à 95% pour les sous-types de CCR et leurs associations avec les apports totaux de calcium. Le tertile le plus élevé du calcium alimentaire a montré un risque significativement réduit de cancers coliques, rectaux et colorectaux par rapport à l'apport le plus bas (classe de référence). L'apport en calcium laitier était inversement associé au risque du cancer dans tous les endroits du colorectum. Ainsi, lorsque la consommation de calcium laitier a atteint 205,5 mg / jour, le risque global de CCR et leurs différents sous-sites a diminué de manière significative. Pour le calcium non laitier, l'association inverse n'a été observée que pour le cancer rectal lorsque la consommation quotidienne était égale ou supérieure à 392,72 mg. Plusieurs études cohortes ont observé des associations inverses entre les sous-sites de CCR et l'apport alimentaire en calcium (Cho E,

Smith-Warner SA et al. 2004; Larsson SC, Bergkvist L et al. 2005; Murphy N, Norat T et al. 2013). Les associations inverses les plus significatives sont accordées au calcium laitier bien que le calcium non laitier a une association limitée au risque de CCR (Cho E, Smith-Warner SA et al. 2004; Murphy N, Norat T et al. 2013).

Tableau 12 : ORs bruts et ajustés de la consommation des différents types de calcium chez les cas et les témoins.

		Cancer colique		Cancer rectal		Cancer colorectal	
		OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>
		[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]
<b>Calcium alimentaire [mg/jour]</b>							
T1	<516,81	1	1	1	1	1	1
T2	[516,81-744,60[	0,64 [0,49-0,84]	0,69 [0,50-0,96]	0,54 [0,41-0,71]	0,62 [0,44-0,86]	0,48 [0,23-1,00]	0,68 [0,53-0,85]
T3	≥744,60	0,48 [0,36-0,63]	0,66 [0,51-0,87]	0,31 [0,23-0,43]	0,51 [0,33-0,78]	0,40 [0,16-0,98]	0,66 [0,49-0,88]
<b>Calcium laitier [mg/jour]</b>							
T1	<205,50	1	1	1	1	1	1
T2	[205,50-369,72[	0,64 [0,49-0,84]	0,66 [0,47-0,89]	0,56 [0,43-0,73]	0,64 [0,46-0,88]	0,69 [0,33-1,45]	0,69 [0,55-0,86]
T3	≥369,72	0,57 [0,44-0,75]	0,65 [0,47-0,91]	0,46 [0,35-0,61]	0,56 [0,39-0,81]	0,39 [0,16-0,95]	0,65 [0,51-0,83]
<b>Calcium non-laitier [mg/jour]</b>							
T1	<283,50	1	1	1	1	1	1
T2	[283,50-392,73[	0,71 [0,55-0,93]	0,90 [0,62-1,29]	0,67 [0,51-0,88]	0,87 [0,60-1,27]	0,69 [0,57-0,83]	0,88 [0,67-1,13]
T3	≥392,73	0,35 [0,26-0,49]	0,92 [0,51-1,66]	0,22 [0,15-0,31]	0,41 [0,22-0,75]	0,28 [0,22-0,36]	0,64 [0,42-1,00]

\* la classe de référence c'est le premier tertile

\*Ajusté sur âge, résidence, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

#### e. Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines

##### Produits laitiers à préparation industrielle

Pour le lait, la consommation de lait était inversement associée au risque du côlon et de CCR dans le milieu urbain avec OR<sub>b</sub> = 0,69; 95% (0,53-0,90) et OR<sub>b</sub> = 0,76; 95% (0,63-0,91) respectivement. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, aucune association n'a pu être trouvée entre la consommation de lait et le risque du côlon et de CCR.

Pour le yaourt, les résultats des OR<sub>b</sub> montraient que sa consommation était inversement associée au risque des cancers du côlon, du rectum et de CCR dans le milieu urbain. Après

ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'association inverse était limitée aux cancers coliques et CCRs.

La consommation de fromage était inversement associée au risque du cancer colique, rectal et colorectal  $OR_b = 0,69$ , 95% (0,54-0,89) ;  $OR_b = 0,66$ , 95% (0,51-0,85) et  $OR_b = 0,68$ , 95% (0,57-0,81) respectivement. Dans l'analyse multivariée, l'association inverse restait significative pour le cancer du côlon  $OR_a = 0,67$ , 95% (0,45-0,99). Pour le cancer rectal et le CCR, aucune association n'a pu être trouvée après l'ajustement sur les facteurs de confusion.

La somme de ces produits laitiers à préparation industrielle a été associée inversement au risque de cancer du côlon et le CCR.

### **Produits laitiers à préparation traditionnelle**

L'apport de Lben était inversement associé au risque du cancer colique, rectal et colorectal. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion, aucune association significative n'a été observée entre la consommation de Lben et les différents sous-sites de CCRs.

Raib (yaourt traditionnel) : La consommation de Raib était inversement associée au risque de cancer colorectal et rectal. Après ajustement sur les facteurs de confusion, cette association a disparu pour les différents sous-sites de CCRs.

Saykok : La consommation de Saykok était inversement associée aux cancers colorectaux, coliques et rectaux, avant et après l'ajustement sur les facteurs de confusion. Les associations étaient plus fortes dans le modèle multivarié.

Jben : Une association inverse significative a été observée pour les cancers coliques, rectaux et colorectaux. Cette association restait significative dans tous les sites intestinaux, après l'ajustement sur les facteurs de confusion.

La somme de ces produits laitiers à préparation traditionnelle été associée inversement au risque de cancer du côlon et le CCR dans le milieu urbain.

Les produits laitiers totaux étaient inversement liés au risque de CCR et leurs sous-types dans la zone urbaine. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion pertinents, une association inverse significative a été trouvée pour les cancers colorectaux et coliques. Pour le cancer rectal, aucune association n'a été observée.

Tableau 13 : Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.

	Cancer colique (N=525)		Cancer rectal (N=480)		CCR (N=1005)	
	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]
<b>Produits laitiers à préparation industrielle</b>						
Lait	0,69 [0,53-0,90]	0,67 [0,42-1,09]	0,84 [0,64-1,09]	0,95 [0,58-1,57]	0,76 [0,63-0,91]	0,83 [0,60-1,15]
Yaourt	0,45 [0,34-0,60]	0,44 [0,27-0,71]	0,51 [0,38-0,68]	0,86 [0,54-1,38]	0,48 [0,39-0,59]	0,65 [0,47-0,90]
Fromage	0,69 [0,54-0,89]	0,67 [0,45-0,99]	0,66 [0,51-0,85]	0,94 [0,61-1,43]	0,68 [0,57-0,81]	0,80 [0,61-1,06]
Produits laitiers à préparation industrielle	0,54 [0,42-0,68]	0,45 [0,30-0,67]	0,65 [0,51-0,84]	0,76 [0,50-1,15]	0,59 [0,50-0,70]	0,61 [0,47-0,81]
<b>Produits laitiers à préparation traditionnelle</b>						
Lben	0,51 [0,35-0,73]	0,55 [0,30-1,02]	0,67 [0,46-0,97]	0,86 [0,45-1,63]	0,58 [0,45-0,75]	0,68 [0,45-1,05]
Raib	0,79 [0,62-1,02]	0,80 [0,52-1,23]	0,75 [0,57-0,98]	0,79 [0,49-1,29]	0,77 [0,64-0,93]	0,79 [0,58-1,08]
Saykok	0,67 [0,53-0,86]	0,54 [0,36-0,80]	0,68 [0,53-0,87]	0,53 [0,35-0,81]	0,68 [0,57-0,80]	0,54 [0,41-0,72]
Jben	0,51 [0,39-0,68]	0,41 [0,25-0,67]	0,56 [0,42-0,74]	0,41 [0,24-0,68]	0,53 [0,44-0,65]	0,43 [0,30-0,60]
Produits laitiers à préparation traditionnelle	0,65 [0,51-0,84]	0,57 [0,37-0,87]	0,59 [0,46-0,76]	0,68 [0,43-1,08]	0,62 [0,52-0,74]	0,62 [0,46-0,83]
Produits laitiers totaux	0,61 [0,47-0,77]	0,55 [0,36-0,82]	0,62 [0,49-0,80]	0,81 [0,53-1,25]	0,61 [0,52-0,73]	0,67 [0,50-0,88]

\*Classe de référence c'est la classe  $\leq$  à la médiane de la consommation.

\*Ajusté sur âge, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

#### f. Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines

Le tableau 14 montre les ORs bruts et ajustés et les IC à 95% pour les sous-types de CCR et leurs associations avec les apports totaux de calcium dans le milieu urbain. Le tertile le plus élevé du calcium alimentaire, calcium laitier et calcium non-laitier était inversement associé aux différents types de CCRs. Après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents, aucune association n'a été observée entre les apports les plus élevés des différents types du calcium et les sous-sites de CCRs.

Tableau 14 : Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones urbaines.

		<b>Cancer colique</b>		<b>Cancer rectal</b>		<b>Cancer colorectal</b>	
		OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>
		[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]
<b>Calcium alimentaire [mg/jour]</b>							
T1	<516,81	1	1	1	1	1	1
T2	[516,81-744,60[	0,58 [0,41-0,82]	0,58 [0,37-0,91]	0,63 [0,43-0,93]	0,95 [0,56-1,60]	0,60 [0,46-0,77]	0,76 [0,55-1,05]
T3	≥744,60	0,51 [0,36-0,73]	0,84 [0,48-1,74]	0,46 [0,31-0,68]	0,91 [0,48-1,72]	0,49 [0,37-0,63]	0,92 [0,61-1,37]
<b>Calcium laitier [mg/jour]</b>							
T1	<205,50	1	1	1	1	1	1
T2	[205,50-369,72[	0,57 [0,40-0,82]	0,49 [0,31-0,78]	0,77 [0,53-1,11]	0,96 [0,58-1,59]	0,66 [0,51-0,85]	0,72 [0,52-0,99]
T3	≥369,72	0,58 [0,41-0,83]	0,68 [0,42-1,11]	0,59 [0,41-0,86]	0,74 [0,43-1,26]	0,58 [0,45-0,75]	0,72 [0,51-1,01]
<b>Calcium non-laitier [mg/jour]</b>							
T1	<283,50	1	1	1	1	1	1
T2	[283,50-392,73[	0,66 [0,46-0,95]	0,89 [0,52-1,50]	0,62 [0,42-0,92]	0,73 [0,40-1,31]	0,64 [0,49-0,84]	0,83 [0,57-1,21]
T3	≥392,73	0,33 [0,22-0,51]	0,96 [0,41-2,22]	0,23 [0,14-0,37]	0,37 [0,14-0,98]	0,28 [0,20-0,39]	0,67 [0,36-1,25]

\* la classe de référence c'est le premier tertile

\*Ajusté sur âge, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

### g. Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales

#### Produits laitiers à préparation industrielle

Pour le lait, sa consommation était inversement associée au risque du côlon, du rectum et de CCR dans le milieu rural avec OR<sub>b</sub> = 0,46; 95% (0,25-0,84) ; OR<sub>b</sub> = 0,41; 95% (0,24-0,70) et OR<sub>b</sub> = 0,44; 95% (0,29-0,65) respectivement. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'association inverse a été observée seulement pour la consommation de lait et le risque de CCR avec OR<sub>a</sub> = 0,24; 95% (0,08-0,75).

Pour le yaourt, sa consommation était inversement associée au risque des cancers du côlon, du rectum et de CCR dans le milieu rural. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'association inverse était limitée aux CCRs avec OR<sub>a</sub> = 0,35; 95% (0,13-0,94).

Aucune association n'a pu être trouvée entre la consommation de fromage et le risque de CCR et leurs sous-types avant et après l'ajustement sur les facteurs de confusion dans le milieu rural.

La somme de ces produits laitiers à préparation industrielle a été associée inversement au risque de CCR.



### **Produits laitiers à préparation traditionnelle**

Dans le milieu rural, aucune association significative n'a été observée entre la consommation de Lben et les différents sous-sites de CCRs avant et après l'ajustement sur les facteurs de confusion.

Raib (yaourt préparé traditionnellement) : La consommation de Raib était inversement associée au risque de cancer colorectal et rectal. Après ajustement sur les facteurs de confusion, une inverse association a été observée pour les différents sous-sites de CCRs.

Saykok : La consommation de Saykok était inversement associée aux cancers colorectaux, et rectaux. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion, aucune association n'a été observée entre Saykok et le risque de CCRs dans le milieu rural.

Jben : aucune association significative n'a été observée pour les sous-types de CCR avant et après l'ajustement sur les facteurs de confusion, excepté pour le cancer colique après l'ajustement  $OR_a = 0,46$ ; 95% (0,32-0,66).

La somme de ces produits laitiers à préparation traditionnelle n'était pas associée au risque de cancer du côlon, du rectum et de CCR.

Les produits laitiers totaux étaient inversement liés au risque de cancer du rectum et de CCR dans la zone rurale. Après l'ajustement sur les facteurs de confusion pertinents, une association inverse significative a été trouvée pour les cancers colorectaux et coliques. Pour le cancer rectal, aucune association n'a été observée.

Tableau 15 : Consommation des produits laitiers et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales

	Cancer colique (N=204)		Cancer rectal (N=244)		CCR (N=448)	
	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]	OR <sub>B</sub> [IC à 95%]	OR <sub>A</sub> [IC à 95%]
Produits laitiers à préparation industrielle						
<b>Lait</b>	0,46 [0,25-0,84]	0,28 [0,02-3,21]	0,41 [0,24-0,70]	0,24 [0,04-1,26]	0,44 [0,29-0,65]	0,24 [0,08-0,75]
<b>Yaourt</b>	0,47 [0,24-0,89]	0,11 [0,01-1,10]	0,46 [0,26-0,81]	0,23 [0,05-1,04]	0,47 [0,31-0,72]	0,35 [0,13-0,94]
<b>Fromage</b>	0,96 [0,60-1,53]	1,45 [0,44-4,82]	0,67 [0,41-1,08]	0,43 [0,14-1,28]	0,80 [0,57-1,11]	0,70 [0,34-1,43]
<b>Produits laitiers à préparation industrielle</b>	0,53 [0,33-0,85]	0,19 [0,02-1,35]	0,57 [0,37-0,87]	0,41 [0,11-1,53]	0,55 [0,40-0,76]	0,40 [0,17-0,92]
Produits laitiers à préparation traditionnelle						
<b>Lben</b>	0,98 [0,58-1,65]	0,73 [0,13-4,07]	0,75 [0,48-1,19]	0,76 [0,25-2,29]	0,86 [0,61-1,21]	0,79 [0,35-1,75]
<b>Raib</b>	0,75 [0,49-1,16]	0,23 [0,05-0,88]	0,47 [0,31-0,71]	0,07 [0,01-0,46]	0,59 [0,44-0,79]	0,26 [0,11-0,57]
<b>Saykok</b>	0,81 [0,53-1,22]	0,29 [0,07-1,22]	0,65 [0,43-0,97]	0,50 [0,19-1,28]	0,73 [0,54-0,97]	0,55 [0,29-1,06]
<b>Jben</b>	0,65 [0,40-1,08]	0,46 [0,32-0,66]	0,75 [0,48-1,17]	0,67 [0,18-2,45]	0,72 [0,52-1,00]	0,60 [0,24-1,50]
<b>Produits laitiers à préparation traditionnelle</b>	0,75 [0,50-1,12]	0,48 [0,14-1,61]	0,64 [0,43-0,94]	0,57 [0,21-1,49]	0,69 [0,52-0,92]	0,62 [0,33-1,15]
<b>Produits laitiers totaux</b>	0,64 [0,40-1,00]	0,12 [0,01-0,94]	0,55 [0,36-0,82]	0,45 [0,14-1,41]	0,59 [0,44-0,80]	0,41 [0,18-0,92]

\*Classe de référence c'est la classe  $\leq$  à la médiane de la consommation.

