

Enquête alimentaire au cours de la maladie de Crohn : résultats d'une étude prospective comparative

Dietary intake in Crohn's disease: Results of a prospective comparative study.

Meriem Serghini, Marwa Wechtati*, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.

*Ecole supérieure des sciences et techniques de santé de Tunis. Université de Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Prérequis : Le rôle de l'alimentation au cours de la maladie de Crohn se rencontre à différents niveaux : étiopathogénique, pronostique du fait du retentissement nutritionnel et thérapeutique. Le risque majeur de dénutrition chez ces malades justifie le recours à l'évaluation précise de l'enquête alimentaire et du statut nutritionnel.

Buts : Déterminer les caractéristiques de l'enquête alimentaire chez des patients ayant une maladie de Crohn ; en poussée, en rémission ainsi que dans un groupe contrôle et rechercher une corrélation entre les caractéristiques de la maladie de Crohn et l'état nutritionnel des malades.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus des patients ayant une maladie de Crohn ainsi qu'un groupe contrôle. Tous les patients et les témoins ont bénéficié d'une enquête alimentaire ainsi qu'une évaluation de l'état nutritionnel. Les données de l'enquête alimentaire ont été analysées à l'aide du logiciel « NUTRI STAR ».

Résultats : L'étude a concerné 23 patients ayant une maladie de Crohn et 23 témoins. L'enquête alimentaire n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant la composition de la ration alimentaire en glucides, lipides et protides. Seuls les apports énergétiques étaient significativement plus diminués en cas de maladie de Crohn (1991 + 678 kcal/j) par rapport aux sujets témoins (2537 + 345 kcal/j) ($p=0.007$) ; et en cas de maladie de Crohn active (1353 + 308 kcal/j) par rapport à une maladie de Crohn en rémission (2481 + 415 kcal/j) ($p<0.0001$). Chez les patients ayant une maladie de Crohn, il y avait une corrélation significative entre les apports énergétiques et le taux du CDAI ($p<0.0001$; $r = -0.74$), de même qu'avec l'IMC ($p=0.03$; $r = 0.45$).

Conclusion : Les apports alimentaires sont fortement corrélés à l'état nutritionnel des malades et à l'activité de la maladie dans la maladie de Crohn.

Mots-clés

Alimentation, maladie de Crohn, enquête alimentaire

SUMMARY

Background : Diet is thought to have an important role in the etiopathogenesis of Crohn's disease. In the other hand, Crohn's disease is frequently associated with nutritional deficiencies probably as result of disease activity and poor oral intake.

Aims: To investigate the dietary intake in patients with Crohn's disease in comparison with matched population controls and to assess the correlation between the results of the dietary enquete, nutritional status and disease activity.

Methods: We conducted a prospective case control study in patients with Crohn's disease and matched controls. All subjects were evaluated in respect of dietary intake (based on "NUTISTAR" logiciel) and nutritional status.

Results: We studied 23 patients and 23 controls. There was no statistical difference between patients and controls according to the proportion of carbohydrates, fat and protein intakes. Energy intakes were significantly lower in patients with Crohn's disease (1991 + 678 kcal/j) compared to controls (2537 + 345 kcal/j) ($p=0.007$) ; and in active disease (1353 + 308 kcal/j) compared to inactive disease patients (2481 + 415 kcal/j) ($p<0.0001$). In Crohn's disease patients, correlation study showed that energy intakes were correlated with CDAI ($p<0.0001$; $r = -0.74$) and BMI ($p=0.03$; $r = 0.45$).

Conclusion: In Crohn's disease, an inadequate dietary intake is correlated with nutritional status and disease activity.

