

Université de Montréal

# **Occupation parentale et le risque de la survenue de la maladie de Crohn**

par

Jobin Eslahpazir Esfandabadi

Département de la Gastroentérologie pédiatrique, CHU Sainte-Justine de l'Université de

Montréal

Faculté des études supérieures

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en Sciences biomédicales  
option générale

Décembre, 2016

© jobinEslahpazirEsfandabadi, 2016

# Résumé

## Contexte et objectifs

Bien que les facteurs de risque environnementaux pour la maladie de Crohn (MC) soient connus, la nature précise de ces facteurs en particulier chez les enfants demeure encore inconnue. L'exposition indirecte à des toxines environnementales via la profession des parents a été signalée dans certaines pathologies telles que l'asthme et la leucémie des enfants. Nous avons examiné cette hypothèse dans le contexte de la susceptibilité de MC. Le principal objectif de notre étude est donc d'examiner l'association entre la profession des parents et le risque de la survenue de MC chez les enfants.

## Méthodes

Nous avons mené une étude cas-témoin basé sur les enfants diagnostiqués avec la MC (avant 20 ans) dans une clinique tertiaire des soins de la gastro-entérologie à Montréal (Hôpital Sainte-Justine) au Canada. Les témoins étaient constitués par des enfants ayant visité les cliniques orthopédiques du même hôpital pour le traitement des traumatismes mineurs. L'information sur les professions occupées par le père et / ou la mère a été obtenue par interview à l'aide d'un questionnaire structuré. Pour chaque emploi occupé avant la date du diagnostic (pour les cas) ou avant la date de recrutement (pour les témoins), des détails sur le titre de l'emploi, dates auxquelles le travail a eu lieu, que ce soit à temps plein ou à temps partiel, les principales tâches exécutées, etc. ont été enregistrés. Les emplois ont été codés selon la Classification nationale canadienne des professions pour statistiques (CNP-S). L'analyse de régression logistique a été réalisée pour examiner l'association entre chaque code de la CNP-S et le risque pour les MC. Les odds ratios (OR) et IC (intervalle de confiance) à 95% ont été estimées.

## Résultats

Un total de 408 cas et 281 témoins ont été étudiés. L'âge moyen ( $\pm$  SD) des cas, 12,4 ( $\pm$  3,2) n'a pas été différent de celle des témoins estimé à 10.5 ( $\pm$  4.9). Le genre et l'origine ethnique ont été également répartis entre les groupes de comparaison. Les cas étaient plus susceptibles que les témoins d'avoir des antécédents d'auto-immunité. L'analyse de régression logistique des professions à 4 codes a révélé le fait que les enfants dont les pères ont travaillé comme cadres supérieurs/commerce ou des métiers de radiotélédiffusion, (OR=3.3; 95% CI=1.1-9.9,

p-value=0.03) ou des métiers de vendeur et commis de commerce de détail (OR=3.3; 95% CI=1.1-9.9, p-value=0.03) ont été plus à risque de développer la MC que ceux dont les mères avaient exercé des métiers de commis aux services à la clientèle, commis à l'information ou en tant qu'éducatrices et aides-éducatrices de la petite enfance (OR=2.31, 95% CI=0.96-5.62, p-value=0.06) et qui présentent un risque moindre de développer la MC.

### Conclusion

Certaines professions parentales semblent conférer un risque élevé ou faible pour l'apparition de la MC chez les enfants. D'autres études pour quantifier les facteurs connexes qui pourraient médier la sensibilité pour la MC sont nécessaires.

**Mots-clés : occupation parentale, maladie de Crohn, enfant, facteur environnemental, épidémiologie, étude cas-témoin**

# Abstract

## Background and Objectives

Although environmental risk factors are known to contribute to risk for Crohn's disease (CD), the precise nature of these risk factors in particular in children remains unknown. Indirect exposure to environmental toxins via the parents' occupation has been reported to be associated with disease such as asthma and leukemia in children. We examined this hypothesis in the context of susceptibility for CD. The major objective of the study was thus to: Examine the association between parental occupation and risk for CD in children

## Methods

We carried out a case-control study based on children diagnosed with CD (prior to age 20) at a tertiary care gastroenterology clinic in Montreal (Sainte-Justine Hospital), Canada. Controls were children visiting the orthopedic clinics of the same hospital for the treatment of minor trauma. Information on occupations held by the father and/or mother were acquired by interview using a structured questionnaire. For each job held prior to the date of diagnosis (for the cases) or prior to the date of recruitment (for controls), details on the job title, dates when the job was held, whether it was full-time or part-time, the main tasks performed, etc. were acquired. Jobs were coded using the Canadian National Occupational Classification for Statistics (NOC-S). Logistic regression analysis was carried out to examine the association between each NOC-S code and risk for CD. Odds ratios (OR) and 95% CI (confidence intervals) were estimated.

## Results

A total of 408 cases and 285 controls were studied. The mean ( $\pm$ SD) age of the cases was 12.4 ( $\pm$ 3.2) was not different from that of the controls 10.5 ( $\pm$ 4.9). Gender and ethnicity was equally distributed between the comparison groups. Cases were more likely than controls to have a history of autoimmunity. Logistic regression analysis for 4-coded occupations suggested that children whose fathers worked as senior managers in trade, broadcasting and other services (OR=2.44, 95% CI=1.0-6.0, p-value=0.05) and as retail salespersons/sales clerks (OR=3.3; 95% CI=1.1-9.9, p-value=0.03), were more likely to be at risk for CD. Children whose mothers worked as secretaries (OR=3.41; 95% CI=1.81-6.42, p-value<0.001), were more likely whereas those who worked customer service/information/related clerks

(OR=2.81, 95% CI=0.9-8.8, p-value=0.07) or as childhood educator/assistant (OR=2.31, 95% CI=0.96-5.62, p-value=0.06) were less likely to be at risk for CD.

#### Conclusions

Some parental occupations appear to confer higher or lower risk for CD in children. Further studies to quantify related factors that may mediate susceptibility for CD are required.

**Keywords: parental occupation, Crohn's disease, child, environmental factor, epidemiology, case-control study**

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
INTRODUCTION .....	1
REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
1. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).....	3
2. Symptômes de la MC.....	3
3. Diagnostic de la MC .....	4
4. Traitement de la MC .....	5
EPIDEMIOLOGIE .....	6
MALADIE DE CROHN : PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE .....	10
OCCUPATIONS PROFESSIONNELLES ET LES MICI.....	12
OCCUPATIONS PARENTALES ET LE RISQUE DE SURVENUE DES MALADIES IMMUNES/INFLAMMATOIRES CHEZ L'ENFANT.....	15
Le cancer.....	15
Les maladies atopiques .....	18
MATERIEL ET METHODES.....	21
Conception de l'étude .....	21
Population d'étude .....	21
Les cas.....	21
Les témoins .....	21
Les facteurs de confusion.....	22
Classification des professions des parents .....	23
La collecte des informations .....	23

Le codage des professions .....	23
Considérations éthiques .....	25
Analyse statistique .....	25
Les programmes statistiques .....	25
Les variables .....	25
L'analyse préliminaire des données .....	26
Analyse descriptive .....	26
Analyse brute .....	26
Analyse multivariée et Modélisation .....	27
Taille de l'échantillon .....	28
RESULTATS .....	29
CONCLUSION .....	<del>55</del> 55
BIBLIOGRAPHIE .....	<del>56</del> 56
ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE .....	<del>ii</del> ii
ANNEXE 2 : ANALYSE STATISTIQUE .....	<del>xvi</del> xvi
ANNEXE 3 : PROFESSION AU QUEBEC SELON LE GENRE .....	<del>xxiii</del> xxiii