\*Ajusté sur âge, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

#### h. Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales

Le tableau 16 montre les ORs bruts et ajustés et les IC à 95% pour les sous-types de CCR et leurs associations avec les apports totaux de calcium dans le milieu rural. Le tertile le plus élevé du calcium alimentaire, calcium laitier et calcium non-laitier était inversement associé aux cancers coliques et CCRs. Après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents, cette association inverse restait significative pour le risque de CCRs et les apports les plus élevés de calcium alimentaire et le calcium laitier.

Tableau 16 : Apports en calcium et risque de cancer colique, rectal et colorectal dans les zones rurales.

		<b>Cancer colique</b>		<b>Cancer rectal</b>		<b>Cancer colorectal</b>	
		OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>	OR <sub>b</sub>	OR <sub>a</sub>
		[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]	[IC à 95%]
<b>Calcium alimentaire [mg/jour]</b>							
T1	<516,81	1	1	1	1	1	1
T2	[516,81- 744,60[	0,53 [0,22-1,23]	0,14 [0,02-1,07]	0,55 [0,27-1,11]	0,33 [0,11-0,98]	0,54 [0,31-0,93]	0,38 [0,18-0,80]
T3	≥744,60	0,24 [0,06-0,92]	0,02 [0,00-0,40]	0,27 [0,08-0,85]	0,41 [0,07-2,46]	0,25 [0,11-0,61]	0,19 [0,05-0,71]
<b>Calcium laitier [mg/jour]</b>							
T1	<205,50	1	1	1	1	1	1
T2	[205,50- 369,72[	1,05 [0,46-2,41]	3,53 [0,57-21,92]	0,32 [0,13-0,78]	0,35 [0,10-1,22]	0,58 [0,32-1,04]	0,74 [0,34-1,61]
T3	≥369,72	0,43 [0,16-1,16]	0,14 [0,02-1,24]	0,51 [0,20-1,28]	0,35 [0,08-1,45]	0,49 [0,25-0,95]	0,41 [0,17-0,98]
<b>Calcium non-laitier [mg/jour]</b>							
T1	<283,50	1	1	1	1	1	1
T2	[283,50- 392,73[	1,07 [0,51-2,26]	2,98 [0,59-14,9]	0,77 [0,33-1,75]	0,90 [0,11-6,78]	0,94 [0,54-1,63]	1,35 [0,54-3,38]
T3	≥392,73	0,52 [0,14-1,82]	1,85 [0,10-37,2]	0,13 [0,03-0,54]	0,00 [0,00-19,9]	0,26 [0,10-0,63]	0,23 [0,04-1,29]

\* la classe de référence c'est le premier tertile

\*Ajusté sur âge, niveau d'éducation, revenu mensuel, antécédents familiaux de CCR, intensité d'activité physique, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, apport en fibres, apport en viande rouge et viande transformée et AET.

## VIII. Conclusions générales

L'objectif principal de ce travail était d'étudier la relation entre la consommation de produits laitiers à préparation industrielle et traditionnelle notamment Lben, Jben, Raib et Saykok et le risque de CCR dans notre contexte marocain.

Dans un premier temps, une recherche bibliographique a permis de faire l'état des lieux de cette association et de décrire l'association entre la consommation des différents types des produits laitiers et le risque de CCR dans la région MENA, en prenant en compte les produits laitiers consommés communément dans cette région et ceux spécifiques à chaque pays. Cette étape a montré que les résultats des études conduites dans cette région étaient incohérents, controversés et la plupart de ces études comportaient plusieurs limites.

Nous avons eu besoin d'utiliser un outil de collecte des données nutritionnelles validé pour avoir des résultats fiables. La deuxième étape de ce travail doctoral était la validation et la reproductibilité de l'outil de recueil des données (FFQ). D'un point de vue méthodologique, l'adaptation et la validation du questionnaire alimentaire a permis d'obtenir un outil simple et facile qui sert à décrire les spécificités alimentaires marocaines. Ce questionnaire a fait preuve d'une validité et d'une reproductibilité correctes pour la plupart des nutriments considérés: notamment leurs apports en glucides, protéines, lipides, acides gras mono-insaturés, acides gras poly-insaturés, acides gras saturés, calcium, magnésium, vitamine A, vitamine C et vitamine E.

La troisième étape a été consacrée à l'étude des facteurs de risque et des facteurs protecteurs associés à la consommation des produits laitiers et la survenue du CCR au Maroc. Elle avait pour objectif d'étudier les associations entre les apports de lait, de yaourt, de fromage et des produits laitiers à préparation traditionnelle comme Lben, Raib, Jben et Saykok, ainsi que les différents types de calcium (alimentaire, laitier, et non-laitier) et le risque de CCR. Les principaux résultats de cette partie étaient : dans l'ensemble, des consommations élevées de différents produits laitiers y compris les produits laitiers à préparation traditionnelle qui ont été étudiés pour la première fois dans le cadre de cette thèse, étaient associées à une diminution du risque de CCR, aussi le calcium alimentaire et le calcium laitier ont été inversement associés au risque de CCR. Ces résultats trouvés sont en concordance avec ceux publiés au niveau international.

Certaines limites potentielles de cette étude doivent être soulignées.

- Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective qui peut être affectée par un biais de mémoire. Cependant, le questionnaire a été administré par des enquêteurs formés à cet effet qui ont encouragé les participants à donner des réponses plus précises.
- Deuxièmement, le FFQ fait référence au régime alimentaire habituel et non pas le régime alimentaire journalier donc les estimations nutritionnelles peuvent être affectées par les changements saisonniers. Nous avons essayé de pallier à cette limite de deux manières :
  - o en précisant au participant que les données recueillies excluent certaines périodes telles que le mois de Ramadan.
  - o En rajoutant certains aliments dont la consommation est saisonnière et en rappelant le participant au moment de l'administration du questionnaire qu'il doit répondre à ces questions spécifiques en se référant à sa consommation habituelle lors de ces saisons.
- La conversion des apports nutritionnels journaliers consommés en macronutriments et en micronutriments a été produite grâce à une table de composition alimentaire rattachée au questionnaire FFQ. En absence d'une table alimentaire spécifique au Maroc, cette table alimentaire a été conçue grâce à 5 tables des compositions nutritionnelles des différents pays tels que la Tunisie, la France et les états unis. Bien que les compositions nutritionnelles de ces pays diffèrent considérablement par rapport au Maroc, mais n'ont été pris en considération que les aliments habituellement consommés au Maroc.

Cette étude avait, par ailleurs, plusieurs points forts, on peut noter que :

- C'est la première étude en son genre en Afrique du Nord.
- L'échantillon inclus dans cette étude est très important par rapport aux nombres des patients atteints de CCR au Maroc.
- Cette étude nous a permis de décrire les spécificités régionales des produits laitiers et leurs associations avec le CCR dans cette population.
- Les participants ont été recrutés dans les cinq grands centres hospitaliers universitaires (CHU), étalés sur les cinq grandes régions du Maroc et recevant une part importante de la population marocaine. Ainsi, les résultats peuvent être considérés comme représentatifs des patients atteints de CCR ou de la population générale au Maroc et de leur culture.

- Le questionnaire alimentaire FFQ utilisé dans cette étude est un questionnaire validé dans notre contexte marocain, donc les données extraites de ce questionnaire ont une bonne fiabilité.
- Le questionnaire FFQ utilisé dans cette étude s'inspire de la FFQ GAL<sup>2</sup>EN qu'est un questionnaire international utilisé dans plusieurs pays européens. Ainsi, les résultats de FFQ actuel peuvent être comparables à ceux d'autres études internationales.
- Les patients recrutés dans cette étude ont été nouvellement diagnostiqués avec le CCR et nous avons supposé que leur régime alimentaire n'a pas encore changé au moment de recrutement. De plus, nous avons contrôlé un large éventail de facteurs de confusion potentiels notamment l'âge, la résidence, le niveau d'éducation, le revenu mensuel, l'activité physique, l'IMC, les apports en fibres, viandes rouges et viandes transformées et l'apport énergétique total, sauf pour l'alcool dont la consommation était très faible.
- L'analyse statistique était bien détaillée concernant l'association entre chaque produit laitier, moderne et traditionnel et leur composition en calcium et les différents sous type de CCR. Puisque les facteurs étiologiques nutritionnels peuvent varier d'un site à l'autre, une telle stratification anatomique peut aider à mieux comprendre le risque dans les différents sous-types de CCR.
- Les résultats concernant les produits laitiers à préparation traditionnelle vont apporter des informations complémentaires à la littérature et pourront contribuer à des nouvelles recommandations nutritionnelles adaptées aux pays à revenu faible ou moyen.

## IX. Recommandations et perspectives

Les résultats de cette étude « produits laitiers et cancer colorectal » étaient concordants avec les résultats internationaux et suggèrent que les personnes qui ont un apport élevé de produits laitiers à préparation industrielle ont un risque réduit pour le développement de CCR. Les mêmes résultats ont été observés pour les produits laitiers à préparation traditionnelle avec plus d'influence sur la diminution du risque de CCR.

Ce travail a permis une première approche concernant la mise en évidence des facteurs de risque associés à la consommation des produits laitiers, de l'alimentation d'une façon générale et de style de vie et le risque de CCR au sein de cette étude cas-témoins nationale multicentrique.

Cette étude doit être complétée par d'autres études plus approfondies concernant :

- L'interaction vitamine D-calcium et le risque de CCR.
- L'étude des mécanismes de l'absorption de calcium.
- L'étude d'autres facteurs nutritionnels tels que :
  - o l'étude de l'effet de la consommation des viandes rouges, blanches et transformées sur la survenue de la tumeur colorectale, notamment par la prise en compte de fer héminique, des amines hétérocycliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques.
  - o l'étude de l'effet de la consommation de végétaux et des céréales sur la survenue de tumeur colorectale devra être poursuivie notamment par la prise en compte de l'origine des fibres (par exemple pain complet ou pain blanc) et leurs interactions avec d'autres micronutriments.
- Les profils alimentaires les plus susceptibles au risque de CCR.
- L'étude des facteurs comportementaux tels que l'activité physique, l'IMC, l'obésité, les habitudes toxiques (la consommation du tabac et d'alcool) et l'utilisation des médicaments anti-stéroïdiens.
- Finalement, une étude approfondie sur l'interaction entre la consommation alimentaire et l'apparition des mutations de certaines gènes liés à l'apparition de CCR doit être envisagée afin d'englober les facteurs de risque généraux de CCR (génétique et nutrition).

Ces études supplémentaires concernant les habitudes alimentaires et leur interaction avec les autres facteurs de risque notamment comportementaux, menées au sein de la population marocaine devraient constituer une priorité de la politique de recherche en santé si l'on souhaite

aboutir à une réduction de l'incidence des maladies chroniques de manière générale et des cancers y compris le CCR en particulier. En parallèle, les recherches ayant pour but de comprendre les mécanismes impliqués dans l'adoption de comportements alimentaires défavorables à la santé, doivent être poursuivies, afin d'orienter au mieux les actions à mener.

En termes de santé publique, ces résultats peuvent être utilisés lors de l'élaboration des lignes directrices pour la prévention de CCR au Maroc et pour développer des politiques de santé publique plus adaptées aux pays en développement, notamment en promouvant la maintenance de la consommation de leurs produits traditionnels. De nombreux acteurs institutionnels et professionnels tels que des associations, des acteurs de recherche, des industriels, des décideurs de santé publique ou encore des acteurs locaux, peuvent être mobilisés et adopter le même message rappelant la population de l'intérêt de maintenir son régime méditerranéen traditionnel et en encourageant la consommation de produits laitiers à préparation traditionnelle.



## X- Références bibliographiques

- Abbastabar H, Roustazadeh A, et al. (2015). "Relationships of colorectal cancer with dietary factors and public health indicators: an ecological study." Asian Pac J Cancer Prev **16**(9): 3991-5.
- Abraham L. Kierszenbaum (2006). Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique Bruxelles, De Boeck and Larcier s.a.
- Abu Mweis SS, Tayyem RF, et al. (2015). "Food groups and the risk of colorectal cancer: results from a Jordanian case-control study." Eur J Cancer Prev **24**(4): 313-20.
- Ahearn TU, McCullough ML, et al. (2011). "A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients." Cancer Res **71**(2): 413-23.
- Alais C (1984). Science du lait, Principes des techniques laitières, 4e édition, Sepsac. Paris.
- Alberto VO, Harocopos CJ, et al. (2006). "Family and personal history in colorectal cancer patients: what are we missing?" Colorectal Dis **8**(7): 612-4.
- Aljefree N and Ahmed F (2015). "Association between dietary pattern and risk of cardiovascular disease among adults in the Middle East and North Africa region: a systematic review." Food Nutr Res **59**.
- American Cancer Society (2017). Colorectal cancer facts & figures 2017-2019. Atlanta: American Cancer Society.
- American Cancer Society (Atlanta: 2017.). American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. .
- Arab L, Tseng CH, et al. (2011). "Validity of a multipass, web-based, 24-hour self-administered recall for assessment of total energy intake in blacks and whites." Am J Epidemiol **174**(11): 1256-65.
- Arafa MA, Waly MI, et al. (2011). "Dietary and lifestyle characteristics of colorectal cancer in Jordan: a case-control study." Asian Pac J Cancer Prev **12**(8): 1931-6.
- Assmann KE, Lassale C, et al. (2015). "A Healthy Dietary Pattern at Midlife, Combined with a Regulated Energy Intake, Is Related to Increased Odds for Healthy Aging." J Nutr **145**(9): 2139-45.
- Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (2008). Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer Analyse de la Situation Epidémiologie Etudes des facteurs de risques
- Aune D, Lau R, et al. (2011). "Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies." Gastroenterology **141**(1): 106-18.
- Aune D, Lau R, et al. (2012). "Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies." Ann Oncol. **23**(1): 37-45.
- Azzeh FS, Alshammari EM, et al. (2017). "Healthy dietary patterns decrease the risk of colorectal cancer in the Mecca Region, Saudi Arabia: a case-control study." BMC Public Health **17**(1): 607.
- Baker EN and Baker HM (2009). "A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin." Biochimie **91**(1): 3-10.