Key- words

Diet, Crohn's disease, investigate the dietary

Au cours de la maladie de Crohn (MC), le rôle de l'alimentation se rencontre à différents niveaux : étiopathogénique, retentissement nutritionnel et moyen thérapeutique [1-2]. En effet, l'étiopathogénie de la MC est multifactorielle avec l'intervention de facteurs génétiques et environnementaux [2-3-4]. De nombreuses études se sont penchées sur le rôle des facteurs alimentaires dans la genèse de la MC. Cependant, les biais méthodologiques et les résultats discordants n'ont pas permis de porter de conclusion quant au rôle exact des facteurs alimentaires dans la physiopathologie de la MC. D'un autre côté, la dénutrition représente au cours de la MC une complication assez fréquente et redoutable vu ses conséquences en termes de morbidité, de mortalité et d'altération de la qualité de vie des patients [5]. La sévérité de cette dénutrition dépend de plusieurs facteurs liés en particulier aux caractéristiques de la maladie (étendue des lésions, activité de la maladie attestée par le Crohn's Disease Activity Index ou CDAI...) et probablement au régime alimentaire.

Les buts de ce travail sont de :

- 1- Préciser, à travers une enquête alimentaire menée chez des patients ayant une MC, les caractéristiques de la ration alimentaire ainsi que les besoins et les apports énergétiques et protidiques de ces patients.
- 2- Rechercher une corrélation entre les différents résultats de l'enquête alimentaire, l'état nutritionnel des patients et les caractéristiques de la MC en particulier en fonction du CDAI.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude prospective dans le service de gastro-entérologie « A » de l'hôpital La Rabta durant la période allant de janvier à avril 2010, incluant des patients porteurs de MC, hospitalisés ou pris en charge en consultation externe, et un groupe contrôle.

1- Patients

Nous avons retenu pour notre étude les patients adultes âgés de plus de 18 ans et chez qui le diagnostic de MC était posé depuis au moins 6 mois sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et radiologiques. Ont été exclus de l'étude les patients ayant subi une résection intestinale et ceux ayant une autre maladie intestinale associée.

2- Groupe contrôle

Le groupe contrôle était constitué de sujets volontaires sains, asymptomatiques, n'ayant pas d'antécédents familiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, appariés aux patients selon l'âge et le sexe.

3- Méthodes

Des données relatives aux patients et aux témoins ont été recueillies à l'aide d'un canevas pré-établi. Pour tous les sujets étudiés, nous avons précisé l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que le degré de l'activité physique. Pour les patients atteints de MC, nous avons précisé la localisation et la durée d'évolution de la maladie et nous avons évalué l'activité de la maladie en se basant sur le calcul du CDAI. Une rémission a été définie par un CDAI inférieur à 150 points. Une poussée de la maladie a été définie par un CDAI supérieur ou égal à 150 points. Après avoir obtenu leur consentement, tous les patients et les témoins ont bénéficié d'une enquête alimentaire avant l'éventuelle prescription d'un régime

spécifique. A partir des résultats de cette enquête alimentaire et à l'aide du logiciel spécifique « NUTRI STAR » nous avons précisé les éléments suivants :

- la composition, exprimée en pourcentage (%), de la ration alimentaire en glucides, en sucre à absorption rapide (SAR) et en sucre à absorption lente (SAL)
- la composition, exprimée en pourcentage (%), de la ration alimentaire en lipides avec le calcul du rapport lipides animales (LA) / lipides végétales (LV)
- la composition, exprimée en pourcentage (%), de la ration alimentaire en protéines avec le calcul du rapport protéines animales (PA) / protéines végétales (PV)
- les apports énergétiques exprimés en kilocalories par jour (kcal/j)

Par ailleurs, pour tous les patients et les témoins, nous avons calculé leurs besoins protidiques et énergétiques, exprimés en kilocalories par jour (kcal/j), selon les formules suivantes :

- Besoins protidiques : $0.8 \text{ g / Kg / jour}$
- Besoins énergétiques : dépenses énergétiques de repos (DER) X niveau d'activité physique (NAP) X $(1000 / 4.1868)$

Pour calculer les DER, on a utilisé les équations de Black qui prennent en considération le sexe, le poids (P) en Kg, la taille (T) en mètre et l'âge (A) en années :

$$0.963 \times P^{0.48} \times T^{0.50} \times A^{-0.13} \quad \text{Hommes}$$

$$1.083 \times P^{0.48} \times T^{0.50} \times A^{-0.13} \quad \text{Femmes}$$

Concernant le NAP, on a utilisé les références OMS (1985) suivantes:

Niveau d'activité	Faible	Modéré	Intense
Hommes	1.55	1.78	2.10
Femmes	1.56	1.64	1.82

4- Etude statistique

Les données ont été analysées par les logiciels de statistiques SPSS11.0 et Medcalc. Les valeurs quantitatives ont été comparées par le test t de Student. Les valeurs qualitatives par le test du chi 2 ou le test exact de Fisher. L'étude de corrélation a été réalisée à l'aide du coefficient r de Pearson. Les différences étaient considérées statistiquement significatives lorsque la probabilité p était inférieure ou égale à 0.05.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

L'étude a colligé 46 sujets répartis en 23 témoins et 23 ayant une MC. Il s'agissait de 19 hommes et 27 femmes d'âge moyen de 37.6 ans [19 – 74]. Dans le groupe MC, il s'agissait de 10 hommes et 13 femmes ayant un âge moyen de 34.8 ± 13.4 ans. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 58.2 mois [1 – 204]. Il s'agissait d'une MC de localisation iléale, colique et iléo-colique dans respectivement 6, 7 et 10 cas. La maladie intestinale était en rémission clinique chez 13 patients et en poussée dans 10 cas. La comparaison des caractéristiques de la population étudiée ne trouve pas de différences statistiquement significatives entre MC active et MC inactive concernant l'âge, le sexe, la localisation et la durée d'évolution de la maladie. Seule la valeur moyenne du CDAI était significativement plus élevée dans le groupe ayant une MC en poussée (317 ± 13) comparé

au groupe avec MC en rémission (146 + 54) ($p < 0.0001$). Par ailleurs, l'âge et le sexe des patients et des contrôles étaient comparables ; une différence statistiquement significative a été retrouvée seulement pour l'IMC qui était plus bas en cas de MC ($p = 0.003$) (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

	Maladie de Crohn active N = 10	Maladie de Crohn inactive N = 13	Témoins N = 23	p
Age (ans)	40.4 + 17.3	30.5 + 7.9	42 + 14.5	NS
Sexe H/F	3/7	4/9	9/14	NS
IMC (Kg/m ²)	22.4 + 3.5	24.2 + 3.2	27.8 + 4.9	0.003
Localisations :				NS
- iléale	3	3		
- colique	3	4	-	
- iléocolique	4	6		
Durée d'évolution (mois)	50.6 (1 - 204)	65.7 (7 - 168)	-	NS
CDAI	146 + 54	317 + 13	-	< 0.0001

2. Résultats de l'enquête alimentaire

Chez les patients ayant une MC, les apports énergétiques étaient en moyenne de 1991 + 678 kcal/j. La composition moyenne de la ration alimentaire était la suivante :

- glucides = 53.5 + 8.7 % dont 43.8 + 9.6 % de SAL et 9.7 + 7 % de SAR

- lipides = 30.1 + 8.2 % avec un rapport LA / LV de 1.6 + 0.9

- protides = 16.1 + 3.5 % avec un rapport PA / PV de 1.6 + 0.8

Les besoins énergétiques et protidiés étaient en moyenne de 2333 + 440 et 52.8 + 9.39 g/Kg/j respectivement.

2.1. Comparaison maladie de Crohn et groupe contrôle :

En ce qui concerne les résultats de l'enquête alimentaire, une différence statistiquement significative ($p = 0.007$) a été retrouvée seulement pour les apports énergétiques qui étaient diminués dans le groupe MC (1991 + 678 kcal/j) par rapport au groupe contrôle (2537 + 345 kcal/j). La composition de la ration élémentaire en glucides, lipides et protides était comparable entre les 2 groupes. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les besoins énergétiques et protidiés (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats de l'enquête alimentaire : Comparaison entre malades et témoins