## Liste des tableaux

Table 1: The sociodemographic characteristics of the study population	<a href="#">Erreur ! Signet non défini.46</a>
Table 2: Occupation of Fathers with three codes and the risk of occurrence of CD in Children.....	<a href="#">4047</a>
Table 3: Occupation of Fathers with four codes and the risk of occurrence of CD in Children.....	<a href="#">4349</a>
Table 4: Occupation of Mothers with three codes and the risk of occurrence of CD in Children.....	<a href="#">4651</a>
Table 5: Occupation of Mothers with four codes and the risk of occurrence of CD in Children.....	<a href="#">4954</a>

## Liste des abréviations

*CD: Crohn's disease*

GI: Gastrointestinal

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

OR: odds ratio

RCH : Recto-colite hémorragique

UC: *Ulcerative Colitis*

*Je dédie ce travail de recherche à tous les jeunes Baha'is de l'Iran qui subissent la répression sans relâche du régime totalitaire de la République islamique d'Iran. Depuis l'avènement de ce régime, les jeunes Baha'is de l'Iran en raison de leur croyance religieuse en la Foi Baha'ie, la plus grande minorité religieuse de l'Iran, sont interdits d'étude supérieure. Il s'agit d'un génocide culturel et silencieux.*

*A la mémoire de mon père bien-aimé*

## **Remerciements**

Je voudrais profiter de cette section et manifester toute ma gratitude à l'égard de mon directeur de mémoire, Dr. Devendra Amre. En effet, ces deux années a été une période très difficile de ma vie personnelle et si ce n'était pas le soutien actif de Dr. Devendra je n'aurais jamais pu terminer ce travail de recherche.

Je voudrais par la même occasion remercier tout le personnel du secrétariat des étudiants de Sainte-Justine et en particulier Madame Sandy Lalonde.

# INTRODUCTION

Dans ces dernières années, les épidémiologistes ont observé une récurrence importante des maladies allergiques, une augmentation qui a lieu essentiellement dans des pays industrialisés. Aucune théorie ou explication ne parvenait à expliquer ce changement important. En 1989, un épidémiologiste britannique, David Strachan a émis une hypothèse révolutionnaire contre les idées reçues et héritées depuis Pasteur, selon lesquelles un excès d'hygiène dans les premières années de vie augmenterait le risque d'allergies (1). Dans son travail de recherche Strachan avait suivi la maladie rhume de foin et l'eczéma chez 17 414 Anglais jusqu'à l'âge adulte. Les résultats obtenus montraient clairement que ces deux maladies sont moins nombreuses chez des individus issus de familles nombreuses, sans doute plus exposées, que des individus étant des enfants uniques et donc plus protégés.

Cette recherche et ses résultats ont constitué une rupture importante dans notre compréhension de l'émergence des maladies dont la compréhension de leur physiopathologie résiste jusqu'à présent à toutes les investigations effectuées. Très rapidement, d'autres maladies ont fait l'objet des études sous cet angle et notamment des maladies auto-immunes. Dans ce cadre, les maladies du tube digestif et notamment les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ont constitué des cibles de choix pour la vérification d'une telle approche.

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) font partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales affectant le tractus gastrointestinal depuis la bouche jusqu'à l'anus. La maladie de Crohn est en fait une maladie auto-immune due à une réponse inappropriée du système immunitaire tant inné qu'adaptif à la flore microbienne intestinale.

La maladie de Crohn fait son apparition le plus souvent entre 15 et 30 ans et se manifeste de façon typique par des douleurs abdominales, fièvre, diarrhées et la perte du poids. Les enfants atteints par cette maladie présentent une certaine insuffisance de développement normal avec un retard de puberté.

Globalement la hausse des taux des MICI pédiatriques (principalement attribuable à l'incidence croissante de la MC) ont été mises en évidence dans les pays développés et en développement. Cependant, la plupart des pays ne disposent pas d'estimations précises. L'analyse des tendances de l'incidence peut aider à identifier les facteurs spécifiques de risque environnementaux et génétiques pédiatrique des MICI.

Il est clairement établi que la MC résulterait de l'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques. Bien que de nombreux facteurs de risque génétiques aient été identifiés par des études d'association pangénomique, il y a peu d'informations sur les facteurs de risque environnementaux supposés. Il y a des suggestions selon lesquelles, les acides gras alimentaires et une hygiène excessive (« hypothèse hygiéniste ») peuvent jouer un rôle important dans le déclenchement de la maladie, en particulier pour les MC chez les enfants, cependant ces résultats n'ont pas encore été confirmés.

La vérification de cette approche (« hypothèse hygiéniste ») est d'autant plus intéressante dans le cas de la MC, qu'une nouvelle théorie appelée « la théorie de vieux amis » proposée par Graham Rook en 2003, stipule que ce ne sont pas tous les micro-organismes qui joueraient ce rôle bénéfique pour l'organisme mais essentiellement les micro-organismes saprophytes ayant coévolué avec l'organisme humain depuis des dizaines de milliers d'années (2). Or, la flore intestinale est le réservoir par excellence de ces micro-organismes saprophytes. Cette nouvelle théorie, qui n'est pas confirmée non plus, vient néanmoins propulser l'étude des MICI en tête des maladies auto-immunes dans cette nouvelle approche.

L'un des facteurs de risque éventuels dont l'influence sur l'apparition de la maladie n'a pas encore été étudié est celui de l'occupation parentale. En effet, les parents constituent l'environnement majeur de la petite enfance. Des études antérieures ont mis en évidence le lien entre l'occupation parentale et le développement d'un certain nombre de maladies chez les enfants notamment la leucémie (3, 4) et l'asthme (5). En partant de ces données, nous avons donc émis l'hypothèse selon laquelle l'exposition indirecte résultant de l'emploi que les parents effectuent à leur lieu de travail peut être associée à un risque pour le développement de la MC chez les enfants. Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons réalisé une étude cas-témoins dans une population bien caractérisée des MC et des contrôles à Montréal.

# REVUE DE LITTÉRATURE

## 1. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Les deux composantes des MICI sont la MC et la RCH. Les MICI touchent environ 1.5 million américains (6). L'étiologie de ces affections demeure encore inconnue mais un désordre important du système immunitaire chez des individus génétiquement prédisposés est souvent évoqué (6).

La réaction inflammatoire des deux composantes des MICI présentent des différences : la MC présente une réaction inflammatoire essentiellement transmurale avec à l'occasion l'association des granulomas, tandis que dans la RCH, la réaction inflammatoire est cantonnée dans la muqueuse (7). Les MICI ont non seulement un impact physique important sur la vie des patients mais également un impact psychologique considérable, ce qui se traduit par un sentiment de manque de maîtrise de soi (8, 9).

L'extrapolation à partir de bases de données américaines de réclamations administratives suggère que les MICI sont responsables de 2,3 millions de visites chez le médecin (10), 180 000 admissions à l'hôpital (11), au prix annuel de \$ 6 milliards (12). Ces données indiquent de manière claire que les MICI constituent un problème important de la santé publique en Amérique du Nord.

## 2. Symptômes de la MC

La MC est une maladie caractérisée par des poussées séparées par des phases de rémission. Afin de déterminer si la maladie est en phase de poussée ou non, on utilise l'indice de BEST (CDAI pour les anglo-saxons: Crohn's disease Activity Index) (13). BEST (CDAI) permet d'identifier et de classer la maladie suivant quatre stades : inactif, minime, sévère et très sévère.

On peut diviser les symptômes de la MC en trois groupes : les symptômes intestinaux, les symptômes de l'état général et enfin ceux extra-intestinaux. Les diarrhées chroniques et la douleur abdominale constituent les deux principaux symptômes intestinaux de la MC. La douleur abdominale se manifeste sous forme de crampes. Par ailleurs, on peut constater la survenue de fissures, fistules et abcès dans la région péri-anale, au cours de l'évolution de la maladie. La complication majeure des symptômes intestinaux est sans doute la survenue d'occlusion intestinale nécessitant une intervention d'urgence. Les symptômes de l'état général du malade se caractérisent essentiellement par l'anorexie, la perte de poids, fièvre et la fatigue.