- Balk EM, Adam GP, et al. (2017). "Global dietary calcium intake among adults: a systematic review." Osteoporos Int **28**(12): 3315-3324.
- Bardou M, Barkun AN, et al. (2013). "Obesity and colorectal cancer." Gut **62**(6): 933-47.
- Baron JA, Beach M, et al. (1999). "Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group." New England Journal of Medicine **340**(2): 101-7.
- Baron JA, Tosteson TD, et al. (1995). "Calcium supplementation and rectal mucosal proliferation: a randomized controlled trial." Journal of the National Cancer Institute **87**(17): 1303-7.
- Barrat E, Aubineau N, et al. (2012). "Repeatability and relative validity of a quantitative food-frequency questionnaire among French adults." Food Nutr Res **56**.
- Barrubés L, Babio N, et al. (2018). "Dairy product consumption and risk of colorectal cancer in an older Mediterranean population at high cardiovascular risk." Int J Cancer.
- Belahsen R (2014). "Nutrition transition and food sustainability." The Proceedings of the Nutrition Society **73**(3): 385-388.
- Bellach B (1993). "Remarks on the use of Pearson's correlation coefficient and other association measures in assessing validity and reliability of dietary assessment methods." Eur J Clin Nutr **47**(Suppl 2): S42-5.
- Benkerroum N (2013). "Traditional Fermented Foods of North African Countries: Technology and Food Safety Challenges With Regard to Microbiological Risks." Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety **12**(1): 54-89.
- Benkerroum N (2013). "Traditional fermented foods of north African countries: technology and food safety challenges with regard to microbiological risks." Compr Rev Food Sci Food Saf. **12**(1): 54–89.
- Black AE (2000). "The sensitivity and specificity of the Goldberg cut-off for EI:BMR for identifying diet reports of poor validity." Eur J Clin Nutr **54**(5): 395-404.
- Blain J, Chasles V, et al. (2012). "Expositions environnementales et cancer, approche géographique." Bulletin de l'Association de Géographes Français **89-2**: 315-326.
- Bobak M, Malyutina S, et al. (2016). "Alcohol, drinking pattern and all-cause, cardiovascular and alcohol-related mortality in Eastern Europe." European Journal of Epidemiology **31**(1): 21-30.
- Bostick RM (1997). "Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. **6**(11): 971-80.
- Bostick RM (2015). "Effects of supplemental vitamin D and calcium on normal colon tissue and circulating biomarkers of risk for colorectal neoplasms." J Steroid Biochem Mol Biol **148**: 86-95.
- Botteri E, Iodice S, et al. (2008). "Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis." JAMA **300**(23): 2765-78.
- Bouvard V, Loomis D, et al. (2015). "Carcinogenicity of consumption of red and processed meat." Lancet Oncology **16**(16): 1599-600.
- Brandão D and Ribeiro L (2017). "Dietary fatty acids modulation of human colon cancer cells: mechanisms and future perspectives." Int J Food Sci Nutr **6**: 1-14.

- Breynaert C, Vermeire S, et al. (2008). "Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk?" Acta Gastroenterol Belg **71**(4): 367-72.
- Brock JH (2002). "The physiology of lactoferrin." Biochem Cell Biol **80**(1): 1-6.
- Brown JC, Zemel BS, et al. (2017). "Dose-response effects of aerobic exercise on body composition among colon cancer survivors: a randomised controlled trial." British Journal of Cancer.
- Brussaard JH, Johansson L, et al. (2002). "Rationale and methods of the EFCOSUM project." Eur J Clin Nutr **56 Suppl 2**: S4-7.
- Cade J, Thompson R, et al. (2002). "Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review." Public Health Nutr **5**(4): 567-87.
- Cade JE, Burley VJ, et al. (2004). "Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilisation." Nutr Res Rev **17**(1): 5-22.
- Cai S, Li Y, et al. (2014). "Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis." European Journal of Cancer Prevention **23**(6): 532-9.
- Can G, Topuz E, et al. (2009). "Effect of kefir on the quality of life of patients being treated for colorectal cancer." Oncol Nurs Forum **36**(6): E335-42.
- Chen QZ, Li Y, et al. (2017). "TGF- $\beta$ 1/PTEN/PI3K signaling plays a critical role in the anti-proliferation effect of tetrandrine in human colon cancer cells." Int J Oncol **50**(3): 1011-1021.
- Cho E, Smith-Warner SA, et al. (2004). "Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies." J Natl Cancer Inst **96**(13): 1015-22.
- Cottet V (2007). Epidémiologie des adénomes colorectaux détectés dans la population générale et dans les populations à risque de cancer colorectal.
- Crider KS, Yang TP, et al. (2012). "Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role." Adv Nutr **3**(1): 21-38.
- Dai J, Mukamal KJ, et al. (2015). "Higher usual alcohol consumption was associated with a lower 41-y mortality risk from coronary artery disease in men independent of genetic and common environmental factors: the prospective NHLBI Twin Study." American Journal of Clinical Nutrition **102**(1): 31-9.
- Dai Z, Xu YC, et al. (2007). "Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies." World Journal of Gastroenterology **13**(31): 4199-206.
- De Meija EG and Dia VP (2010). "The role of nutraceutical proteins and peptides in apoptosis, angiogenesis, and metastasis of cancer cells." Cancer Metastasis Rev **29**(3): 511-28.
- Deeb KK, Trump DL, et al. (2007). "Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics." Nat Rev Cancer **7**(9): 684-700.
- Dehghan M, del Cerro S, et al. (2012). "Validation of a semi-quantitative Food Frequency Questionnaire for Argentinean adults." PLoS One **7**(5): e37958.
- Depiesse F, Grillon J-L, et al. (2009). Prescription des activités physiques: en prévention et en thérapeutique. Elsevier Masson.
- Després JP (2007). L'obésité abdominale, une maladie métabolique. John Libbey Eurotext. Paris.
- Division de la nutrition et de la protection des consommateurs and Food Agriculture Organisation (2011). Profil Nutritionnel du Maroc. Rabat; Maroc.

- Domingo JL and Nadal M (2017). "Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision." Food Chem Toxicol **105**: 256-261.
- EFSA and European Food Safety Authority (2015). "Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. 2: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March".
- El Ati J, Béji C, et al. (2007). Table de composition des aliments tunisiens.
- El Khayate R (1948). "Contribution à l'élaboration d'une table de composition des aliments au Maroc."
- El Kinany K, Deoula M, et al. (2018). "Dairy products and colorectal cancer in middle eastern and north African countries: a systematic review." BMC Cancer **18**(1): 233.
- El Kinany K, Garcia-Larsen V, et al. (2018). "Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults." Nutr J **17**(1): 61.
- Eysteinsdottir T, Gunnarsdottir I, et al. (2011). "Validity of retrospective diet history: assessing recall of midlife diet using food frequency questionnaire in later life." J Nutr Health Aging **15**(10): 809-14.
- Fahed AC, El-Hage-Sleiman AK, et al. (2012). "Diet, genetics, and disease: a focus on the middle East and north Africa region." J Nutr Metab.
- Feldman D, Krishnan AV, et al. (2014). "The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression." Nat Rev Cancer **14**(5): 342-57.
- Ferlay J, Soerjomataram I, et al. (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." International Journal of Cancer **136**(5): 359-86.
- Fleischauer AT, Poole C, et al. (2000). "Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers." American Journal of Clinical Nutrition **72**(4): 1047-52.
- Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers "Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2005-2006-2007; Edition 2012."
- Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers (Edition 2016). Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008-2012.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (1968). Food composition Table for Use in Africa. FAO, Rome, Italy; US Dept Health, Education, and Welfare, Bethesda.
- Garcia-Larsen V, Luczynska M, et al. (2011). "Use of a common food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary patterns and their relation to allergy and asthma in Europe: pilot study of the GA2LEN FFQ." Eur J Clin Nutr **65**(6): 750-6.
- Garland C, Shekelle RB, et al. (1985). "Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men." Lancet **1**(8424): 307-9.
- Garland CF and Garland FC (1980). "Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?" Int J Epidemiol **9**(3): 227-31.
- Gazan R, Vieux F, et al. (2017). "Structural Validation of a French Food Frequency Questionnaire of 94 Items." Front Nutr **4**: 62.
- Gleason PM, Harris J, et al. (2010). "Publishing nutrition research: validity, reliability, and diagnostic test assessment in nutrition-related research." J Am Diet Assoc **110**(3): 409-19.

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, et al. (2017). "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." JAMA Oncology **3**(4): 524-548.
- GLOBOCAN 2012 (IARC) and Section of Cancer Surveillance. "Colorectal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012." Retrieved 03/08/2017, from [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=colorectal](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal).
- Goldberg GR, Black AE, 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**(12): 569-81.
- Golzarand M, Mirmiran P, et al. (2012). "Dietary trends in the Middle East and North Africa: an ecological study (1961 to 2007)." Public Health Nutr **15**(10): 1835-44.
- Grant WB (2013). "A multicountry ecological study of cancer incidence rates in 2008 with respect to various risk-modifying factors." Nutrients **6**(1): 163-89.
- Green CJ, de Dauwe P, et al. (2014). "Tea, coffee, and milk consumption and colorectal cancer risk." J Epidemiol **24**(2): 146-53.
- Guesmi F, Zoghalmi A, et al. (2010). "Alimentary factors predisposing to colorectal cancer risk: a prospective epidemiologic study." Tunis Med **88**(3): 184-9.
- Gunes FE, Imeryuz N, et al. (2015). "Development and validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to assess dietary intake in Turkish adults." J Pak Med Assoc **65**(7): 756-63.
- Gunter MJ and Leitzmann MF (2006). "Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes." J Nutr Biochem **17**(3): 145-56.
- Guo ST, Jiang CC, et al. (2013). "MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer." Oncogene **32**(15): 1910-20.
- Haenszel W and Kurihara M (1968). "Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States." Journal of the National Cancer Institute **40**(1): 43-68.
- Henriksson H, Bonn SE, et al. (2015). "A new mobile phone-based tool for assessing energy and certain food intakes in young children: a validation study." JMIR Mhealth Uhealth **3**(2): e38.
- Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, et al. (2017). "Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects." Microbiol Spectr **5**(3).
- Hill C, Guarner F, et al. (2014). "Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **11**(8): 506-14.
- Hill MJ, Morson BC, et al. (1978). "Aetiology of adenoma--carcinoma sequence in large bowel." Lancet. **1**(8058): 245-7.
- Hoedt E, Hardivillé S, et al. (2010). "Discrimination and evaluation of lactoferrin and delta-lactoferrin gene expression levels in cancer cells and under inflammatory stimuli using TaqMan real-time PCR." Biometals **23**(3): 441-52.

- Holt PR, Atilasoy EO, et al. (1998). "Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial." JAMA **280**(12): 1074-9.
- Hu JY, Hu YW, et al. (2014). "Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of prospective studies." World Journal of Gastroenterology **20**(41): 15413-22.
- Hummel DM, Thiem U, et al. (2013). "Prevention of preneoplastic lesions by dietary vitamin D in a mouse model of colorectal carcinogenesis." J Steroid Biochem Mol Biol **136**: 284-8.
- IARC (2004). "Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human." International Agency for Research on Cancer, Lyon **Vol. 83**: pp. 161–263.
- Ingram MA, Stonehouse W, et al. (2012). "The New Zealand PUFA semiquantitative food frequency questionnaire is a valid and reliable tool to assess PUFA intakes in healthy New Zealand adults." J Nutr **142**(11): 1968-74.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat, communiqué no 240, publié 2015-10-26, consulté 2018-04-26.
- Ishida H, Ishibashi K, et al. (2018). "Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan." Surg Today **48**(3): 253-263.
- Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF, et al. (2010). "Validation of nutrient intake using an FFQ and repeated 24 h recalls in black and white subjects of the Adventist Health Study-2 (AHS-2)." Public Health Nutr **13**(6): 812-9.
- Jochem C and Leitzmann M (2016). "Obesity and Colorectal Cancer." Recent Results in Cancer Research **208**: 17-41.
- Johnson RK, Driscoll P, et al. (1996). "Comparison of multiple-pass 24-hour recall estimates of energy intake with total energy expenditure determined by the doubly labeled water method in young children." J Am Diet Assoc **96**(11): 1140-4.
- Kamangar F, Dores GM, et al. (2006). "Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world." Journal of Clinical Oncology **24**(14): 2137-50.
- Kantor M, Sobrado J, et al. (2017). "Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis." Gastroenterol Res Pract.
- Kanwar JR, Mahidhara G, et al. (2012). "Novel alginate-enclosed chitosan-calcium phosphate-loaded iron-saturated bovine lactoferrin nanocarriers for oral delivery in colon cancer therapy." Nanomedicine (Lond) **7**(10): 1521-50.
- Karagas MR, Tosteson TD, et al. (1998). "Effects of milk and milk products on rectal mucosal cell proliferation in humans." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **7**(9): 757-66.
- Kerr J, Anderson C, et al. (2017). "Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence." Lancet Oncology. **18**(8): e457-e471.
- Keum N, Aune D, et al. (2014). "Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies." Int J Cancer **135**(8): 1940-8.
- Key TJ, Allen NE, et al. (2002). "The effect of diet on risk of cancer." Lancet **360**(9336): 861-8.