	Maladie de Crohn N = 23	Témoins N = 23	p
Besoins Protidiés (g/Kg/j)	52.8 + 9.39	58.2 + 6.9	NS
Apports Glucidiques (%)	53.5 + 8.7	50 + 7.5	NS
SAR (%)	9.7 + 7	7.5 + 6.2	NS
SAL (%)	43.8 + 9.6	42.4 + 7.1	NS
Apports Lipidiés (%)	30.1 + 8.2	33.6 + 5.9	NS
LA / LV	1.6 + 0.9	1.8 + 1.2	NS
Apports Protidiés (%)	16.1 + 3.5	16.3 + 2.3	NS
PA / PV	1.6 + 0.8	1.2 + 0.4	NS
Apports énergétiques (kcal/j)	1991 + 678	2537 + 345	0.007

2.2. Comparaison maladie de Crohn active et maladie de Crohn inactive :

Les apports énergétiques étaient significativement plus diminués en cas de MC active (1353 + 308 kcal/j) qu'en cas de MC en rémission clinique (2481 + 415 kcal/j) ($p < 0.0001$). Concernant la composition de la ration alimentaire, le rapport LA/LV était significativement plus élevé en cas de MC active ($p = 0.04$). Il n'y avait pas d'autres différences significatives concernant les autres composants de la ration élémentaire. Par ailleurs, les besoins énergétiques et protidiés étaient comparables entre les 2 groupes (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats de l'enquête alimentaire : Comparaison entre maladie de Crohn active et maladie de Crohn inactive

	Maladie de Crohn inactive N = 13	Maladie de Crohn active N = 10	P
Besoins énergétiques (Kcal/j)	2441 + 376	2192 + 495	NS
Besoins Protidiés (g/Kg/j)	56.1 + 10.2	48.6 + 6.3	0.056
Apports Glucidiques (%)	52.8 + 9.7	54.5 + 7.7	NS
SAR (%)	9.6 + 5.2	9.9 + 9.2	NS
SAL (%)	43.1 + 10.8	44.6 + 8.3	NS
Apports Lipidiés (%)	30.8 + 9.6	29.3 + 6.1	NS
LA / LV	1.2 + 0.5	2.0 + 1.1	0.04
Apports Protidiés (%)	16.3 + 1.5	16 + 5.2	NS
PA / PV	1.5 + 0.8	1.6 + 0.9	NS
Apports énergétiques (kcal/j)	2481 + 415	1353 + 308	<0.0001

3. Etude de corrélation entre les résultats de l'enquête alimentaire, l'état nutritionnel (IMC) et l'activité de la maladie (CDAI) :

Chez les patients ayant une maladie de Crohn, l'étude de corrélation des paramètres de l'état nutritionnel en fonction des résultats de l'enquête alimentaire, retrouve une relation significative ($p = 0.03$) entre l'IMC et les apports énergétiques avec un coefficient $r = 0.45$.

L'étude de corrélation du CDAI en fonction des différents paramètres de l'enquête alimentaire retrouve aussi une relation significative entre le taux du CDAI et les apports énergétiques ($p < 0.0001$) avec un coefficient $r = -0.74$.

DISCUSSION

Le rôle de l'alimentation au cours de la MC se rencontre à différents niveaux : étiopathogénique, pronostique du fait du retentissement nutritionnel et thérapeutique [1-4]. L'étiopathogénie des MICI et en particulier de la MC est multifactorielle faisant intervenir à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Ces différents facteurs agiraient conjointement en induisant une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale avec une activation anormale de l'immunité cellulaire au niveau intestinal. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à la recherche de facteurs génétiques qui ont été couronné en 2001 par la découverte du premier gène de susceptibilité à la MC : le gène NOD2 / CARD15 [6]. Depuis, jusqu'à 163 gènes de prédisposition aux MICI ont été identifiés [7]. L'intervention des facteurs environnementaux est aussi très importante dans les MICI. Parmi les nombreux facteurs incriminés, le tabac représente le seul facteur de