Le troisième groupe de symptômes, à savoir les symptômes extra-intestinaux sont les suivants : des ulcérations extra-intestinales (bouche, œsophage, estomac et duodénum), pancréatites (14), douleurs articulaires, atteintes cutanées (érythème noueux, métastases cutanées) (15), atteintes vulvaires (16), atteintes oculaires (hypersensibilité à la lumière, inflammation de l'iris) et enfin des atteintes urinaires (fistule entre la vessie et l'intestin, calculs rénaux, coliques néphrétiques).

### **3. Diagnostic de la MC**

Le diagnostic de la MC n'est pas aisé. En effet, les symptômes de la MC sont très communs et tendent à se confondre avec n'importe quelle infection intestinale. C'est pour cette raison que la visualisation directe des lésions de la MC est indispensable pour poser le diagnostic. La radiologie par l'absorption de la baryte permet uniquement la visualisation des sténoses et des fistules, mais elle n'est pas suffisante pour poser le diagnostic. La coloscopie est un moyen capital pour la visualisation des lésions de la MC (17). Il s'agit de mettre en évidence des ulcérations et/ou des fissures de la muqueuse. Par ailleurs l'inflammation dans la MC est transmurale, ce qui permet de différencier la MC de la RCH. Pour visualiser les lésions de l'intestin grêle, on peut utiliser soit la vidéocapsule (18), soit l'entérocopie (19). La vidéocapsule est un camera miniature avalé par le patient, et l'entérocopie est une technique assez semblable à la coloscopie qui en utilisant un ballon gonflable atteint l'intestin grêle. Les diagnostics différentiels de la MC, sont la RCH, le côlon irritable et toute forme de colite infectieuse chronique digestive, notamment la tuberculose intestinale. Dans ces dernières années, de plus en plus, la technologie d'imagerie par résonance magnétique (IRM, mais dans ce cas précis le terme spécifique est « MR Enterography ») est utilisée en vue de visualiser les lésions intestinales de la MC. La précision de cette technique permettant la mise en évidence de la sévérité de la maladie et ses éventuelles complications, est non seulement un outil utile pour le diagnostic de la maladie mais également un moyen puissant pour la mise en place d'une thérapie adéquate (20).

Bien que la visualisation directe des lésions tant sur le plan macroscopique que sur le plan microscopique soit un moyen indiscutable pour le diagnostic de la MC, cependant des recherches immunologiques récentes s'orientent vers le développement des tests sériques basées sur des anticorps. Ces tests ont à la fois un intérêt diagnostique mais également sont utiles dans le diagnostic différentiel entre la MC et la RCH et d'autres infections intestinales (21).

#### **4. Traitement de la MC**

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement de la MC (11). Nous disposons donc uniquement d'un traitement palliatif dont le but est de réduire l'inflammation. Il existe deux traitements palliatifs différents de la MC, celui des poussées (traitement d'attaque) et celui réservé à la phase de la rémission de la maladie (traitement d'entretien).

##### Traitement d'attaque :

Il existe quatre groupes différents de médicaments pour cette phase de la maladie : dérivés Aminosalicylés, la corticothérapie (22), les immunosuppresseurs d'action rapide (23) et les anti-TNF-alpha (24). Dans le cas des poussées légères, on utilise des Aminosalicylés. Dans le cas des poussées d'intensité moyenne ou sévère on utilise soit des corticoïdes, soit des immuno-suppresseurs (tel que la ciclosporine). Les anti-TNF $\alpha$  sont réservés au traitement des poussées modérées ou sévères ayant résisté à d'autres traitements (les principaux produits sont l'infliximab et l'adalimumab).

##### Le traitement d'entretien :

Les immuno-supresseurs et les anti-TNF $\alpha$  (25) constituent les traitements de choix de la phase de rémission. Les produits les plus fréquemment utilisés sont Infliximab et Adalimumab.

##### Chirurgie :

La chirurgie est réservée aux patients chez qui le traitement médical a échoué (10). Cette opération consiste en ablation des zones touchées. Elle est de moins en moins pratiquée.

## **EPIDEMIOLOGIE**

Le nombre de patients atteints par la MC est estimé à 80 000 au Canada en 2006 (26). Elle présente une distribution bimodale en fonction de l'âge. Elle est très rarement diagnostiquée durant la petite enfance et a tendance à réapparaître pendant l'adolescence et chez des jeunes adultes (20-30 ans). La seconde période de son apparition se situe entre 50-70 ans. Ce diagnostic tardif et la résurgence tardive de la maladie à un âge tardif constitue l'une des difficultés importantes de recherche étiologique et des facteurs de risque de la maladie.

Dans les estimations américaines, la fréquence de la MC varie entre six (27) et huit par 100 000, avec une prévalence de 100 à 200 (28) par 100.000. Les variations géographiques suggèrent que la MC a une incidence plus élevée dans les pays industrialisés et des taux plus élevés dans l'Ouest que dans l'Est.

Il semble également y avoir un gradient nord-sud avec une forte corrélation entre les degrés de latitude et de l'incidence de MC dans l'hémisphère occidental et l'Europe. Ce gradient nord-sud est également présent à l'intérieur d'un pays donné, à titre d'exemple les États-Unis et la France où la MC est moins fréquentes dans le sud des États-Unis (28) et dans le sud de la France (29).

La MC a une forte incidence en Nouvelle-Zélande, ce qui peut suggérer le fait que la fréquence de la maladie peut être plus importante au fur-à-mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. Ceci est en faveur de l'existence des facteurs environnementaux tels que le climat tempéré (30).

L'incidence de la MC augmente au fil du temps dans la plupart des pays, bien qu'il semble avoir atteint un plateau aux États-Unis (31), la Suède (27), et le Royaume-Uni (32). Cela pourrait être dû à une plus grande disponibilité de tests de diagnostic tels que la coloscopie, mais il est plus susceptible de représenter un changement dans l'environnement qui prédispose des sujets à développer davantage la MC. La nature de cet agent ou les agents environnementaux reste encore incertain. L'âge maximal d'apparition de la MC est aux alentours de 15 - 30 ans (33), bien que la maladie peut être diagnostiquée à tout âge. Certaines études occidentales suggèrent que la MC est plus fréquente chez les femmes, avec un ratio de l'ordre de 3: 2 (32). Par ailleurs une influence des hormones sexuelles sur le risque

d'apparition de la MC est soutenue par une méta-analyse montrant une association entre l'utilisation des contraceptifs oraux et le développement de la MC chez les femmes (34).

Cependant, l'augmentation du risque chez les femmes n'est pas une constante dans les pays occidentaux (35). Les caucasiens auraient un risque plus élevé de développer les MICI que les autres races, mais un examen systématique suggère que l'incidence chez les Afro-Américains se rapproche de celui des Blancs, et que celle des Américains hispaniques et asiatiques, est probablement plus élevée qu'on ne le pensait précédemment (36). Autres facteurs de risque épidémiologiques comprennent le tabagisme et l'appendicectomie. Les données d'examen systématique (37) confirment que le tabagisme est un facteur de risque pour la MC (9 études, odds ratio (OR) = 1,76; intervalle de confiance à 95% (IC): 1,40 à 2,22), mais est protecteur pour la RCH (13 études, OR = 0,58; IC 95%: 0,45 à 0,75). Les données concernant le tabagisme passif sont moins claires, avec une étude suggérant aucun impact sur la MC ou la RCH (38) et une autre étude rapportant un risque accru de la MC avec le tabagisme passif chez les enfants de moins de 12 ans (39).