- Komatsu TR, Oku SK, et al. (2013). "Validation of a quantitative food frequency questionnaire developed to under graduate students." Rev Bras Epidemiol **16**(4): 898-906.
- Krebs S, Berling-Ernst A, et al. (2017). "Physical Activity and Cancer." Sportverletz Sportschaden.
- Kruger C and Zhou Y (2018). "Red meat and colon cancer: A review of mechanistic evidence for heme in the context of risk assessment methodology." Food Chem Toxicol **S0278-6915**(18): 30265-5.
- Lampe JW (2011). "Dairy products and cancer." J Am Coll Nutr **30**(5 Suppl 1): 464S-70S.
- Lamprecht SA and Lipkin M (2001). "Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis." Ann N Y Acad Sci **952**: 73-87.
- Landais E, Gartner A, et al. (2014). "Reproducibility and relative validity of a brief quantitative food frequency questionnaire for assessing fruit and vegetable intakes in North-African women." J Hum Nutr Diet **27**(Suppl 2): 152-9.
- Lapidus N, Bajer B, et al. (2008). Appareil digestif: gastro-entérologie, hépatologie, chirurgie viscérale.
- Larsson SC, Bergkvist L, et al. (2005). "High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort." Am J Clin Nutr **82**(4): 894-900.
- Lee SA, Shu XO, et al. (2009). "Animal origin foods and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Women's Health Study." Nutr Cancer **61**(2): 194-205.
- Lieberman DA, Rex DK, et al. (2012). "Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastroenterology **143**(3): 844-857.
- Lipkin M and Newmark H (1995). "Calcium and the prevention of colon cancer." Journal of Cellular Biochemistry **22**: 65-73.
- Lönnerdal B and Iyer S (1995). "Lactoferrin: molecular structure and biological function." Annu Rev Nutr **15**: 93-110.
- Mahfouz EM, Sadek RR, et al. (2014). "The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt." Cent Eur J Public Health **22**(4): 215-22.
- Malekshah AF, Kimiagar M, et al. (2006). "Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24 h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal cancer." Eur J Clin Nutr **60**(8): 971-7.
- Marchioni DM, Voci SM, et al. (2007). "Reproducibility of a food frequency questionnaire for adolescents." Cad Saude Publica **23**(9): 2187-96.
- Marteau P, Guyonnet D, et al. (2013). "A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms." Neurogastroenterol Motil **25**(4): 331-e252.
- Masson PL and Heremans JF (1968). "Metal-combining properties of human lactoferrin (red milk protein). 1. The involvement of bicarbonate in the reaction." Eur J Biochem **6**(4): 579-84.

- Masson PL, Heremans JF, et al. (1968). "Presence of an Iron-binding protein (lactoferrin) in the genital tract of the human female. I. Its immunohistochemical localization in the endometrium." Fertil Steril **19**(5): 679-89.
- Masson PL, Heremans JF, et al. (1969). "Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes." J Exp Med. **130**(3): 643-58.
- McKeown-Eyssen G (1994). "Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk?" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **3**(8): 687-95.
- McMichael AJ, McCall MG, et al. (1980). "Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change." The International Journal of Cancer **25**(4): 431-7.
- Mehta RS, Song M, et al. (2017). "Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Molecular Subtypes." Gastroenterology **152**(8): 1944-1953.
- Milner JA (2006). "Preclinical perspectives on garlic and cancer." J Nutr **136**(3 Suppl): 827S-831S.
- Moher D, Liberati A, et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." Ann Intern Med **151**(4): 264-9.
- Mokady E, Schwartz B, et al. (2000). "A protective role of dietary vitamin D3 in rat colon carcinogenesis." Nutr Cancer **38**(1): 65-73.
- Mori TA, Burke V, et al. (2016). "The effects of alcohol on ambulatory blood pressure and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized intervention." Journal of Hypertension **34**(3): 421-8.
- Murphy N, Norat T, et al. (2013). "Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." PLoS One **8**(9): e72715.
- Narisawa T, Reddy BS, et al. (1978). "Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models." Gastroenterol Jpn **13**(3): 206-12.
- Nashar RM and Almurshed KS (2008). "Colorectal cancer: a case control study of dietary factors, king faisal specialist hospital and research center, riyadh, saudi arabia." J Family Community Med **15**(2): 57-64.
- National Research Council (US) Panel on the Applications of Biotechnology to Traditional Fermented Foods (1992).
- Neve J (2008). "Aliments et préparations typiques de la population marocaine: Outil pour estimer la consommation alimentaire."
- Newmark HL, Wargovich MJ, et al. (1984). "Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis." J Natl Cancer Inst **72**(6): 1323-5.
- Newmark HL, Yang K, et al. (2009). "Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer." Carcinogenesis **30**(1): 88-92.
- Ngo SN, Williams DB, et al. (2007). "Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review." J Nutr **137**(10): 2264-9.
- Nielsen M, Morreau H, et al. (2011). "MUTYH-associated polyposis (MAP)." Crit Rev Oncol Hematol **79**(1): 1-16.
- No authors listed (1976). "The validity of 24-hour dietary recalls." Nutr Rev **34**(10): 310-1.



- Norat T and Riboli E (2003). "Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence." Eur J Clin Nutr **57**(1): 1-17.
- OECD/FAO (Publishing, Paris 2016). "Dairy and Dairy Products", in OECD-FAO Agricultural Outlook 2016-2025".
- Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture and Organisation Mondiale de la Santé (2000). Codex Alimentarius Lait et Produits Laitiers, Le Secrétariat du Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, FAO, Rome.
- Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) (1995). Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine. Collection FAO: Alimentation et Nutrition n° 28. Rome, Italie.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Octobre 2015). "Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée, publié Octobre 2015, Consulté 26/04/2018."
- Pala V, Sieri S, et al. (2011). "Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort." Int J Cancer. **129**(11): 2712-9.
- Parizkova Jana (2016). Nutrition, Physical Activity, and Health in Early Life, Second Edition.
- Park GB and Kim D (2017). "Insulin-like growth factor-1 activates different catalytic subunits p110 of PI3K in a cell-type-dependent manner to induce lipogenesis-dependent epithelial-mesenchymal transition through the regulation of ADAM10 and ADAM17." Mol Cell Biochem.
- Parnaud G, Li P, et al. (2004). "Mechanism of sulforaphane-induced cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells." Nutr Cancer **48**(2): 198-206.
- Ph.C.Sappy (1874). Traité d'anatomie descriptive avec figures intercalées dans le texte. Paris.
- Philippe Rougier, Emmanuel Mitry, et al. (2006). Les cancers digestifs. France, Springer-Verlag.
- Pietinen P, Hartman AM, et al. (1988). "Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. I. A self-administered food use questionnaire with a portion size picture booklet." Am J Epidemiol **128**(3): 655-66.
- Pietinen P, Hartman AM, et al. (1988). "Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. II. A qualitative food frequency questionnaire." Am J Epidemiol **128**(3): 667-76.
- Pollak M (2007). "Insulin-like growth factor-related signaling and cancer development." Recent Results Cancer Res **174**: 49-53.
- Prentice R (1976). "Use of the logistic model in retrospective studies." Biometrics **32**(3): 599-606.
- Prentice RL, Willett WC, et al. (2004). "Nutrition and physical activity and chronic disease prevention: research strategies and recommendations." Journal of the National Cancer Institute **96**(17): 1276-87.
- Pufulete M (2008). "Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia." Nutr Res Rev **21**(1): 56-67.
- Quadrilatero J and Hoffman-Goetz L (2003). "Physical activity and colon cancer. A systematic review of potential mechanisms." J Sports Med Phys Fitness **43**(2): 121-38.

- Raisch J, Rolhion N, et al. (2015). "Intracellular colon cancer-associated *Escherichia coli* promote protumoral activities of human macrophages by inducing sustained COX-2 expression." Lab Invest **95**(3): 296-307.
- Ralston RA, Truby H, et al. (2014). "Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies." Crit Rev Food Sci Nutr **54**(9): 1167-79.
- Reddy BS (1975). "Role of bile metabolites in colon carcinogenesis. Animal models." Cancer **36**((6 Suppl)): 2401-6.
- Reddy BS, Narisawa T, et al. (1975). "Animal models for the study of dietary factors and cancer of the large bowel." Cancer Res **35**: 3421-6.
- Renate Lüllmann-Rauch (2008). Histologie. Bruxelles.
- Rey O, Young SH, et al. (2010). "Extracellular calcium sensing receptor stimulation in human colonic epithelial cells induces intracellular calcium oscillations and proliferation inhibition." J Cell Physiol **225**(1): 73-83.
- Rimm EB, Giovannucci EL, et al. (1992). "Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals." Am J Epidemiol **135**(10): 1114-26.
- Rogers I, Metcalfe C, et al. (2006). "Insulin-like growth factor-I and growth in height, leg length, and trunk length between ages 5 and 10 years." J Clin Endocrinol Metab **91**(7): 2514-9.
- Royaume du Maroc "Décret n°2-00-425 du 10 ramadan 1421 (7 décembre 2000) relatif au contrôle de la production et de la commercialisation du lait et produits laitiers. (BO n°4862 du 04/02/2001, page 121)."
- Rozen P, Lubin F, et al. (2001). "Calcium supplements interact significantly with long-term diet while suppressing rectal epithelial proliferation of adenoma patients." Cancer **91**(4): 833-40.
- Salim EI, Moore MA, et al. (2009). "Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future." Asian Pac J Cancer Prev **10**(1): 3-16.
- Sánchez L, Calvo M, et al. (1992). "Biological role of lactoferrin." Arch Dis Child **67**(5): 657-61.
- Sebastião E, Galvez PAE, et al. (2017). "Activity behavior, nutritional status and perceived health in older Brazilian adults: Does the number of chronic diseases matter?" Geriatrics & Gerontology International.
- Serra-Majem L, Frost Andersen L, et al. (2009). "Evaluating the quality of dietary intake validation studies." Br J Nutr. **102 Suppl 1**: S3-9.
- Sevak L, Mangtani P, et al. (2004). "Validation of a food frequency questionnaire to assess macro- and micro-nutrient intake among South Asians in the United Kingdom." Eur J Nutr **43**(3): 160-8.
- Shah J, Sunkara T, et al. (2018). "Peutz-Jeghers Syndrome Presenting as Colonic Intussusception: A Rare Entity." Gastroenterology Res **11**(2): 150-153.
- Silbermann Michael (2016). Cancer Care in Countries and Societies in Transition: Individualized Care in Focus.
- Singh A, Hacini-Rachinel F, et al. (2013). "Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis

- to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial." Eur J Clin Nutr **67**(2): 161-7.
- Steele SR, Park GE, et al. (2014). "The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system." Dis Colon Rectum **57**(3): 303-10.
- Stewart BW, Wild CP, et al. (2014). World Cancer Report Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
- Stewart SL, Wike JM, et al. (2006). "A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001." Cancer **107**(5): 1128-41.
- Streppel MT, de Vries JH, et al. (2013). "Relative validity of the food frequency questionnaire used to assess dietary intake in the Leiden Longevity Study." Nutr J **12**: 75.
- Sue McPherson R, Hoelscher DM, et al. (2000). "dietary assessment methods among school-aged children: validity and reliability." Prev Med **31**(2): 11-33.
- Tangpricha V, Spina C, et al. (2005). "Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice." J Nutr **135**(10): 2350-4.
- Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, et al. (2017). "Independent associations of dairy and calcium intakes with colorectal cancers in the Adventist Health Study-2 cohort." Public Health Nutr **20**(14): 2577-2586.
- Tayyem RF, Bawadi HA, et al. (2016). "Meats, milk and fat consumption in colorectal cancer." J Hum Nutr Diet **29**(6): 746-756.
- Teng C, Gladwell W, et al. (2004). "Methylation and expression of the lactoferrin gene in human tissues and cancer cells." Biometals **17**(3): 317-23.
- The French Agency for Food and Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES) (2016). "Ciquel French Food Composition Table version."
- Thorning TK, Raben A, et al. (2016). "Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence." Food Nutr Res **60**: 32527.
- Topuz E, Derin D, et al. (2008). "Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer." Invest New Drugs **26**(6): 567-72.
- Torre LA, Bray F, et al. (2015). "Global cancer statistics, 2012." CA: a cancer journal for clinicians **65**(2): 87-108.
- Torres Stone RA, Waring ME, et al. (2017). "The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA." BMJ Open **7**(6).
- Trame S, Wessels I, et al. (2018). "A short 18 items food frequency questionnaire biochemically validated to estimate zinc status in humans." J Trace Elem Med Biol **49**: 285-295.
- Unger C, Kramer N, et al. (2017). "Stromal-derived IGF2 promotes colon cancer progression via paracrine and autocrine mechanisms." Oncogene **36**(38): 5341-5355.
- Unno T, Choi JH, et al. (2015). "Changes in human gut microbiota influenced by probiotic fermented milk ingestion." J Dairy Sci **98**(6): 3568-76.
- USDA (2012). "Foods List. In National Nutrient Database for Standard Reference, 24."
- van Dongen MC, Lentjes MA, et al. (2011). "Validation of a food-frequency questionnaire for Flemish and Italian-native subjects in Belgium: The IMMIDIET study." Nutrition **27**(3): 302-9.

- van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, et al. (2009). "Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." Am J Clin Nutr **89**(5): 1441-52.
- Veiga P, Pons N, et al. (2014). "Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product." Sci Rep **4**: 6328.
- Vieira AR, Abar L, et al. (2017). "Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project." Ann Oncol. **28**(8): 1788-1802.
- Waller A, Findeis S, et al. (2016). "Familial Adenomatous Polyposis." J Pediatr Genet **5**(2): 78-83.
- Wang X, Sa R, et al. (2008). "Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire designed for residents in north China." Asia Pac J Clin Nutr. **17**(4): 629-34.
- Weigl K, Jansen L, et al. (2016). "Family history and the risk of colorectal cancer: The importance of patients' history of colonoscopy." Int J Cancer **139**(10): 2213-20.
- What is an alcohol beverage? "<http://www.responsibledrinking.org/what-are-you-drinking/what-is-an-alcohol-beverage/>, consulté le 27/04/2018."
- Willett WC (2013). Nutritional Epidemiology: Monographs in Epidemiology and Biostatistics, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Willett WC, Sampson L, et al. (1985). "Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire." Am J Epidemiol **122**(1): 51-65.
- Witold K, Anna K, et al. (2018). "Adenomas - Genetic factors in colorectal cancer prevention." Rep Pract Oncol Radiother **23**(2): 75-83.
- Wolin KY, Yan Y, et al. (2009). "Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis." Br J Cancer **100**(4): 611-6.
- World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.
- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (2011). Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer.
- World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research (2017). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer.
- World Health Organisation Regional Office of Africa (December 2014). "Standard Operating Procedures For AFRO Strategic Health Operations Centre (AFRO SHOC)."
- Yang C, Wang X, et al. (2016). "Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies." Asia Pac J Public Health **28**(5): 394-403.
- Yosry A, Omran D, et al. (2017). "SNPs in the Insulin-Like Growth Factor Gene and Obesity Impact on Colorectal Cancer in Egyptians." Asian Pac J Cancer Prev **18**(11): 2959-2964.
- Yu J, Chen Y, et al. (2016). "Invasive *Fusobacterium nucleatum* may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway." Int J Cancer **139**(6): 1318-26.