risque dont le rôle est actuellement bien établi [8]. Le tabagisme semble augmenter de 50 % le risque de développer la maladie et intervient en particulier en augmentant le risque de récurrence post-opératoire même à l'ère des biothérapies [9]. L'étude de la consommation du tabac chez les patients ayant une MC ne faisait pas partie des objectifs de notre travail. Le rôle des autres facteurs d'environnement en particulier de certains agents infectieux (virus de la rougeole, *Listeria monocytogenes*, Mycobactéries atypiques...) reste hypothétique [10]. Par ailleurs, de nombreuses études se sont penchées sur le rôle des facteurs alimentaires dans la genèse des MICI. La plupart des études cas-témoins ont retrouvé une association significative entre la consommation d'hydrates de carbone et la MC [11-16]. Ce risque est essentiellement lié à la consommation de sucres rapides et de sucre raffiné. Ainsi, une forte consommation de saccharose (> 50 g/jour) augmenterait de 2.6 à 4.6 le risque de développer une MC [11-12]. Par contre, ce risque ne serait pas lié à la consommation de fructose ou de lactose [14]. Le changement général du mode de vie avec l'occidentalisation du régime alimentaire et l'augmentation de la consommation des graisses, des protéines animales et du « fast food » au dépend de la diminution de la consommation des fibres, fruits et légumes serait un facteur de risque pour la survenue des MICI [12-14,16-17]. Ceci est aussi suggéré par l'incidence plus élevée de la MC dans les milieux urbains par rapport aux zones rurales [18]. Une revue générale de ces travaux a montré qu'un apport élevé en sucres (mono et disaccharides), en graisses (acides gras saturés, mono ou polyinsaturés) et en viandes était associé à un risque majoré de MC ; par contre, un apport élevé en fibres et fruits était associé à une diminution de ce risque [19]. Cependant, il s'agit pour la plupart d'études anciennes, rétrospectives et de faible effectif empêchant toute conclusion quant au rôle des facteurs alimentaires dans l'étiopathogénie des MICI. Dans notre étude, la comparaison du groupe MC et du groupe contrôle n'a retrouvé aucune différence significative concernant la composition de la ration alimentaire en glucides, lipides ou protides. De même, la composition en SAL et SAR était comparable entre les 2 groupes ainsi que le rapport LA/LV et PA/PV. Ceci est probablement expliqué par le faible effectif de l'étude et le fait que notre enquête n'a pas interrogé les malades sur leur alimentation avant le diagnostic de la MICI. Ainsi, le rôle des facteurs alimentaires dans l'étiopathogénie de la MC reste hypothétique et nécessite d'être confirmé par des études de cohorte prospectives de plus grand effectif.

Dans notre étude, des anomalies attestant d'un état de dénutrition ont été notées dans le groupe MC par rapport au groupe contrôle en particulier pour l'IMC qui était significativement plus bas en cas de MC. Des études relativement anciennes rapportent une prévalence de la dénutrition protéino-énergétique variant entre 23 % pour les malades ambulatoires et 85 % chez les malades hospitalisés pour une MC [20]. Cependant, cette prévalence est très probablement revue à la baisse compte tenu des progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique des MICI et à l'ère de la biothérapie [21]. La dénutrition représente une complication redoutable au cours de la MC vu ses conséquences en terme de morbidité (augmentation de la fréquence des infections et des complications post-opératoires), de mortalité et d'altération de la qualité de vie des patients [22]. La sévérité de cette dénutrition dépend de plusieurs facteurs en particulier liés aux caractéristiques de la MC (type et étendue des lésions intestinales, durée d'évolution et activité de la maladie, la précocité du diagnostic