Une méta-analyse (40) a signalé que l'appendicectomie était significativement associée au risque de la MC, mais il y avait une forte hétérogénéité dans les données. Lorsque les raisons de cette hétérogénéité ont été explorées, il a été constaté que le risque de la MC a été particulièrement lié à la première année après l'opération et a progressivement diminué au cours des cinq années suivantes. Après cette période l'appendicectomie n'était plus significativement associée au risque de la MC. Cela suggère la possibilité que l'association apparente entre la MC et appendicectomie est en réalité un début de la MC étant diagnostiquée à tort comme l'appendicite.

L'augmentation rapide des taux d'apparition de la MC et la RCH au cours des vingt dernières années montre l'importance des facteurs environnementaux. Néanmoins, la plupart des maladies sont dues à l'interaction entre les gènes et l'environnement. En effet, des études sur les jumeaux identiques ont montré un taux de concordance de 50 à 60% (41, 42, 43).

Depuis la description de l'association entre les polymorphismes NOD2 et la MC (44), il y a eu la mise en évidence d'une pléthore de gènes liés à l'augmentation du risque de MICI. La plupart de ces gènes ont trait à la fonction du système immunitaire. La MC est associée à des gènes qui régulent le système immunitaire inné (NOD2, ATG16L1, IRGM), impliqué dans la voie de l'interleukine 23 / Th 17 (IL23R, IL12B, STAT3, CCR6), ainsi que d'autres gènes liés

au système immunitaire (par exemple, PTGER4 - récepteur de la prostaglandine E 4, PTPN2 - des cellules T de la protéine tyrosine phosphatase, et MST1 - stimulation des macrophages) (6).

Bien que ceux qui ont une certaine prédisposition immunitaire, soient plus susceptibles de développer une MICI, l'antigène environnemental qui déclencherait la réponse immunitaire aberrante reste incertain. Le candidat le plus probable peut résider dans le microbiome intestinal. Les bactéries intestinales humaines sont au moins dix fois plus nombreuses que les cellules somatiques humaines. La perturbation de la flore intestinale a été associée à un risque accru de l'apparition des MICI dans deux études basées sur la population du Royaume-Uni (45) et du Danemark (46). Ces études ont signalé un risque double de développer une MICI. Le risque semblait être similaire pour les RCH et MC et les infections à *Salmonella* et *Campylobacter*. *Human Intestinal Tract Consortium* a obtenu échantillons fécaux de 124 sujets danois et espagnol. Les gènes microbiens de ces échantillons ont été séquencés (47). Les gènes microbiens présents dans ces échantillons étaient 150 fois plus nombreuses que le génome humain et en outre, plus de 99% d'entre eux étaient d'origine bactérienne. Ce groupe a constaté que les RCH, les MC, et des contrôles sains, tous avaient des modèles bactériens distincts (Qin, 2010). Les patients atteints de MC, avaient une flore microbienne moins diversifiées, ce qui est compatible avec une étude précédente (48).

Les facteurs alimentaires sont également associés à l'émergence de MICI, en particulier dans les pays où l'industrialisation a conduit à des changements des habitudes alimentaires et les types d'aliments consommés. Une consommation accrue de sucre raffiné a toujours été considérée comme significativement associé à la MC (49-52). Une étude de cohorte prospective (53) afin d'évaluer attentivement les habitudes alimentaires de 67 500 femmes françaises d'âge moyenne sur 10 ans a mis en évidence le lien entre la consommation des protéines alimentaires, en particulier celles de viande et de poisson, et une augmentation importante (3 fois) de risque de MICI. Le risque semblait être similaire pour les RCH et les MC (53). Il est possible que la nourriture consommée puisse avoir produit un stimulus antigénique direct pour le système immunitaire, mais il est plus probable que les changements dans les habitudes alimentaires auraient des implications importantes pour la composition du microbiome intestinal. Une augmentation de sucre raffiné, diminution des glucides complexes,

et l'augmentation de l'apport en protéines animales peuvent provoquer des changements dans la flore intestinale, ce qui pourrait influencer sur l'incidence des MICI.

L'« hypothèse hygiéniste » a été proposée pour expliquer l'interaction entre le système immunitaire et le changement dans l'environnement notamment l'augmentation de troubles allergiques dans les pays industrialisés (1). Le zèle extrême pour assurer un environnement propre peut avoir conduit à un manque d'exposition à certaines maladies infectieuses, en particulier dans la petite enfance, ce qui pourrait conduire à un réglage défectueux des Th1 / Th2, les deux composants du système immunitaire. Il pourrait y avoir une activité excessive du système Th2, ce qui est important dans de nombreuses conditions atopiques telles que l'eczéma, l'asthme et l'allergie alimentaire ou une surexpression du système Th1, ce qui est important dans le déclenchement des MICI (54). Une autre explication pour l'« hypothèse hygiéniste », serait une perte de micro-organismes saprophytes qui peuvent aider dans le développement de cellules T régulatrices. Ceci pourrait être l'explication sous-jacente pour laquelle le risque des MICI est associé à une augmentation du niveau socio-économique (55, 56). Certes, il semble y avoir une association assez cohérente avec un risque accru des MICI chez ceux qui vivent dans un environnement plus propre (55), cependant, l'« hypothèse hygiéniste » est loin d'être prouvée en tant que l'explication de l'augmentation de l'incidence des MICI dans les pays industrialisés.

En effet, démêler tout impact des conditions de vie de la petite enfance sur le système immunitaire avec des changements dans le microbiome intestinal est extrêmement difficile. Bien que l'« hypothèse hygiéniste » soit intéressante comme une explication possible de la hausse des MICI dans les pays développés, le principal message de ces données est que notre compréhension de la pathogenèse de ces troubles aurait besoin des études plus approfondies à la fois du système immunitaire et de la flore intestinale. Les thérapies qui modulent le système immunitaire ont été le pilier de la thérapie actuelle des MICI à ce jour, mais les thérapies qui modulent la flore intestinale pourraient s'avérer également très fructueuse dans le traitement des MICI.

## **MALADIE DE CROHN : PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE**

La MC constitue un problème majeur de santé publique au Canada. Le Canada a l'un des taux d'incidence les plus élevés de la MC et de la RCH dans le monde. A partir des données d'incidence amassées de 1998 jusqu'en 2000 (26), les moyennes nationales sont respectivement de 13,4 et 11,8 cas de la MC et de la RCH par 100 000 personnes-années. En utilisant les données d'une étude de base de données médicales par Lowe et al. (57), l'incidence de la MC au Québec était de 20,2 cas pour 100.000 personne-années, soit un taux semblable à celui de la Nouvelle-Écosse, qui a le taux d'incidence le plus élevé dans le pays (39). Lors de l'examen, les données d'incidence combinées de la MC, la moyenne nationale équivaut à 17,16 cas pour 100.000 habitants (39). Le Canada a l'un des taux les plus élevés de la MC, inférieur à la Nouvelle-Zélande (16,5 cas pour 100.000 habitants) et légèrement plus élevé que celui de l'Écosse (11,7 cas pour 100.000 habitants) et de l'Angleterre / Pays de Galles (5.9 à 11.1 cas pour 100.000 habitants) (58).

En ce qui concerne la mortalité au Canada, pour la période allant de 2000 à 2006, le taux de mortalité annuelle moyenne respectivement de la MC et de la RCH était respectivement de 75 et 39 décès par an (59). Une méta-analyse indépendante de 13 articles (60) a mis en évidence le fait que les patients de la MC ont un risque de décès prématuré ajusté selon l'âge qui est de 50% supérieure à la population générale.

Deux enquêtes de population ont examiné la prévalence de la MC et la RCH au Canada: L'étude de Bernstein et al. (26) pour les années 1998 à 2000, et celle de Fedorak et al en 2005 (59). Basé sur ces études, on constate que les taux de prévalence de la MC et la RCH au cours des 10 dernières années ont été régulièrement croissants, avec des cas de la MC ayant presque doublé pendant cette période. A titre d'exemple, dans la province de Québec, la prévalence de la MC a augmenté de 83 à 270 cas par 100.000 habitants entre 1993 et 2002 (57).