- Zhao M, Yu Z, et al. (2017). "Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG1 in colon cancer after bevacizumab treatment in vitro: A potential self-regulating mechanism." Oncol Rep **37**(1): 601-607.
- Zhu B, Zou L, et al. (2014). "Allium vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis of prospective studies." Clinical Gastroenterology and Hepatology **12**(12): 1991-2001.
- Zhu J, Tan Z, et al. (2017). "Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study." Dig Dis Sci **62**(1): 235-243.

# Annexes

Annexe 1: Questionnaire de l'enquête.

Annexe 2: Article 1 « Dairy products and colorectal cancer in Middle Eastern and North African countries: a systematic review ».

Annexe 3: Article 2 «Adaptation and validation of a food frequency questionnaire [FFQ] to assess dietary intake in Moroccan adults».

# Questionnaire de l'enquête

## Fiche d'inclusion

Vérifier SVP les critères suivants avant inclusion.

Le patient n'est éligible que si toutes les cases sont cochées

	<b>Cochez SVP</b>
Age $\geq$ 18 ans au moment du diagnostic	<input type="checkbox"/>
Absence de chimiothérapie, de radiothérapie ou hormonothérapie en cours	<input type="checkbox"/>
Absence de régime spécifique pour une pathologie quelconque	<input type="checkbox"/>
Absence de trouble cognitif	<input type="checkbox"/>
Absence de trouble alimentaire	<input type="checkbox"/>
Patient non grabataire et non confiné dans sa chaise ou dans son lit	<input type="checkbox"/>
Absence de traitement palliatif exclusif	<input type="checkbox"/>

### ***Si cas***

Diagnostic de cancer colorectal confirmé par l'anatomopathologie

Type de cancer :  Côlon  Rectum  Colorectal

Date /\_\_/\_\_/\_\_\_\_\_/

Stade \_\_\_\_\_

Absence d'autres types de cancers

Patient opéré :  Oui  Non

Type d'intervention \_\_\_\_\_

Si oui, date de l'intervention chirurgicale /\_\_/\_\_/\_\_\_\_\_/

### ***Si témoin***

Absence de cancer en cours [colorectal ou autres]

Pathologie en cours : \_\_\_\_\_



### Informations sociodémographiques

1. Sexe  M  F Age ..... [en années]
2. Statut matrimonial  Célibataire  Marié[e]  Divorcé[e]  Veuf [ve]
3. Résidence  Urbain  Rural  Suburbain
4. Niveau d'étude  Analphabète  Primaire  Secondaire  Supérieur  
 Ecole coranique, précisez le nombre d'année  
d'étude.....
5. Profession  Actif  Retraité  Chômeur  Femme au foyer  
 Etudiant

Si actif ou retraité, précisez l'activité principale:

.....

6. Revenu mensuel du ménage  <2000 DH  [2000 et 5000 DH[  
 [5000 et 10000 DH[  ≥10000 DH  
 Ne sait pas
7. Type d'habitat  Habitats luxueux  Moderne  
 Nouvelle médina  Ancienne médina  
 Habitat précaire ou bidonville

### Consommation du tabac

8. Avez-vous déjà fumé des produits à base de tabac tels que cigarettes, cigares ou pipes ?  
 Oui  Non [sinon, passez à la question 12]

Si Oui, fumez-vous actuellement?

- Quotidiennement  Occasionnellement  Pas du tout

9. A quel âge avez-vous commencé à fumer ?  
Age [Années] : \_\_\_\_\_  Ne sait pas

10. Quelle quantité des produits suivants fumez-vous en moyenne chaque jour?  
|\_|\_|\_|\_| Cigarettes industrielles |\_|\_|\_|\_|\_| Cigarettes roulées  
|\_|\_|\_|\_| Pipes |\_|\_|\_|\_|\_| Cigares, Cigarillos  
|\_|\_|\_|\_| Autres, Précisez : \_\_\_\_\_  Ne sait pas

11. Dans le passé, avez-vous déjà fumé ?

Quotidiennement       Occasionnellement       Pas du tout

Si oui, quel âge aviez-vous quand vous avez arrêté de fumer?

Age [Années] : \_\_\_\_\_  Ne sait pas

12. Consommez-vous actuellement du tabac non fumé sous forme de tabac à priser, de tabac à mâcher, de feuilles de bétel ?

Quotidiennement     Occasionnellement       Pas du tout

Si oui, combien de fois par jour consommez-vous les produits indiqués ci-contre ?

|\_|\_|\_|\_| Tabac à priser [voie orale ou nasale]

|\_|\_|\_|\_| Tabac à mâcher

|\_|\_|\_|\_| Feuilles de bétel

|\_|\_|\_|\_| Autres [précisez] \_\_\_\_\_

13. Dans le passé, avez-vous déjà consommé du tabac non fumé tel que [tabac à priser, tabac à mâcher] ?

Quotidiennement     Occasionnellement       Pas du tout

### **Consommation d'alcool**

14. Avez-vous consommé une boisson alcoolisée comme de la bière, du vin, de la liqueur, du cidre ces douze derniers mois ?

Oui       Non

15. Durant les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous bu au moins une boisson alcoolisée?

Quotidiennement     5-6 jours par semaines       1-4 jours par semaines

1-3 jours par mois     moins d'1 fois par mois.

16. Quand vous buvez de l'alcool, quel type et combien en prenez-vous en moyenne par jour ?

Type 1 d'alcool : \_\_\_\_\_

Quantité consommée 1 [en litres] |\_|\_|\_|\_| ou [en verres] |\_|\_|\_|\_|

Type 2 d'alcool : \_\_\_\_\_

Quantité consommée 2 [en litres] |\_|\_|\_|\_| ou [en verres] |\_|\_|\_|\_|

Type 3 d'alcool : \_\_\_\_\_

Quantité consommée 3 [en litres] |\_|\_|\_|\_| ou [en verres] |\_|\_|\_|\_|

17. Avez-vous consommé une boisson alcoolisée comme de la bière, du vin, de la liqueur, du cidre ces trente derniers jours ?

Oui       Non

## Activité physique

18. Est-ce que votre travail implique des activités physiques de forte intensité [comme soulever des charges lourdes, travailler sur un chantier, effectuer du travail de maçonnerie] pendant au moins 10 minutes d'affilée ?  Oui  Non

19. Habituellement, combien de jours par semaine en effectuez-vous? |\_\_| jours par semaine

La durée habituelle au cours d'une journée est de :

Heures |\_\_|\_\_| minutes |\_\_|\_\_|

20. Est-ce que votre travail implique des activités physiques d'intensité modérée, comme une marche rapide ou [soulever une charge légère] durant au moins 10 minutes d'affilée ?

Oui  Non

21. Habituellement, combien de jours par semaine en effectuez-vous? |\_\_| jours par semaine

La durée habituelle au cours d'une journée est de :

Heures |\_\_|\_\_| minutes |\_\_|\_\_|

22. Est-ce que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?

Oui  Non

23. Habituellement, combien de jours par semaine en effectuez-vous? |\_\_| jours par semaine

La durée habituelle au cours d'une journée est de :

Heures |\_\_|\_\_| minutes |\_\_|\_\_|

24. Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs de forte intensité qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque comme [courir ou jouer au football] pendant au moins dix minutes d'affilée ?

Oui  Non

25. Habituellement, combien de jours par semaine en effectuez-vous? |\_\_| jours par semaine

La durée habituelle au cours d'une journée est de :

Heures |\_\_|\_\_| minutes |\_\_|\_\_|

26. Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs d'intensité modérée qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque comme la marche rapide [faire du vélo, nager, jouer au volley] pendant au moins dix minutes d'affilée?  Oui  Non

27. Habituellement, combien de jours par semaine en effectuez-vous? |\_\_| jours par semaine

La durée habituelle au cours d'une journée est de :

Heures |\_\_|\_\_| minutes |\_\_|\_\_|

28. Combien de temps passez-vous en position assise ou couchée lors d'une journée habituelle [hors sommeil nocturne] ?

Heures |\_\_|\_| minutes |\_\_|\_|

29. Combien de temps passez-vous en sommeil nocturne lors d'une journée habituelle ?

Heures |\_\_|\_| minutes |\_\_|\_|

### **Mesures physiques**

30. Quel était votre poids il y a un an ou avant le début des symptômes |\_\_|\_|\_| , |\_\_|\_|  
Kg

31. Poids actuel |\_\_|\_|\_| , |\_\_|\_| Kg

32. Taille |\_\_|\_|\_| , |\_\_|\_| cm

33. Tour de la taille |\_\_|\_|\_| , |\_\_|\_| cm

34. Tour de hanches |\_\_|\_|\_| , |\_\_|\_| cm

### **Autres renseignements cliniques**

35. Avez-vous des ATCD personnels du cancer colorectal ?  Oui  Non

Si oui, en quelle année aviez vous le cancer colorectal ? \_\_\_\_\_

36. Avez-vous des ATCD familiaux du cancer colorectal ?  Oui  Non

Si oui, quel est le lien de parenté ? \_\_\_\_\_

# استطلاع حول عادات الأكل في المغرب

هاد الاستمارة تُسأل على معلومات كتعلق بشنو كتكلو . بختياك توصف لنا من هاد المأكلات، شنو كنت كتاكل ف 12 الشهر الأخيرة.

الأجوبة ديالك غانخدوها بسرية تامة ومع نخدموها غير لأهداف هاد البحث.

إذا كنت كتجاوب على هذه الأسئلة في رمضان فمن فضلك ما تاخذش بعين الاعتبار الطريقة ديال المأكلة ديالك فرمضان. بختيا نعرفو الشكل د المأكلة ديالك العادية طول العام.

الله يخليك عمر هاد الجداول:

تاريخ اليوم السنة / الشهر / اليوم	تاريخ الميلاد السنة / الشهر / اليوم	ذكر أم أنتى
المستوى الدراسي	المهنة	مكان الإقامة

الاسم \_\_\_\_\_ رقم التليفون \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

في إطار هاد البحث، بختياك نعلم ونراجع هاد الاستمارة لتتكون من أسئلة حول المأكلة.

❖ الله يخليك، فكل سطر (لكل مأكلة) دير هاد العلامة (√) فالخانة اللي كتوالمك، مديرش أكثر من علامة واحدة فكل سطر. مثال:

15- جميع الخضار إلا البطاطا (قياس غطر/طيسيل متوسط)	نادرا/أبدا	3-1 مرات في الشهر	مرة في الأسبوع	4-2 مرات في الأسبوع	6-5 مرات في الأسبوع	مرة في اليوم	3-2 مرات في اليوم	4 مرات في اليوم أو أكثر
خيزو	≠		√					

القياس د المأكلة اللي كتأخذ مهم بزاف، الله يخليك، خود بعين الاعتبار. مثلا

• الا كنت كتأخذ قياس غطر/ طيسيل متوسط ديال خيزو مرة في اليوم، دير العلامة (√) فالخانة "مرة في اليوم"

• الا كنت كتأخذ قياس 2 غطران متوسطين ديال خيزو مرة في اليوم، دير العلامة (√) فالخانة "3-2 مرات في اليوم"

❖ بالنسبة للفواكه الموسمية بحال لفريز أو العنب أو الخضار الموسمية بحال جلبانة، إيلا كنت تتأولهم مرة في الأسبوع فاللوسم ديالهم دير علامة

(√) فالخانة "مرة في الأسبوع"

نشكرك جزيلًا على تعاونك معنا

ندرا /أبدا	1-3مرات في الشهر	مرة في الأسبوع	2-4مرات في الأسبوع	5-6مرات في الأسبوع	مرة في اليوم	2-3مرات في اليوم	4مرات في اليوم أو أكثر	29- حليب البقر/حليب الصوجا (قياس كأس د العصير او دالما)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p1 - حليب كامل
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p2 - لبن (يوجد ولا مع الفواكه)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p3 - حليب كامل الالسم
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p4 - حليب دبال الالسم (نصف فندة, Demi écrémé)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p5 - حليب دبال الالسم (خال من الالسم)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p6 - الالسم
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p7 - حليب الصوجا
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p8 - سكو بالين (سكوك)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p9 - بوغورت (أي نوع)
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p10 - البوغورت بالبروبيوتيكس activia
1	2	3	4	5	6	7	8	q29p11 - البوغورت مصوب بالصوجا

ندرا /أبدا	1-3مرات في الشهر	مرة في الأسبوع	2-4مرات في الأسبوع	5-6مرات في الأسبوع	مرة في اليوم	2-3مرات في اليوم	4مرات في اليوم أو أكثر	30 - الفورماج (قياس طرف واحد ولا مدهون طرف دلخيز)
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p1 - أي فروماج
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p2 - فورماج فاصح (الشدار cheddar, بارمزان Parmesan)
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p3 - الفورماج الرطب ، مثال : (الكامومبير، البري، فيلاندنيا)
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p4 - فورماج نصف فاصح مثال: Gouda, Emmental/Edam (الفروماج لالسم)
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p5 - الجبن (طبيعي أو منسم)
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p6 - فروماج طري مثال: فينا/موزاريللا
1	2	3	4	5	6	7	8	q30p7 - لافانس كيري، كيري، قلب الطيب، جونبور، ...