et la qualité de la prise en charge...) [23]. Les caractéristiques du régime alimentaire interviennent aussi dans le déterminisme de cette dénutrition incluant en particulier une diminution des apports [21,24]. En effet, dans notre travail, les apports énergétiques étaient significativement plus diminués en cas de MC par rapport aux sujets témoins. En fait, l'implication des facteurs alimentaires semble être plus importante en cas de MC active. En effet, la MC est une maladie intestinale chronique qui évolue par poussées au cours desquelles les symptômes sont souvent invalidants à type de diarrhée, de douleurs abdominales, de vomissements et d'anorexie [25]. Ces symptômes peuvent ainsi avoir un impact sur la qualité des apports alimentaires. Dans notre travail, les apports énergétiques étaient significativement plus diminués en cas de MC active par rapport à une MC inactive avec une corrélation significative avec le taux de CDAI. De plus, nous avons retrouvé une corrélation significative entre l'IMC et les apports énergétiques. Ces résultats témoignent du rôle des facteurs alimentaires dans le déterminisme de la dénutrition au cours de la MC. En fait, il s'agit très probablement d'un cercle vicieux qui fait intervenir : MC active – diminution des apports énergétiques – dénutrition. Un certain nombre de carences nutritionnelles sélectives ont été également rapportées, principalement en électrolytes, en vitamines et/ou en oligo-éléments : Anémie hypochrome microcytaire ferriprive ou macrocytaire par déficit en vitamine B12 et/ou folates, hypo albuminémie, carence en calcium, magnésium, zinc, vitamine A, D ... [26]. Ces carences sélectives favorisent au moins en partie la survenue de certaines complications comme par exemple la déminéralisation osseuse en cas d'hypovitaminose D et de carence calcique et l'hyperhomocystéinémie avec risque thromboembolique en cas de carence en vitamine B12.

CONCLUSION

L'absence de différence significative concernant la composition de la ration alimentaire par rapport au groupe contrôle confirme le rôle jusqu'à ce jour hypothétique des facteurs alimentaires dans l'étiopathogénie de la MC. Par ailleurs, l'existence d'une corrélation significative entre les apports alimentaires, l'état nutritionnel des malades et l'activité de la MC démontre l'importance, particulièrement au moment des poussées, d'une enquête alimentaire minutieuse et d'une évaluation précise du statut nutritionnel afin de pouvoir prescrire une prise en charge nutritionnelle adaptée. Ainsi, la prise en charge nutritionnelle occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la MC et doit reposer sur une évaluation précise de l'enquête alimentaire et du statut nutritionnel.

LISTE DES ABBREVIATIONS

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC : Maladie de Crohn
CDAI : Crohn's Disease Activity Index
SAR : sucre à absorption rapide
SAL : sucre à absorption lente
LA : lipides animales
LV : lipides végétales
PA : protéines animales
PV : protéines végétales
IMC : indice de masse corporelle
DER : dépenses énergétiques de repos
NAP : niveau d'activité physique

Références

1. Yamamoto T. Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:216-21.
2. Gruber L, Lichti P, Rath E, Haller D. Nutrigenomics and nutrigenetics in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:735-47.
3. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema H, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013 ;27:e18-24.
4. Kellermayer R. Epigenetics and the developmental origins of inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2012;26:909-15
5. Wa ko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21:5-11.
6. Judge T, Lichtenstein GR. The NOD2 gene and Crohn's disease: another triumph for molecular genetics. *Gastroenterology* 2002 ;122:826-8
7. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119 - 24
8. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:481-96.
9. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ;19:23-9.
10. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:24-9
11. Katschinski B, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. *Gut* 1988; 29:1202-6.
12. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47-52.
13. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:47-51.
14. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-60.
15. Schütz T, Drude C, Paulisch E, Lange KP, Lochs H. Sugar intake, taste changes and dental health in Crohn's disease. *Dig Dis* 2003; 21:252-7.
16. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154-63.
17. Jnatchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease. The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2195-201
18. Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:93-5.
19. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:563-73
20. Harris AD, Rhodes J. Efficiency of anthropometric indicators I the assessment of protein nutrition in Crohn's disease. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:155-8
21. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2551-6
22. Wa ko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:5-11.
23. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2411-9
24. Aghdassi E, Wendland BE, Stapleton M, Raman M, Allard JP. Adequacy of nutritional intake in a Canadian population of patients with Crohn's disease. *J Am Diet Assoc* 2007; 107:1575-80.
25. Colombel JF, Yazdanpanah Y, Laurent F, Houcke P, Delas N, Marquis P. Quality of life in chronic inflammatory bowel diseases. Validation of a questionnaire and first French data. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 1071-1077
26. Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 Suppl 3:S235-44.