Contrairement à d'autres maladies chroniques courantes, telles que l'arthrite et les maladies cardiaques, qui se produisent plus tard dans la vie, la MC et la RCH se produisent vers fin de l'adolescence ou au-début de l'âge adulte, et persistent jusqu'aux dernières années de la vie. L'augmentation exponentielle de la proportion de l'arthrite, le cancer, les cas de maladies

cardiaques et le diabète dans les groupes d'âge de 35 à 49 ans et de 50 à 64 ans, contraste fortement avec les courbes en cloche de la MC et de la RCH qui touchent les groupes d'âge 20 à 34 ans essentiellement. Du fait, contrairement à d'autres maladies chroniques, les MC et la RCH peuvent compromettre les activités précoces de la vie, telles que l'éducation, le développement de carrière ou la planification familiale.

En 2008, les coûts indirects totaux pour les Canadiens pour les deux pathologies la MC et la RH, ont été respectivement estimées à \$ 595 M \$ et 469 M \$ (59). En 2008, les individus atteints de la MC et de la RCH ont manqué une moyenne de 7,2 jours de travail en raison de symptômes de la maladie, ce qui est assimilé à environ 140 millions de dollars en temps perdu encourus par les employeurs canadiens. Cette réduction de la productivité au travail est difficile à évaluer et à analyser. Toutefois, la reconnaissance de ce fait, le montant attribué à l'absentéisme en raison de la maladie devrait être considéré comme une sous-estimation. La proportion des patients atteints de la MC et la RCH qui sont en permanence incapables de travailler en raison de leur état de santé sont respectivement de 9% et 4%, par rapport à seulement 3% de la population générale. Par ailleurs, la comparaison entre les MICI et les autres maladies chroniques montre que les MICI présentent des taux semblables à d'autres pathologies chroniques.

## **OCCUPATIONS PROFESSIONNELLES ET LES MICI**

Dans cette section, nous allons nous intéresser dans un premier temps, à la relation éventuelle entre l'urbanisme et le développement des MICI. L'importance de cette approche réside dans la différence importante qui existe entre les facteurs environnementaux dans le milieu urbain et celui rural.

Les étiologies des MICI ont été largement étudiées depuis plusieurs années (61), cependant les facteurs environnementaux de cette pathologie sont encore mal élucidés (62, 38). Le développement des MICI seraient dû à l'industrialisation des pays. Cette hypothèse correspond à la répartition géographique de ces pathologies, très répandue en Amérique du Nord et en Europe. Les études ont montré que les immigrants dans ces régions, et surtout leur descendance, sont atteints dans les mêmes proportions que les populations locales (63). Par ailleurs l'incidence des MICI dans les pays développés augmente au fur à mesure de leur industrialisation (64, 65). En outre, on a constaté qu'à l'intérieur d'un pays donné, l'incidence des MICI était plus élevée dans la zone urbaine que dans la zone rurale (66, 67).

Bien que de nombreux travaux de recherche aient étudié l'association entre l'environnement urbain et les MICI, les résultats restent encore contradictoires. C'est en 1963 que pour la première fois, une relation positive entre les zones urbaines et l'incidence de la RCH a été mise en évidence (68). De nombreuses études d'observation ont par la suite montré une augmentation de l'incidence de la RCH et de la MC dans les zones plus densément peuplées (56, 69).

Cependant, de nombreuses études réalisées ultérieurement n'ont pas réussi à confirmer cette association (70), tandis que d'autres ont montré une association dans le sens inverse (71).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'augmentation de l'incidence des MICI dans les sociétés urbaines. L'« hypothèse hygiéniste » propose que le manque d'exposition de la petite enfance à des agents pathogènes intestinaux avec un assainissement amélioré dans les villes urbaines augmenterait l'incidence des MICI (72). Le manque d'exposition à des agents pathogènes entériques peut conduire à une plus grande susceptibilité à développer une réponse immunitaire inappropriée lors de l'exposition à de nouveaux plus tard dans la vie (73). Autres facteurs de risque environnementaux des MICI qui sont plus prédominante dans les sociétés

urbaines comprennent le tabagisme, le manque d'exposition d'helminthes, et l'utilisation d'antibiotiques (74-76). En outre, une étude récente a démontré que la pollution de l'air dans les centres urbains serait associée à une incidence plus élevée des MICI chez les enfants (77). Des professions urbaines telles que la conduite et la fabrication ont également été signalées comme facteurs de risque pour les MICI (78).

L'incidence de la MC semble augmenter dans la plupart des communautés industrielles (79), tandis que la RCH semble avoir une hausse plus petite ou une incidence inchangée (80). Bien que les MC et RCH montrent une agrégation familiale, cependant la forte hausse de leurs incidences suggère qu'une étiologie environnementale serait également impliquée (81).

L'un des premiers travaux concernant le lien éventuel entre la profession exercée par le patient et le développement des MICI a été réalisé par Keigley en 1976 à Nottingham (82). Ce dernier a réussi à montrer que les MICI auraient une incidence plus importante chez les cols blancs.

Sonnenberg a réalisé une étude portant sur la mortalité professionnelle de la MC et la RCH en Angleterre et le Pays de Galles pendant 8 années consécutives (83). La mortalité des diverses professions a été exprimée en rapport proportionnel de mortalité (« proportional mortality ratio » : PMR) ou ratio standardisé de mortalité (« standardized mortality ratio » : SMR). De 1979 à 1986, 321 hommes âgés de 16 à 74 ans sont décédés à la suite de la MC, et 406 hommes de la RCH. Les chiffres respectifs chez les femmes étaient de 561 et 429. Un nombre relativement faible des hommes décédés à la suite des MICI a été observé dans des professions liées au travail physique, statut social inférieur, et l'agriculture. En revanche, une forte mortalité due aux MICI a eu tendance à être associée à un travail physiquement moins exigeant, des occupations sédentaires, et les travaux effectués dans des espaces clos (83).

A la suite de ce travail, Sonnenberg a réalisé une autre étude portant sur l'analyse de la distribution de la maladie inflammatoire de l'intestin par des occupations individuelles en Allemagne de l'Ouest de 1982 à 1988 (84). Les statistiques de la sécurité sociale allemande pour la « réhabilitation » ont été utilisées pour évaluer la distribution professionnelle de la MC et la RCH. De 1982 à 1988, un total de 12 014 personnes a obtenu la réhabilitation à la suite de la maladie inflammatoire de l'intestin. Une faible prévalence masculine de la maladie inflammatoire de l'intestin a été observée chez les maçons, les travailleurs de la construction de la route, les travailleurs non qualifiés en brique et en pierre, les ouvriers non qualifiés, et le personnel de sécurité. De faibles taux ont été trouvés chez les femmes employées dans le

nettoyage et l'entretien, et les personnes sans profession. En revanche, une prévalence élevée de sexe masculin a été présente parmi les luthiers, les électriciens, les boulangers, et des assistants techniques. Parmi les employés de sexe féminin, les maladies inflammatoires de l'intestin a été associée de façon significative avec les représentants des ventes, employées de bureau, les professions de santé, et les coiffeuses. Ces associations ont été constatées dans les données complètes pour 1982 à 1988 ainsi que dans les données distinctes pour les deux périodes de moitié 1982-1985 et 1986-1988. Des corrélations hautement significatives entre la distribution professionnelle de la maladie de Crohn et la RCH ont été trouvées parmi les employés masculins et féminins. Il semblerait que les professions impliquant un travail en plein air et l'exercice physique soient des protections contre le risque des MICI. En revanche, on pourrait considérer que tout travail qui exposerait les individus à l'air climatisé, des conditions de travail artificielles, des travaux avec des changements irréguliers confèrent un risque accru de contracter les MICI.