# Article 1





**Table 3** Main results of included studies

Author/Year/Reference	Study design and setting	Exposure and Confounders	Outcome	Comparison	Main finding and effect
Tayem et al. (2015) [65]	Cross-sectional study - Jordan - 100 Cases were selected from five large Jordanian hospitals including oncology services. - 200 Controls were selected from hospital personnel, outpatients and visitors.	- Exposure: meat, dairy products and fat. - Confounders: age, sex, BMI, RA, total fat, income, occupation, education level, marital status, cigarette smoking other food patterns and family history of CRC.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (110 males and 104 females). - Group 2: Healthy controls (126 (109M:17F)).	- The daily consumption of - -Lactobacilli OR = 1.2 (95% CI: 0.5-3.2), p = 0.03. - Milk OR = 1.26 (95% CI: 0.2-7.4), p = 0.06. - White cheese OR = 0.65 (95% CI: 0.46-2.4) p = 0.004. - Low income OR = 1.68 (95% CI: 0.7-3.6), p = 0.11. - The weekly consumption of - - Cooked yogurt OR = 0.59 (95% CI: 0.25-1.3) p = 0.01. - The monthly consumption of - - Processed cheese OR = 0.069 (95% CI: 0.01-1.4), p = 0.004.
Sahed et al. (2015) [67]	Cross-sectional study - Jordan - 220 Cases were selected from five major Jordanian hospitals including oncology services. - 240 Controls were selected from hospital personnel, outpatients, visitors, and accompanying individuals (a first degree relative).	- Exposure: rice food groups: grains, vegetables, fruits, milk, and meat and legumes. - Confounders: total fat, age, sex, RA, family history of CRC, socioeconomic, marital status, and cigarette smoking.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (110 males and 88 females). - Group 2: Healthy controls (210) (118 males and 132 females).	- Milk OR = 1.2 (95% CI: 0.4-4.3). - Nougat OR = 0.627 (95% CI: 0.3-1.1). - Laban OR = 1.32 (95% CI: 0.2-7.2). - White cheese OR = 1.46 (95% CI: 0.56-4.1).
Milfouz et al. (2014) [63]	Cross-sectional study - Egypt - 100 Cases were selected from Minia oncology center. - 300 Controls were selected from community.	- Exposure: dietary and lifestyle factors. - Confounders: RA, fat and vegetables.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (100). - Group 2: Controls (300).	- Inverse association with calcium with diet OR = 0.28 (95% CI: 0.04-1.7).
Arafa et al. (2011) [66]	Cross-sectional study - Jordan - 220 Cases were selected from Al-Balqa Hospital. - 240 Controls were selected from hospital personnel, outpatients, visitors, and accompanying individuals (a first degree relative).	- Exposure: smoking alcohol drinking, family history of CRC, vitamins supplement, monthly income and physical activity during life using a FIT. - Confounders: routine exercise practice, smoking history, BMI, fat, vegetable, meat, and legume.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (110 males and 102 females). - Group 2: Controls (210) (118 males and 102 females).	- Milk, yogurt and cheese OR = 0.34 (95% CI: 0.16-0.74). - Calcium OR = 0.59 (95% CI: 0.19-1.6).
Garnel et al. (2015) [68]	Cross-sectional study - Turkey - 52 Cases were selected from Hacettepe Hospital. - 100 Controls were selected from Ministry of Health and Family Affairs of Turkey. - 100 Controls were selected from surgery and orthopedic departments.	- Exposure: fat, protein, fiber, iron, calcium, zinc, vitamin A, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D. - Confounders: age, sex, occupation, smoking, alcohol, walking, frequency of consumption.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (52 males and 22 females). - Group 2: Controls (100).	- Milk OR = 1.04 (95% CI: 0.32-3.7).

help in the revision of the manuscript and her great effort during the drafting.

**Funding**  
No funding was received for this systematic review.

**Availability of data and materials**  
All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

**Authors' contributions**  
ME and MMD conceived the study design, interpretation of the data, and wrote the manuscript. ZH contributed to the conception, the design of the study and the acquisition of data. BE contributed to the conception of the study and the acquisition of data. BE supervised the data collection, contributed to the study design, and in the data collection, and corrected the manuscript. All authors have read and approved the manuscript.

**Ethics approval and consent to participate**  
Ethical approval is not required for this review.

**Consent for publication**  
Not applicable.

**Competing interests**  
The authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note**  
Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Author details**  
1Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy of Fayoum, Sidi Mohamed Ben Abdallah University Fayoum, Marsa Matruh, Faculty of Science El-Minia, Laboratory of Microbiology and Medical Biology, Faculty of Medicine and Pharmacy of Fayoum, Sidi Mohamed Ben Abdallah University Fayoum, Marsa Matruh.

Received: 31 March 2017 Accepted: 16 February 2018  
Published online: 01 March 2018

1. Bray L, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I. Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin Oncol*. 2012;30:1517-31.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik I, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin Oncol*. 2015;15:2093-109.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik I, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin Oncol*. 2015;15:2093-109.
4. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
5. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
6. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
7. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
8. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
9. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
10. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.

**Table 4** Main results of included studies (Continued)

Author/Year/Reference	Study design and setting	Exposure and Confounders	Outcome	Comparison	Main finding and effect
Nader et al. (2008) [64]	Cross-sectional study - Saudi Arabia - 100 Cases were selected from King Fahad Hospital & KFMC and 200 Controls were selected from KFMC and KFMC.	- Exposure: fat, protein, fiber, iron, calcium, zinc, vitamin A, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D. - Confounders: age, sex, occupation, smoking, alcohol, walking, frequency of consumption.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (100). - Group 2: Controls (200).	- The daily consumption of - -Lactobacilli OR = 1.2 (95% CI: 0.5-3.2), p = 0.03. - Milk OR = 1.26 (95% CI: 0.2-7.4), p = 0.06. - White cheese OR = 0.65 (95% CI: 0.46-2.4) p = 0.004. - Low income OR = 1.68 (95% CI: 0.7-3.6), p = 0.11. - The weekly consumption of - - Cooked yogurt OR = 0.59 (95% CI: 0.25-1.3) p = 0.01. - The monthly consumption of - - Processed cheese OR = 0.069 (95% CI: 0.01-1.4), p = 0.004.
Nader et al. (2007) [65]	Cross-sectional study - Saudi Arabia - 100 Cases were selected from King Fahad Hospital & KFMC and 200 Controls were selected from KFMC and KFMC.	- Exposure: fat, protein, fiber, iron, calcium, zinc, vitamin A, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D. - Confounders: age, sex, occupation, smoking, alcohol, walking, frequency of consumption.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (100). - Group 2: Controls (200).	- The daily consumption of - -Lactobacilli OR = 1.2 (95% CI: 0.5-3.2), p = 0.03. - Milk OR = 1.26 (95% CI: 0.2-7.4), p = 0.06. - White cheese OR = 0.65 (95% CI: 0.46-2.4) p = 0.004. - Low income OR = 1.68 (95% CI: 0.7-3.6), p = 0.11. - The weekly consumption of - - Cooked yogurt OR = 0.59 (95% CI: 0.25-1.3) p = 0.01. - The monthly consumption of - - Processed cheese OR = 0.069 (95% CI: 0.01-1.4), p = 0.004.
Nader et al. (2007) [66]	Cross-sectional study - Saudi Arabia - 100 Cases were selected from King Fahad Hospital & KFMC and 200 Controls were selected from KFMC and KFMC.	- Exposure: fat, protein, fiber, iron, calcium, zinc, vitamin A, vitamin E, vitamin K, vitamin B12, vitamin C, vitamin D. - Confounders: age, sex, occupation, smoking, alcohol, walking, frequency of consumption.	CRC in both sexes	- Group 1: CRC cases (100). - Group 2: Controls (200).	- The daily consumption of - -Lactobacilli OR = 1.2 (95% CI: 0.5-3.2), p = 0.03. - Milk OR = 1.26 (95% CI: 0.2-7.4), p = 0.06. - White cheese OR = 0.65 (95% CI: 0.46-2.4) p = 0.004. - Low income OR = 1.68 (95% CI: 0.7-3.6), p = 0.11. - The weekly consumption of - - Cooked yogurt OR = 0.59 (95% CI: 0.25-1.3) p = 0.01. - The monthly consumption of - - Processed cheese OR = 0.069 (95% CI: 0.01-1.4), p = 0.004.

**Abbreviations** CI: confidence interval; OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% confidence interval; FIT: Food Frequency Questionnaire; RA: regular alcohol; BMI: body mass index; RA: physical activity.

were not validated and the frequency of each food consumption was calculated by a scale of two values: Rare frequent. Thus, the quality of usable questionnaire was weak, which might have led to a lack of information and precision, and might have over- or under-estimated dietary intake.

Equally important, data analysis was not always adjusted for all potential confounders as energy intake, BMI, nutrient intake and alcohol intake. Therefore, results from these studies ought to be interpreted with caution.

The major limit of the Jordanian study [44], even if it's a prospective study, was the low number of voluntary participants, alongside with the large proportion of interviewed patients who did not finish the 1 year of calcium intervention and non-intervened patients who did not comply with the 1 year recall biopsy. This study may lack of power and its results may not apply in a similar situation.

## Conclusion

This review, which is the first study in its kind in MENA countries, presented the main results about the association between CRC and dairy products in this region. The highlighted results were inconsistent, controversial, and studies had several limitations. Further studies with a best quality of methodology are needed to address the questions about the association between CRC and dairy products in a specific context of MENA region.

## Abbreviations

CI: confidence interval; CI: Conjugated Linoleic Acid; CRC: Colorectal Cancer; FIT: Food Frequency Questionnaire; MENA: Middle East and North Africa; RA: regular alcohol; BMI: body mass index; RA: physical activity.

**Additional Information**  
Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**References**

1. Bray L, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I. Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin Oncol*. 2012;30:1517-31.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik I, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin Oncol*. 2015;15:2093-109.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik I, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin Oncol*. 2015;15:2093-109.
4. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
5. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
6. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
7. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
8. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
9. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
10. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: IARC; 2014.
11. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
12. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
13. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
14. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
15. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
16. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
17. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
18. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
19. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
20. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
21. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
22. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
23. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
24. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
25. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
26. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
27. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
28. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
29. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
30. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
31. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
32. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
33. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
34. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
35. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
36. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
37. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
38. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
39. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
40. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
41. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
42. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
43. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
44. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
45. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
46. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
47. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
48. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
49. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
50. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
51. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
52. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
53. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
54. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
55. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
56. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
57. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
58. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
59. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
60. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
61. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
62. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
63. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
64. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
65. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
66. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
67. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
68. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
69. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
70. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
71. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
72. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
73. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
74. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
75. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
76. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
77. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
78. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
79. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
80. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
81. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
82. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
83. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
84. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
85. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
86. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
87. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
88. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
89. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
90. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
91. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
92. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
93. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
94. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
95. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
96. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
97. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
98. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
99. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.
100. World Cancer Research Fund. *World Cancer Research Report 2014*. Washington, DC: WCRF; 2014.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selection process helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and other major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at [www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

# Article 2

**RESEARCH** Open Access

# Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults

Khaoula El Khany<sup>1,2</sup>, Vanessa Garcia-Larsen<sup>3,4</sup>, Mohamed Khalif<sup>5</sup>, Meimouna Mirt Sid Deoula<sup>1</sup>, Abdelilah Benlamine<sup>6</sup>, Amran Ibrahim<sup>7</sup>, Mohamed Chahib Benjeloun<sup>8</sup> and Karima El Rhazi<sup>1</sup>

**Abstract**  
**Background:** To date, no culture-specific food frequency questionnaires (FFQ) are available in North Africa. The aim of this study was to adapt and examine the reproducibility and validity of an FFQ or use in the Moroccan population.  
**Methods:** The European Global Asthma and Allergy Network (GA<sup>2</sup>LEN) FFQ was used to assess its applicability in Morocco. The GA<sup>2</sup>LEN FFQ is comprised of 81 food sections and 200 food items. Using scientific published literature, as well as local resources, we identified and added foods that were representative of the Moroccan diet. Translation of the FFQ into Moroccan Arabic was carried out following the World Health Organization (WHO) standard operational procedure. To test the validity and the reproducibility of the FFQ, 105 healthy adults working at Hassan II University Hospital Center of Fez were invited to answer the adapted FFQ in two occasions, 1 month apart, and to complete three 24-h dietary recall questionnaires during the period. Pearson correlation and Bland-Altman plots were used to assess validity of nutrient intakes. The reproducibility between nutrient intakes as reported from the first and second FFQ were calculated using intraclass correlation coefficient (ICC). All nutrients were log transformed to improve normality and were adjusted using the residual method.  
**Results:** The adapted FFQ was completed of 255 items that included traditional Moroccan foods. Eighty-seven adults (mean age 27.3 ± 5.7 years) completed all the questionnaires. For energy and nutrient, the intakes reported in the FFQ were higher than the mean intakes reported by the 24-h recall questionnaires. The Pearson correlation coefficients between the first FFQ and the mean of three 24-h recall questionnaires were statistically significant. For validity, de-atenuated correlations were all positive, statistically significant and ranging from 0.24 (fiber) to 0.93 (total MUFAs). For reproducibility, the ICCs were statistically significant and ranged between 0.69 for fat and 0.84 for Vitamin A.  
**Conclusions:** This adapted FFQ is an acceptable tool to assess usual dietary intake in Moroccan adults. Given its representativeness of local food intake, it can be used as an instrument to investigate the role of diet on health and disease outcomes.

**Keywords:** Food Frequency questionnaire, Morocco, North Africa, Validity, Reproducibility, Diet, GA<sup>2</sup>LEN

**Background**

The burden of chronic non-communicable diseases (NCD) in African countries continues to rise [1]. The epidemiological profile of North Africa increasingly mirrors that of more developed societies, where cancer, cardiovascular, and respiratory diseases represent a major societal and health burden. Prevalence of these, and other NCDs related to diet, has continuously increased in the last two decades [2–4], but there is scant scientific evidence on the role of dietary habits on disease risk and prevalence in the Moroccan population [5, 6].  
 Food frequency questionnaires (FFQs) are a helpful instrument to ascertain usual dietary intake and its relationship with health and disease outcomes [7, 8]. Although FFQs are widely used in Europe and America [9, 10], nutritional epidemiology in Morocco remains hindered by the lack of locally representative dietary questionnaires, particularly FFQs. We are only aware of one FFQ recently developed to ascertain usual fruit and vegetable intake in Moroccan adults [11]. To date, the vast majority of what we know about dietary habits and chronic disease in this country relates to their association with Ramadan and obesity [2, 12].  
 The rapid socio-economic transition in North Africa has been accompanied by changes in the way the population eat, which are not easily captured with dietary questionnaires. From, for example, high income countries, Morocco is a fast-growing developing country with a diet characterized by intake of vegetable-based dish, spices, and meat [11–13], and a rich combination of very traditional dishes with a more modern cuisine. Having FFQs that reflect such transitions and cultural features are urgently needed to identify regionally and locally relevant dietary risk factors for health and disease outcomes. To implement these FFQs, the validity and reproducibility of the instrument needs to be assessed [14, 15].  
 Our study was aimed at adapting the international GA<sup>2</sup>LEN FFQ to include staple foods consumed in Morocco, and at validating it in a sample of health Moroccan adults.

**FFQ adaptation**

The Global Asthma and Allergy Network (GA<sup>2</sup>LEN) FFQ was adapted to reflect the Moroccan diet. The GA<sup>2</sup>LEN FFQ was designed to be used as a single, common instrument to assess dietary intake across Europe [9]. It was initially piloted and validated in five European countries, and it has been subsequently used in several multi-national studies including high and low income countries [16].  
 To adapt the GA<sup>2</sup>LEN FFQ to the Moroccan diet we compiled information published in the scientific literature on usual foods commonly consumed in Morocco and those were added to each section. In order to attain its international comparability, several food items from the original GA<sup>2</sup>LEN FFQ were kept in each of the sections even though they were not necessarily relevant to the Moroccan diet (e.g. pork or alcohol intake).  
 The Standard Operational Procedure (SOP) of the World Health Organization [17] was followed for the forward and back translations from English to Moroccan Arabic. A first translation from English into Moroccan Arabic (version 1) was carried out by a bilingual person. This version was then tested amongst five people from the respiratory unit of the University Hospital of Fez. Doubts and difficulties in answering the questions were investigated and after this initial assessment, a second Arabic version was produced (version 2). To improve the identification of foods relevant to the Moroccan population, the research team in Fez also visited several local markets and supermarkets to identify common food names and foods that could be relevant and were added accordingly, adding up to a total of 255 food items in the FFQ (Table 1). Subsequent back-translation into English was performed by another translator with a good knowledge of English but who had not seen the FFQ before. A final draft of the FFQ (version 3) was agreed in Moroccan Arabic and English (Table 1).  
 Each food item in the FFQ was assigned a portion size using standard local household units such as plate, bowl, spoon, glass, and glass of water as well as using photographs from a booklet (Food and typical preparations of the Moroccan population) [14].  
 Frequency of dietary intake reported in the FFQ was estimated by selecting one of eight categories: none, once to three times per month, once a week, twice to four per week, five to six times per week, once per day, twice to three times, more than four times.

**Methods**

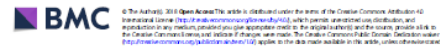
**Participants**

One hundred five adults working at Hassan II University Hospital Center of Fez were invited to answer the three 24-Hour Recall and the FFQ in two occasions. Eligibility to take part in the study was defined as having a regular diet over the previous 12 months and not have used any medications known to affect food intake or appetite during this period. The subjects had a stable weight. Data collection was conducted over a period of 4 months (July to October) in 2009.

**Validation of the FFQ**

The FFQ was validated against the average of three 24-h recall questionnaires over a period of 1 month (Fig. 1). Participants were first asked to answer a 24-h recall questionnaire, where they reported all the foods and beverages consumed the day before, providing

\* Correspondence: [ekhany@uic.edu](mailto:ekhany@uic.edu)  
 Department of International Health, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, USA  
 2Population Health and Occupational Disease, NCI, Imperial College London, London, UK  
 Full list of author information is available at the end of the article



**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco

Name	Name
1)Bread	Any type of bread
Any type of bread	Bread, wholemeal, engra (Draou Zwiir)
Bread, wholemeal, engra (Draou Zwiir)	Bread, white, French stick
Bread, white, French stick	Bread of zizane (Bz)
Bread of zizane (Bz)	Milouaty/balghemmen/balghemmen/balghemmen
Milouaty/balghemmen/balghemmen/balghemmen	Bread of vinda/haicha (Semolina)
Bread of vinda/haicha (Semolina)	Homemade bread
Homemade bread	Other type of bread (bakery)
Other type of bread (bakery)	2)Grains with grains
2)Grains with grains	Any type of grains
Any type of grains	Azula/Arizola
Azula/Arizola	Dakhla/balghemmen
Dakhla/balghemmen	Partridge (harba), milk
Partridge (harba), milk	Alkhan
Alkhan	Corn flakes
Corn flakes	3)Cereals
3)Cereals	Barley Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape
Barley Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape	Barley Cereals, cooked with sugar and cinnamon
Barley Cereals, cooked with sugar and cinnamon	Wheat Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape
Wheat Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape	Wheat Cereals, cooked with sugar and cinnamon
Wheat Cereals, cooked with sugar and cinnamon	Corn Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape
Corn Cereals, cooked with meat, vegetable and dried grape	Corn Cereals, cooked with sugar and cinnamon
Corn Cereals, cooked with sugar and cinnamon	4)Fats
4)Fats	Any type of fats
Any type of fats	Pasta white (hard) (Spaghetti, Mezzaron)
Pasta white (hard) (Spaghetti, Mezzaron)	Pasta, whole meal, baked
Pasta, whole meal, baked	Pasta with meat, vegetables and cheese
Pasta with meat, vegetables and cheese	5)Cheese
5)Cheese	Cheddar
Cheddar	Any type of milk, cheese
Any type of milk, cheese	6)Eggs
6)Eggs	Any type of eggs, chicken
Any type of eggs, chicken	Madeline cake
Madeline cake	Cake with date
Cake with date	7)Desserts
7)Desserts	Any animal fat (butter)
Any animal fat (butter)	Butter with less fat (40% less fat)
Butter with less fat (40% less fat)	Butter with less fat (from 40 to 50% fat)
Butter with less fat (from 40 to 50% fat)	8)Meat
8)Meat	Any animal fat (butter)
Any animal fat (butter)	9)Meat
9)Meat	Any type of dried fruit
Any type of dried fruit	Peanut, plain
Peanut, plain	Custard nuts, mixed & salted
Custard nuts, mixed & salted	Almonds, roasted
Almonds, roasted	Walnuts
Walnuts	10)Fruit
10)Fruit	Pineapple, mixed & salted

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Any type of fruit	Any type of fruit, brown, baked
Any type of fruit, brown, baked	Rice, white, may cod, baked
Rice, white, may cod, baked	Rice, brown, baked
Rice, brown, baked	Noodle, rice, dried
Noodle, rice, dried	7)Legs
7)Legs	Sage, white
Sage, white	Legs, fruit spread
Legs, fruit spread	Honey
Honey	Syrup, golden
Syrup, golden	8)Meats without chorizos
8)Meats without chorizos	Chew waxes
Chew waxes	Ridge
Ridge	Isfahan
Isfahan	Grain, chewy bar
Grain, chewy bar	Pink shiro glass
Pink shiro glass	9)Chorizos
9)Chorizos	Any type of chorizo
Any type of chorizo	Chorizo covered bar with fruit/vegetable
Chorizo covered bar with fruit/vegetable	Neutral white and black chorizo
Neutral white and black chorizo	10)Vegetable oil
10)Vegetable oil	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Oil, vegetable, blended, average
Oil, vegetable, blended, average	Oil, sunflower
Oil, sunflower	Oil, olive
Oil, olive	Oil, Argan
Oil, Argan	Oil, corn
Oil, corn	11)Meat and vegetable fat
11)Meat and vegetable fat	Any meat and vegetable fat (except soy fat)
Any meat and vegetable fat (except soy fat)	Light margarine or less fat (50% fat)
Light margarine or less fat (50% fat)	Margarine (from 40 to 50% fat)
Margarine (from 40 to 50% fat)	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Mixed fat (except soy)
Mixed fat (except soy)	Original fat of soy (any type)
Original fat of soy (any type)	12)Other and animal fat
12)Other and animal fat	Any animal fat (butter)
Any animal fat (butter)	Butter with less fat (40% less fat)
Butter with less fat (40% less fat)	Butter with less fat (from 40 to 50% fat)
Butter with less fat (from 40 to 50% fat)	13)Nuts
13)Nuts	Any type of dried fruit
Any type of dried fruit	Peanut, plain
Peanut, plain	Custard nuts, mixed & salted
Custard nuts, mixed & salted	Almonds, roasted
Almonds, roasted	Walnuts
Walnuts	14)Fruit
14)Fruit	Pineapple, mixed & salted

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Any type of fruit	Any type of fruit, brown, baked
Any type of fruit, brown, baked	Rice, white, may cod, baked
Rice, white, may cod, baked	Rice, brown, baked
Rice, brown, baked	Noodle, rice, dried
Noodle, rice, dried	7)Legs
7)Legs	Sage, white
Sage, white	Legs, fruit spread
Legs, fruit spread	Honey
Honey	Syrup, golden
Syrup, golden	8)Meats without chorizos
8)Meats without chorizos	Chew waxes
Chew waxes	Ridge
Ridge	Isfahan
Isfahan	Grain, chewy bar
Grain, chewy bar	Pink shiro glass
Pink shiro glass	9)Chorizos
9)Chorizos	Any type of chorizo
Any type of chorizo	Chorizo covered bar with fruit/vegetable
Chorizo covered bar with fruit/vegetable	Neutral white and black chorizo
Neutral white and black chorizo	10)Vegetable oil
10)Vegetable oil	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Oil, vegetable, blended, average
Oil, vegetable, blended, average	Oil, sunflower
Oil, sunflower	Oil, olive
Oil, olive	Oil, Argan
Oil, Argan	Oil, corn
Oil, corn	11)Meat and vegetable fat
11)Meat and vegetable fat	Any meat and vegetable fat (except soy fat)
Any meat and vegetable fat (except soy fat)	Light margarine or less fat (50% fat)
Light margarine or less fat (50% fat)	Margarine (from 40 to 50% fat)
Margarine (from 40 to 50% fat)	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Mixed fat (except soy)
Mixed fat (except soy)	Original fat of soy (any type)
Original fat of soy (any type)	12)Other and animal fat
12)Other and animal fat	Any animal fat (butter)
Any animal fat (butter)	Butter with less fat (40% less fat)
Butter with less fat (40% less fat)	Butter with less fat (from 40 to 50% fat)
Butter with less fat (from 40 to 50% fat)	13)Nuts
13)Nuts	Any type of dried fruit
Any type of dried fruit	Peanut, plain
Peanut, plain	Custard nuts, mixed & salted
Custard nuts, mixed & salted	Almonds, roasted
Almonds, roasted	Walnuts
Walnuts	14)Fruit
14)Fruit	Pineapple, mixed & salted

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Any type of fruit	Any type of fruit, brown, baked
Any type of fruit, brown, baked	Rice, white, may cod, baked
Rice, white, may cod, baked	Rice, brown, baked
Rice, brown, baked	Noodle, rice, dried
Noodle, rice, dried	7)Legs
7)Legs	Sage, white
Sage, white	Legs, fruit spread
Legs, fruit spread	Honey
Honey	Syrup, golden
Syrup, golden	8)Meats without chorizos
8)Meats without chorizos	Chew waxes
Chew waxes	Ridge
Ridge	Isfahan
Isfahan	Grain, chewy bar
Grain, chewy bar	Pink shiro glass
Pink shiro glass	9)Chorizos
9)Chorizos	Any type of chorizo
Any type of chorizo	Chorizo covered bar with fruit/vegetable
Chorizo covered bar with fruit/vegetable	Neutral white and black chorizo
Neutral white and black chorizo	10)Vegetable oil
10)Vegetable oil	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Oil, vegetable, blended, average
Oil, vegetable, blended, average	Oil, sunflower
Oil, sunflower	Oil, olive
Oil, olive	Oil, Argan
Oil, Argan	Oil, corn
Oil, corn	11)Meat and vegetable fat
11)Meat and vegetable fat	Any meat and vegetable fat (except soy fat)
Any meat and vegetable fat (except soy fat)	Light margarine or less fat (50% fat)
Light margarine or less fat (50% fat)	Margarine (from 40 to 50% fat)
Margarine (from 40 to 50% fat)	Normal margarine (more than 70% fat)
Normal margarine (more than 70% fat)	Mixed fat (except soy)
Mixed fat (except soy)	Original fat of soy (any type)
Original fat of soy (any type)	12)Other and animal fat
12)Other and animal fat	Any animal fat (butter)
Any animal fat (butter)	Butter with less fat (40% less fat)
Butter with less fat (40% less fat)	Butter with less fat (from 40 to 50% fat)
Butter with less fat (from 40 to 50% fat)	13)Nuts
13)Nuts	Any type of dried fruit
Any type of dried fruit	Peanut, plain
Peanut, plain	Custard nuts, mixed & salted
Custard nuts, mixed & salted	Almonds, roasted
Almonds, roasted	Walnuts
Walnuts	14)Fruit
14)Fruit	Pineapple, mixed & salted

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Beer/juze	Chicken grilled and marinated
Mineral water	Turkey steamed
20-Coffee/tea	Turkey cooked in tagine
Tea, infusion	Turkey grilled and roasted
Coffee, instant, made up	Wings and liver of turkey
Tea (coffee, liquid)	Roasty cooked, consumed
Tea (herbs, leaves, infusion)	Any poultry steamed, consumed (eg, mouton, chicken)
Milk, fresh	25(0) (yolk)
Other hot-fat infusions	Liver of beef, lamb
21-Omelette	Tongue, heart, kidney, head, brain, of cow or beef or sheep, lamb
Any type of omelette	22-Fish
22-Wine	Any fish fresh, steamed, white, fat
Any type of wine	Fresh fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Wine, red	White fish (eg, sole, merlu)
Wine, white, dry	White fish (other sea food) (egg of fish)
Wine, rose	Seafood shrimp, squid, mussel
23-Other-alcoholic beverages	From seafood
Port, sherry, liqueur	Frozen fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Spirits 37(0)	Frozen white fish (eg, sole, merlu)
24-Red meat	Consumed fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Any type of red meat (beef, cow, lamb, goat)	Fat fish steamed or smoked (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Beef (filet mignon, flank, brisket, beef, roast, steamed, grilled)	White fish steamed or smoked (eg, sole, merlu)
Beef in tagine	Consumed seafood shrimp, squid, mussel
Mixed meat of beef	24(Eggs)
Lamb, grilled, steamed, roasted	Farmer eggs
Lamb cooked in tagine, Moroccan	Farmer eggs boiled or sandwich
Mixed meat of lamb	Farmer eggs' mezzé, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Goat meat	Cheese with farmer eggs (Sale, egg fat)
Veal, fillet, meat	Industrial eggs
Goat meat	Industrial egg (boiled or sandwich)
Rabbit, dark, partridge	Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Sausage of beef, lamb, cow, chicken, fried	Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Kebab or kebab filled with meat	Cheese with industrial egg (Sale, egg fat)
Kebab, chicken	25(Milk of cow/milk of sheep)
Yogh	Whole milk (full cream/whole, 3.5% fat)
25-Dried meat	Thin slices or with fat
Shish kebab meat with oil and cooked with fat, cow	Skimmed milk (Milk, cow, skimmed, 0.5% fat)
Shish kebab meat with oil and cooked with fat, sheep	Semi-skimmed milk (Milk, cow, partly skimmed, 1.5% fat)
Quesad (dried meat with salt, sheep, cow)	Milk powder
Dried pork meat	Fat
26-Poultry	Soy milk
Any type of chicken	Soylent
Chicken steamed	Yeast
Chicken cooked in tagine	Yeast Active