A la suite de ces résultats, Boggild a réalisé une étude de cohorte, afin de vérifier ces données (85). Une cohorte, comprenant 2 273 872 hommes et femmes danois âgés de 20 à 59 ans au premier janvier 1986 a été suivi pour les hospitalisations dues à la maladie intestinale inflammatoire chronique jusqu'au 31 décembre de 1990.

De 1981 à 1990, 6296 premières admissions se sont produites. L'incidence a augmenté de 1981-1985 à 1986-1990. Parmi les 363 groupes professionnels masculins et 213 groupes professionnels féminins, seuls huit et cinq groupes ont montré respectivement des ratios d'hospitalisation statistiquement élevées de façon significative. Seul le personnel de santé et de bureau professions féminines ont montré des ratios d'hospitalisation statistiquement significatives. Des ratios pour les groupes professionnels avec le travail non-jour n'étaient pas statistiquement significatifs.

Par rapport à des professions sans occupations sédentaires de travail, ceux avec le travail principalement sédentaire avaient un ratio standardisé d'hospitalisation de 125 (95% d'intervalle de confiance [IC 95%]: 116,9 à 133,1). Les travailleurs autonomes, ont présenté de faibles taux d'hospitalisation, tandis que « les autres salariés » et « pas économiquement active » avaient des taux élevés. En conclusion, Boggild n'a pas trouvé de modèle cohérent de professions à risque accru, sauf le travail sédentaire qui pourrait augmenter le risque de la survenue des MICI.

# **OCCUPATIONS PARENTALES ET LE RISQUE DE SURVENUE DES MALADIES IMMUNES/INFLAMMATOIRES CHEZ L'ENFANT**

## **Le cancer**

Dans un article de revue sur les cancers des enfants, en 1985, Greenberg avait déjà pressenti l'importance, parmi les multiples facteurs de risque de cancers chez les enfants, ceux dus aux professions des parents (86). Il avait alors souhaité la mise en place des mesures statistiques assez puissantes dans le futur afin de détecter des risques, mêmes minimes, chez les enfants, ce qui n'était pas possible à l'époque. En effet, bien que le cancer chez les enfants soit rare, il représente cependant la deuxième cause de leurs décès avant l'âge de 15 ans.

En 1997, Lag et al. ont rapporté le fait que l'incidence du cancer de l'enfance a augmenté d'environ un pour cent par an pendant les deux dernières décennies (87). Cette augmentation est en grande partie encore inexplicée, mais l'exposition à l'environnement des produits chimiques est une préoccupation importante. En effet, étant donné que le lieu de travail est une source importante de ces produits chimiques environnementaux, il serait possible qu'ils puissent être transférés à la maison à partir du lieu de travail. Une telle hypothèse, attire l'attention accordée à la relation entre la profession des parents et le risque de cancers infantiles.

La meilleure preuve pour une association entre les professions des parents et le risque de cancer de l'enfance est l'étude de l'exposition des parents aux solvants et aux peintures et les risques de leucémies et les cancers du système nerveux dans leur progéniture. Des recherches expérimentales biologiques sont en faveur de la plausibilité de ces associations.

Les études épidémiologiques fournissent la preuve d'un lien entre la leucémie des enfants et l'exposition paternelle aux solvants. Ceci est cohérent avec d'autres conclusions expérimentales et des études épidémiologiques d'adultes. La leucémie de l'enfance, peut être due à l'exposition professionnelle aux solvants. Les enfants peuvent être exposés à des solvants que leurs parents ramènent à la maison à partir de leur lieu de travail. Ces solvants

peuvent se retrouver sur la peau ou sur les vêtements, ou même dans l'air expiré par les parents. Les solvants chlorés ont été trouvés dans l'air expiré des travailleurs, un certain nombre d'heures après leur exposition, de même du perchloroéthylène a été détecté dans le lait maternel et le sang d'une mère qui a rendu visite à son mari, travailleur dans un établissement de nettoyage à sec (88).

Les peintres sont généralement exposés à un certain nombre de différents solvants (88). Les travailleurs en lien avec les moteurs de véhicules (mécanique, préposés de station d'essence, conducteurs) sont exposés à l'essence et au gaz d'échappement, des produits qui contiennent du benzène (89, 90). Toutefois, ces professions permettent l'exposition des travailleurs à une variété encore plus importante de produits chimiques. A titre d'exemple, l'essence contient du dichlorométhane et du dibromométhane (91), et la matière fraction particulaire des gaz d'échappement contient des composés chimiques dangereux tels que le benzo [a] pyrène à l'origine les tumeurs dans des modèles animaux (92).

En ce qui concerne la profession des mères de famille, on peut citer l'industrie de textile. En effet, les mères qui travaillent dans cette industrie, peuvent facilement être exposées à un ensemble de substances dangereuses pour leur progéniture. Parmi ces substances, on peut trouver les poussières et les fibres organiques, du même que des colorants de fibres synthétiques, de l'huile et de la graisse (93).

Colt et Blair ont recensé quarante-huit études publiées sur le sujet d'occupation parentale et le risque de survenu de cancers dans leur progéniture (94). Ces études ont signalé des risques relatifs pour plus de 1000 combinaisons spécifiques d'occupations des parents et des cancers chez les enfants. Pratiquement toutes les études employées sont des études cas-témoins. Ces études présentent plusieurs limitations liées à la qualité de l'évaluation de l'exposition : le petit nombre de cas exposés, des comparaisons multiples, et les biais possibles de la présentation des résultats positifs. Malgré ces limites, elles fournissent la preuve que certaines expositions parentales peuvent être nocives pour les enfants et méritent une étude plus approfondie. La meilleure preuve en est la leucémie infantile et l'exposition paternelle aux solvants, les peintures et l'emploi dans les professions liées aux véhicules à moteur et aux peintures; et les cancers du système nerveux.

En utilisant la base de données suédoise famille-national du cancer pour analyser le risque de tumeurs infantiles courantes chez la progéniture en lien avec la profession des parents

enregistrés dans le recensement de 1960, Mutanen et al. ont mis en évidence 8158 cas de cancer, diagnostiqués avant l'âge de 15 ans entre les années 1958 et 1996 (95). Les rapports d'incidence standardisés ont été calculés en utilisant 52 différentes professions parentales. Parmi les professions maternelles, sept ont été associées avec le risque de cancer chez la progéniture. Les aides-infirmières avaient un excès de risque d'avoir des enfants atteints de leucémie, du tissu conjonctif et les cancers du côlon. Les enfants de cuisinières avaient des cancers du cerveau à un taux plus élevé que prévu. Par ailleurs, quinze différentes sortes de tumeurs malignes différentes ont été associées avec des enfants de travailleurs de sexe masculin : les enfants des travailleurs de chaussure et de cuir, les mineurs, les carriers, et les coiffeurs. Les travailleurs de ces professions sont susceptibles d'être exposés à des poussières nocives et des produits chimiques.

Afin de déterminer la part de métiers des parents dans la survenue de leucémies et les maladies non-hodgkiniens de l'enfant, une étude cas-témoins a été réalisée à Turin en Italie sur des enfants hospitalisés entre 1981 et 1984 (96). Cette étude a permis la mise en évidence des associations positives entre certaines pathologies infantiles et l'emploi des parents. En ce qui concerne la mère, il s'agissait de leucémie aigue lymphoblastique avec le métier d'enseignante et celui de préposée de nettoyage et les travailleuses de textile. Concernant les métiers paternels, on a constaté une association entre la leucémie aigue lymphoblastique avec les métiers de greffier, agriculteur et l'emploi dans la production de matériel de bureau ; quant à la leucémie aigüe non lymphoblastique, elle était associée avec le travail de construction, de fabrication de pneu ou du textile ; et enfin le Lymphome non-Hodgkinien est associé avec les conducteurs des camions, les travailleurs de construction et l'industrie du bois ou du meuble.