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Chicken grilled and marinated	Turkey steamed
Turkey steamed	Turkey cooked in tagine
Turkey cooked in tagine	Turkey grilled and roasted
Turkey grilled and roasted	Wings and liver of turkey
Wings and liver of turkey	Roasty cooked, consumed
Roasty cooked, consumed	Any poultry steamed, consumed (eg, mouton, chicken)
Any poultry steamed, consumed (eg, mouton, chicken)	25(0) (yolk)
25(0) (yolk)	Liver of beef, lamb
Liver of beef, lamb	Tongue, heart, kidney, head, brain, of cow or beef or sheep, lamb
Tongue, heart, kidney, head, brain, of cow or beef or sheep, lamb	22-Fish
22-Fish	Any fish fresh, steamed, white, fat
Any fish fresh, steamed, white, fat	Fresh fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Fresh fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)	White fish (eg, sole, merlu)
White fish (eg, sole, merlu)	White fish (other sea food) (egg of fish)
White fish (other sea food) (egg of fish)	Seafood shrimp, squid, mussel
Seafood shrimp, squid, mussel	From seafood
From seafood	Frozen fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Frozen fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)	Frozen white fish (eg, sole, merlu)
Frozen white fish (eg, sole, merlu)	Consumed fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Consumed fat fish (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)	Fat fish steamed or smoked (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)
Fat fish steamed or smoked (eg, salmon, tuna, mackerel, sardine, trout)	White fish steamed or smoked (eg, sole, merlu)
White fish steamed or smoked (eg, sole, merlu)	Consumed seafood shrimp, squid, mussel
Consumed seafood shrimp, squid, mussel	24(Eggs)
24(Eggs)	Farmer eggs
Farmer eggs	Farmer eggs boiled or sandwich
Farmer eggs boiled or sandwich	Farmer eggs' mezzé, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Farmer eggs' mezzé, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes	Cheese with farmer eggs (Sale, egg fat)
Cheese with farmer eggs (Sale, egg fat)	Industrial eggs
Industrial eggs	Industrial egg (boiled or sandwich)
Industrial egg (boiled or sandwich)	Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes	Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes
Industrial egg mezzé, Omelette, egg with tomato, egg with pepper and tomatoes	Cheese with industrial egg (Sale, egg fat)
Cheese with industrial egg (Sale, egg fat)	25(Milk of cow/milk of sheep)
25(Milk of cow/milk of sheep)	Whole milk (full cream/whole, 3.5% fat)
Whole milk (full cream/whole, 3.5% fat)	Thin slices or with fat
Thin slices or with fat	Skimmed milk (Milk, cow, skimmed, 0.5% fat)
Skimmed milk (Milk, cow, skimmed, 0.5% fat)	Semi-skimmed milk (Milk, cow, partly skimmed, 1.5% fat)
Semi-skimmed milk (Milk, cow, partly skimmed, 1.5% fat)	Milk powder
Milk powder	Fat
Fat	Soy milk
Soy milk	Soylent
Soylent	Yeast
Yeast	Yeast Active
Yeast Active	

**Table 1** Foods included in FFQ for Morocco (Continued)

Name	Name
Any type of cheese	Hard cheese (eg, Cheddar, Parmesan)
Hard cheese (eg, Cheddar, Parmesan)	Soft cheese Camembert, Brie, Philadelphia)
Soft cheese Camembert, Brie, Philadelphia)	Semi hard Cheese Gouda, Fromental/Fabron)
Semi hard Cheese Gouda, Fromental/Fabron)	Brie (Natural or smoked)
Brie (Natural or smoked)	Fresh cheese (eg, Vich, Mozzarella)
Fresh cheese (eg, Vich, Mozzarella)	Other la vache qui rit, Rita, Comté du lait, Justo
Other la vache qui rit, Rita, Comté du lait, Justo	31-Other dairy products
31-Other dairy products	Ice cream
Ice cream	Creem
Creem	Fresh cream
Fresh cream	Double cream
Double cream	33-Miscellaneous foods
33-Miscellaneous foods	Soup with vegetables and meat
Soup with vegetables and meat	Soup with meat or oil
Soup with meat or oil	Soup with fish
Soup with fish	Tapine with meat or poultry
Tapine with meat or poultry	Salt fish
Salt fish	Pasta
Pasta	Sorghum
Sorghum	Chickpeas
Chickpeas	Ketchup
Ketchup	Salt water
Salt water	Mustard
Mustard	

The FFQ was completed in two occasions, a month apart, a day after participants completed the first and last 24-h recall questionnaires.

**Nutritional composition data for Moroccan foods**

Available Food Composition Tables from Morocco were used to derive nutrient composition for several traditional dishes and for some modern products [14, 15]. A detailed information needed for non-traditional (modern) foods was obtained from other regional sources of data, namely the Tunisian food composition table [18], the food composition table for African countries (FAC) [19], the French food composition table (CQJAL) [20] and the United States department of agriculture nutrient database (USDA) [21]. To calculate total energy intake (TEI), macro- and micro-nutrient intakes, we created a syntax using the SPSS 20 software. First, the amount of servings consumed was estimated using the standard food portion sizes and these were converted into grams per day [14]. For occasional foods, participants were asked to answer the question based on intake when these foods were available. The daily intake was calculated according to the number of months per year that each seasonal food was available. TEI and nutrient intakes were calculated by multiplying the frequency of consumption of each food item by the content (per 100 g) and by the specified portion, and then adding the contribution from all food items.

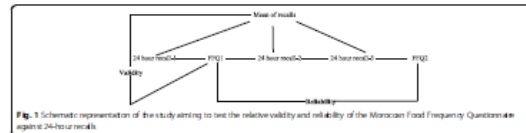
**Socio-demographic characteristics**

The FFQ had an additional section enquiring about general characteristics namely age, sex, educational level, and occupation. To estimate body mass index (BMI), height and weight were measured using a calibrated equipment (stadiometer and weighing scale, respectively) and BMI was derived using the formula weight (kg) divided by height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

**Statistical analysis**

Descriptive results were expressed as means standard deviations, or as percentages and frequencies for continuous and qualitative variables, respectively.

qualitative (eg, type of food) and quantitative (eg, portions) details. Each of the three 24-h recall questionnaires was administered 10 days apart, on two working days and 1 week-end day. The recalled food items were assigned to the food groups of the adapted FFQ.



**Fig. 1** Schematic representation of the study aiming to test the relative validity and reliability of the Moroccan Food Frequency Questionnaire against 24-hour recalls

The mean daily intake of the three 24-h recall questionnaires was used as a representative average of the consumption reported in these questionnaires. Descriptive means and standard deviations of nutrient intakes estimated by the FFQ (the first and second time (FFQ1) and, FFQ2), and the average of the three 24-h recall questionnaires are presented as untransformed values. As nutrient variables were not normally distributed these were log-transformed (log10) to reduce skewness and optimize the normality of the distribution. Validity of the FFQ was compared with the average of three 24-h recall questionnaires using Pearson correlation coefficients. Adjustment correlation coefficients for TEI were calculated using the residual method [22] (with TEI as the independent variable and the nutrient as the dependent variable). Energy adjusted intakes were calculated by adding the mean nutrient intake to the residual derived from the regression analysis. The de-attenuated correlations [23] were calculated to remove the within-person variability found in the 24-h recall questionnaires using the following formula:

$$r_a = r_{uv} \sqrt{\frac{1+r}{1-r}}$$

$r_a$  is the corrected correlation between the energy adjusted nutrient derived from the FFQ and 24-h recall questionnaires,  $r_{uv}$  is the observed correlation,  $r$  is the ratio of estimated within-person and between-person variation in nutrient intake derived from the three 24-h recall questionnaires, and  $n$  is the number of replicated recalls ( $n=3$ ).

Bland-Altman plots [24, 25] were used to assess agreement between the two methods. For this analysis, the average values of FFQ1 and three 24-hour recalls (FFQ1 + Mean 24 HRs)/2 were plotted against the difference in intake between the two methods, and the limits of agreement (mean difference + 1.96 SD (differences)) were used to show how large the disagreements between the two methods.

For the reproducibility of the FFQ, the agreement between FFQ1 and FFQ2 was assessed by Pearson product-moment correlation coefficients and intra-class correlation coefficients (ICC) of transformed nutrients and energy-adjusted nutrient intakes. Statistical analyses were performed using SPSS 20.0.

**Participant's consent and ethics**

All participants were informed about their role in the study and gave formal consent before being interviewed. The study was approved by the Ethics Committee at University of Fez.

**Results**

The final version of the adapted FFQ contained 255 foods, which were classified into 32 groups as follows:

- (1) bread, (2) breakfast with grains, (3) soussous, (4) pasta, (5) cake, (6) rice, (7) sugar, (8) sweets without chocolate, (9) chocolate, (10) vegetable oil, (11) margarine and vegetable fat, (12) butter and animal fat, (13) dried fruit, (14) legumes, (15) vegetables, (16) potatoes, (17) fruits, (18) juice, (19) non-alcoholic beverages, (20) coffee/tea, (21) beer, (22) wine, (23) other-alcoholic beverages, (24) red meat, (25) poultry, (26) sarak (offal), (27) fish, (28) eggs, (29) milk of cow/milk of soya, (30) cheese, (31) other dairy products, and (32) miscellaneous foods (Table 1).

A total of 97 participants completed all the dietary questionnaires (two FFQs and three 24-h recall questionnaires). Most of the participants were females (70.1%) and young adults (mean age 27.3 ± 5.7 years). Over two thirds of participants (70.6%) had a normal BMI (Table 2). Eighteen subjects did not complete the second FFQ with the main reason being declining to participate again ( $n=12$ ), or not being available after several attempts were made to contact them ( $n=6$ ).

The mean intake of TEI, macro-nutrients and micro-nutrients measured by FFQ1, FFQ2, and the 24-h recall questionnaires are presented in Tables 3. For TEI and nutrients intakes, the means reported in the FFQ1 were higher than the means reported using the average of the three 24-h recall questionnaires. The Bland-Altman plots for energy, and macronutrients (carbohydrates, proteins, and fat) are shown in Fig. 2. The Bland-Altman plots confirmed an over-estimation of nutrient intakes consumption by the FFQ.

Correlations between nutrient intakes derived from the FFQ1 and the mean of the 24-hour recall questionnaires are presented in Table 4. Crude correlation coefficients between the two methods varied from 0.25 (fiber) to

**Table 2** Socio-demographic characteristics and anthropometric measurements of study participants ( $N=97$ )

Characteristics	Results
Age (mean ± SD)	27.3 ± 5.6
Gender (%)	
Female	70.1
Male	29.9
Education (%)	
Primary	2.3
Secondary	10.3
University	87.4
Body mass index category (%)	
Underweight (< 18.5)	3.5
Normal (18.5–24.9)	70.6
Overweight (25–29.9)	22.4
Class BMI ≥ 30	3.5

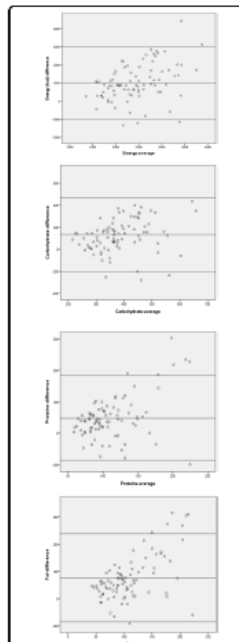
**Table 3** Daily consumption of nutrients estimated by the first and second Food Frequency Questionnaire and mean of three 24-hour recalls

Nutrients	FFQ1		FFQ2		24 Hour Recalls	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Energy (kcal)	2945.5 ± 793.5	2625.5 ± 738.9	1926.7 ± 595.6			
Carbohydrate (g)	452.1 ± 149.7	403.4 ± 148.6	371.9 ± 103.3			
Protein (g)	120.3 ± 41.6	120.9 ± 57.4	87.1 ± 38.2			
Fat (g)	108.2 ± 39.9	103.0 ± 44.3	71.8 ± 30.0			
Total MUFA (g)	110.2 ± 44.0	104.5 ± 57.8	45.8 ± 32.9			
Total PUFA (g)	78.3 ± 33.8	75.5 ± 47.1	31.1 ± 29.9			
Total SFA (g)	80.9 ± 35.6	75.6 ± 56.3	41.4 ± 33.1			
Vitamin A (µg)	445.1 ± 239.9	493.9 ± 299.2	533.1 ± 603.8			
Vitamin E (mg)	22.6 ± 14.6	16.3 ± 11.40	12.6 ± 9.54			
Vitamin B1 (mg)	73.4 ± 53.1	81.1 ± 48.7	28.0 ± 30.2			
Selenium (µg)	138.4 ± 74.0	144.7 ± 67.2	91.1 ± 63.7			
Magnesium (mg)	567.3 ± 233.0	568.7 ± 230.3	324.7 ± 143.7			
Calcium (mg)	124.6 ± 60.6	118.7 ± 57.6	75.0 ± 40.2			
Iron (mg)	28.5 ± 22.4	30.7 ± 25.6	16.9 ± 11.4			
Fiber (g)	49.4 ± 38.5	44.9 ± 32.1	26.3 ± 37.4			

0.89 (total monounsaturated fatty acids (MUFA)), and were statistically significant. Adjusting for TEI was statistically significant for all nutrients but it decreased the value of correlation coefficients. However, de-attenuation (adjustment for residual measurement error) increased all correlation coefficients, ranging from 0.24 (fiber) to 0.93 (total MUFA). The intra-class correlation coefficients (ICC) and Pearson correlation coefficients for both the unadjusted and the energy adjusted nutrient intakes estimated from FFQ1 and FFQ2 were presented in Table 5. The Pearson correlations (unadjusted) between nutrient intakes assessed by two FFQ varied from 0.62 (carbohydrates) to 0.76 (Vitamin A). Adjusting for total energy intake decreased all correlation coefficients, ranging from 0.53 (fat) to 0.73 (Vitamin A). The ICCs unadjusted ranged from 0.76 (carbohydrates) to 0.86 (Vitamin A and Vitamin C). The ICCs energy adjusted ranged from 0.69 (fat) to 0.84 (Vitamin A). All correlations were statistically significant.

**Discussion**

Our study described the process of adaptation of the international GA'LEN FFQ for use in Moroccan adults, and its relative validity and reproducibility to estimate usual food intake. The adapted FFQ contained 255 items, including staple foods consumed by the Moroccan population. The FFQ was classified into 32 food groups or sections, to mirror the structure of the GA'LEN FFQ, which facilitates international comparability. To our knowledge, this is the first FFQ in Morocco to include a



**Fig. 2** Bland-Altman plots of difference between energy and macronutrient (carbohydrate, protein, and fat) as predicted by the FFQ and the mean of three 24-hour recalls