En vue d'étudier l'impact du contact avec des pesticides des parents, au lieu de leur travail, sur l'apparition des cancers dans leur progéniture, Bailey et al. ont réalisé une revue de 13 études cas-témoins portant sur ce sujet (97). Cette étude est basée sur les données de 1329 cas de mères et 12 141 mères de contrôle, et de 1231 cas de pères et 11 383 contrôles pères. Cette revue a mis en évidence une augmentation significative du risque de leucémie aigue lymphoblastique dans la descendance des mères exposées aux pesticides pendant leur grossesse.

## **Les maladies atopiques**

Les maladies atopiques comme l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique, caractérisées par un phénotype T helper 2 (Th2) et la production d'immunoglobuline E (IgE) en réponse à des antigènes (98), sont aujourd'hui parmi les maladies chroniques les plus courantes chez les enfants dans les pays occidentaux. L'épidémie importante de l'asthme et des allergies au cours des dernières décennies est vraisemblablement attribuable aux variations des risques environnementaux (99).

Les expositions professionnelles sont un facteur de risque établi pour l'asthme, ce qui représente 5 à 25% des cas d'asthme chez les adultes travailleurs (100, 101). En plus des asthmes professionnels, nous avons des « para-asthmes ». Il s'agit des cas d'asthmes dus non pas à un contact sur le milieu de travail, mais d'un lieu proche au milieu du travailleur. Nous avons par exemples des cas d'asthme provoquées par l'exposition au diisocyanate de toluène chez les personnes travaillant pas directement avec ce produit chimique, mais travaillant à proximité d'usines utilisant le diisocyanate de toluène (102). Ce para-asthme professionnel atteint non seulement les travailleurs eux-mêmes mais également leurs familles et notamment leurs enfants. En effet, l'exposition para-professionnelle des enfants par l'intermédiaire de parents à l'amiante, les pesticides et les solvants organiques avec des séquelles de la santé a fait l'objet de nombreuses études (103-105).

Il est prouvé que les allergènes professionnels peuvent être transportés à la maison, sans doute sur les vêtements et la peau contaminée avec sensibilisation atopique ultérieure des autres résidents des ménages (106-109).

Afin de prédire le risque de la survenue de l'asthme dans l'enfance par une exposition précoce, une étude de cohorte de naissance a été menée au Taiwan pour en déterminer les facteurs de risque et de développer un modèle prédictif pour le développement de cette pathologie (110). Les échantillons nationaux représentatifs de nouveau-nés ont été obtenus par plusieurs étapes d'échantillonnage systématique stratifié du registre des naissances du Taiwan. Un total de 19 192 enfants a terminé l'étude de manière satisfaisante. Les facteurs de pré-grossesse (atopie parentale et le statut socio-économique), les facteurs périnataux (lieu de résidence, l'exposition aux moisissures intérieures et la peinture / rénovations pendant la grossesse), et les facteurs postnataux (dépression du post-partum de la mère et de présence de la dermatite atopique

avant l'âge de 6 mois) ont été retenus pour les modèles prédictifs. La probabilité estimée la plus élevée de l'asthme parmi les enfants de 5 ans était de 68,1% chez les garçons et 78,1% chez les filles; la plus faible probabilité chez les garçons et les filles était de 4,1% et 3,2%, respectivement. L'intérêt de cette étude est la mise en évidence et leurs prises en compte des facteurs environnementaux et notamment parentaux (atopie parentale et le statut socio-économique) dans le déclenchement de l'asthme chez les enfants.

Afin de déterminer l'influence environnementale sur l'apparition de l'asthme, la rhinite allergique et l'eczéma, chez les enfants, Bråbäck et al. ont réalisé une étude des registres des jeunes conscrits au service militaire de la Suède entre 1952 et 1981 (111). Les facteurs pris en compte étaient l'occupation parentale, l'âge de la mère à la naissance de l'enfant, la taille de la fratrie, et la place du jeune dans la fratrie. Il s'est avéré au terme de ces analyses que des enfants ayant été élevés dans les fermes, présentent un taux moins élevé de développer l'asthme par la suite.

Il est établi que les premières expositions dans l'environnement intra-utérin, peuvent provoquer de l'asthme et des allergies dans l'enfance (112). Les solvants organiques sont parmi les expositions professionnelles les plus répandues. Ces produits chimiques sont des composés volatils et lipophiles, susceptibles de d'atteindre le placenta (113). Il a été montré que des composés organiques volatils de faible poids moléculaire se retrouvent dans le sang du cordon ombilical. Ces produits chimiques dans le cordon ombilical peuvent être à la même concentration que le milieu sanguin ou même à un niveau supérieur (113). L'exposition maternelle aux composés organiques volatils dans les milieux non-industriels a entraîné un risque accru d'asthme (114) de l'enfance ainsi que des symptômes similaires à l'asthme chez les adultes (115). En outre, l'exposition maternelle aux composés organiques volatils a été associée à une augmentation de cellules de type Th2 et une réduction des cellules de type Th1 dans le sang du cordon des nouveau-nés (116). Or, un changement dans l'équilibre entre la réponse de type 1 et de type 2 aux allergènes, conduisant à un type persistante 2 (Th2) pourrait prédisposer les enfants à l'asthme et à l'atopie (117).

Les registres de l'organisme universitaire « The Avon Longitudinal Study of Parents and Children » (ALSPAC) a été utilisée afin de vérifier l'existence d'un quelconque lien entre les professions des parents et l'apparition de respiration sifflante, asthme, la réactivité bronchique et la sensibilisation atopique chez les enfants âgés de 0 à 102 mois (5). Il s'agit des

occupations enregistrées pour 11 193 mères et 9473 pères avant la naissance; et 4631 mères et 5315 pères après les naissances. D'après les résultats de cette étude, l'exposition maternelle au latex et/ou aux biocides et l'exposition paternelle à la poussière de farine augmente le risque d'asthme chez les enfants.

## **Résumé de la littérature et la justification de la présente étude**

La revue de littérature ci-dessous nous a permis de constater les difficultés auxquelles nous sommes confrontés face à la MC. En premier lieu, les symptômes de la MC sont divers et polymorphes. Ce polymorphisme rend encore plus difficile le diagnostic précoce de la pathologie et sa prise en charge adéquate. A cette difficulté s'ajoute une absence de traitement efficace. Sur le plan de santé publique, la MC est un problème majeur de la santé publique dans les pays industrialisés du Nord et spécialement au Canada. Malgré de grands progrès dans la détermination des facteurs de risque de la MC, notamment sur le plan génétique, cela ne peut expliquer que 20% des cas et environ la cause de 80% des cas reste encore sans réponse. Dans cette situation, les chercheurs en sont venus à s'intéresser en plus des facteurs génétiques, aux facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs environnementaux, le rôle d'occupation parentale n'a jamais été exploré dans le cas de cette pathologie, alors qu'elle a donné des résultats satisfaisant en ce qui concerne l'asthme et la leucémie. C'est cela qui nous a conduit à entreprendre cette étude, une première tentative dans cette voie. Les objectifs majeurs de cette étude étaient :

1. De savoir si l'occupation spécifique du père est associée avec le risque de survenue de la MC chez les enfants.
2. De savoir si l'occupation spécifique de la mère est associée avec le risque de survenue de la MC chez les enfants

# **MATERIEL ET METHODES**

## **Conception de l'étude**

Notre étude réalisée est une étude cas-témoin. Il s'agit d'une étude quantitative. L'objectif de l'étude consiste à analyser l'effet des occupations parentales sur le risque de survenue de la MC dans la progéniture. Dans cette étude, les occupations parentales constituent la variable indépendante et les cas de la MC, la variable dépendante.

## **Population d'étude**

Dans le cadre de l'étude en cours portant sur la maladie inflammatoire de l'intestin, une banque de données a été établie au centre de recherche du CHU Sainte-Justine par le Dr Amre. Cette banque de données comprend des patients diagnostiqués et recrutés à l'hôpital depuis 2002. Il contient également des contrôles sans aucun diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les cas et les témoins pour cette étude étaient un sous-ensemble des enfants au sein de la banque de données en question.

## **Les cas**

Les cas des MC pédiatriques comprennent des cas diagnostiqués à la clinique gastroentérologique de l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal. Il s'agit d'une extension d'une étude cas-témoin précédente (72) dans lequel nous avons étudié les expositions liées à l'hygiène pour les associations avec la MC. Le diagnostic de la MC a été basé sur des critères établis (118).

## **Les témoins**

Les témoins pour l'étude étaient constitués principalement par des patients ambulatoires choisis parmi les patients souffrants de traumatismes et la scoliose clinique aiguë au département d'orthopédie de l'hôpital Sainte-Justine. Afin d'améliorer la représentativité de la population, la population témoin générale et les fratries des cas ont été inclus en tant que témoins. La sélection des témoins a été réalisée au moyen d'une numérotation à chiffre aléatoire à partir de la population sélectionnée. Seuls les témoins (ainsi que les cas) qui résidaient dans la région métropolitaine de Montréal ont été inclus dans cette étude.

La méthode d'échantillonnage est une méthode non-probabiliste par choix délibéré. En effet, si les témoins s'étaient avérés porteurs de la MC, ils auraient été diagnostiqués au centre hospitalier et étiquetés comme tels, ce qui aurait eu pour conséquence de les traiter comme des cas et non pas des témoins.

## **Les facteurs de confusion**

Afin d'examiner une caractéristique / exposition en tant que facteur de confusion potentiel, nous avons appliqué la définition connue de facteur de confusion aux cas suivants :

1. Le facteur caractéristique / risque associé à la maladie (dans notre cas, la MC).
2. Le facteur caractéristique / risque associé à l'exposition de notre étude (dans notre cas, occupation parentale).
3. La variable intermédiaire entre l'exposition et la maladie.

En ce qui concerne le premier point, il n'y a pas de facteurs de risque avéré pour la MC pédiatrique. Certains facteurs de risque potentiels tels que l'alimentation et les infections ont été impliqués, cependant, nous ne considérons pas qu'ils soient liés à l'exposition dans notre étude (point 2). Par conséquent, ils ne sont pas considérés comme des facteurs de confusion potentiels. L'âge est connu comme facteur de confusion pour la plupart des études épidémiologiques et donc nous l'avons également considéré comme un facteur de confusion potentiel. De même la MC est connue pour être plus fréquente chez les garçons et par conséquent nous avons considéré le genre comme un facteur de confusion potentiel également. La MC est également connue pour varier en fonction de l'origine ethnique et l'occupation de parents peuvent être liées à l'origine ethnique. Ainsi nous avons considéré l'ethnicité comme un facteur de confusion potentiel. Certaines études ont noté que la co-morbidité, en particulier des antécédents de maladie auto-immune sont associée à la MC. Étant donné la présence d'une maladie auto-immune peut dicter au patient quel genre d'occupation d'entreprendre, nous avons donc considéré les maladies auto-immunes également comme un facteur de confusion potentiel.

Nous nous sommes interrogés sur la pertinence de considérer l'éducation et / ou le revenu des parents en tant que des facteurs de confusion potentiels (en rapport avec le statut socio-

économique). Cependant, comme l'occupation est en soi liée au statut socio-économique et détermine, le niveau des revenus / éducation, cela aurait pu conduire à des problèmes de multicollinéarités, nous avons donc décidé de ne pas considérer ni le revenu ni l'éducation comme des facteurs de confusion potentiels. Dans aucune de nos études antérieures, nous n'avons détecté d'association entre le niveau d'éducation du père ou de la mère (indicateur du statut socio-économique) et le risque de la survenue de la MC, ce qui rend peu probable le rôle de facteur confondant pour ces indices.

En résumé, nous avons considéré l'âge, le genre, l'ethnicité et antécédent de maladies inflammatoires ou auto-immunes comme les seuls facteurs de confusion potentiels.

## **Classification des professions des parents**

### **La collecte des informations**

L'information nécessaire sur la profession des parents a été recueillie pour chaque sujet par interview téléphonique. Cette procédure comporte des informations concernant les détails suivants : si le parent en question est pourvu d'un emploi ou non, s'il s'agit d'un travail à temps plein ou un travail à temps partiel, la date de début du travail, la date de la fin, le titre de l'emploi principal, type d'industrie et les tâches principales. L'information a été recueillie pour chaque parent séparément. En plus des informations sur la profession des parents, d'autres informations ont été recueillies sur des variables tels que le genre, l'ethnicité et l'histoire de maladies inflammatoires ou auto-immunes (voir annexe 1).

### **Le codage des professions**

Chaque tâche a été codée en utilisant la Classification nationale des professions pour statistiques (CNP-S). Elle fournit une liste complète de toutes les catégories sous lesquelles les emplois canadiens sont classifiés ainsi que leurs descriptions. Il s'agit d'une structure hiérarchique à quatre niveaux de groupes de professions, comportant des niveaux successifs de désagrégation, Ces différents niveaux sont les grandes catégories professionnelles, les grands groupes, les groupes intermédiaires et les groupes de base. Les détails de cette hiérarchie sont décrits ci-après :

### **10 grandes catégories professionnelles**

Chaque grande catégorie professionnelle comporte un code unique à un chiffre et est constituée d'un ou de plusieurs grands groupes.

### **40 grands groupes**

Chaque grand groupe comporte un code unique à deux chiffres et est constitué d'un ou de plusieurs groupes intermédiaires. Le premier chiffre de ce code indique la grande catégorie professionnelle à laquelle le grand groupe appartient.

### **140 groupes intermédiaires**

Chaque groupe intermédiaire comporte un code unique à trois chiffres et est constitué d'un ou de plusieurs groupes de base. Les deux premiers chiffres de ce code indiquent le grand groupe auquel le groupe intermédiaire appartient.

### **500 groupes de base**

Chaque groupe de base comporte un code unique à quatre chiffres. Les trois premiers chiffres de ce code correspondent au grand groupe et au groupe intermédiaire auxquels le groupe de base appartient.

Toutes les professions des parents ont été codés par deux membres de l'étude (JE, RK). Il s'agit d'une procédure aveugle pour les deux membres. Les résultats des codages de ces deux membres ont été recueillis par un troisième membre et au cas où il a persisté des divergences, l'arbitrage a été dévolu au troisième membre (ACD).

Étant donné que notre étude a été basée sur des informations obtenues par des entretiens téléphoniques des cas et des témoins, il s'est avéré parfois lors de ces entretiens que les réponses fournies par les sujets n'ont pas permis de préciser de manière claire la catégorie exacte du travail occupée par ces derniers. Dans ce cas, ce sont les codes à 3 chiffres qui ont été utilisés. Dans le cas contraire (précision suffisante) ce sont les codes à 4 chiffres qui ont été utilisés.

Seuls les emplois occupés au moins 1 an avant la date du diagnostic ou la date de recrutement des contrôles ont été pris en considération. De même, seuls les emplois qui ont eu lieu à temps plein pour une période d'au moins 6 mois ont été inclus.

Chaque profession a été modélisée séparément étant donné qu'un grand nombre d'entre elles n'étaient pas mutuellement exclusives. Par exemple, il y avait des pères qui étaient parfois employés comme mécaniciens et à d'autres moments comme des ingénieurs. La modélisation de ces professions ensemble conduirait à une multi-colinéarité et par conséquent des estimations incorrectes des paramètres d'intérêt

Seules les professions qui ont eu lieu 1 an avant la date de diagnostic du cas (et la date de recrutement des contrôles) ont été examinées et prises en compte. De même seules des professions exercées à temps plein pendant au moins une période de 6 mois ont été codées.

## **Considérations éthiques**

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Hôpital Sainte-Justine et un consentement éclairé a été obtenu auprès de tous les sujets.

## **Analyse statistique**

### **Les programmes statistiques**

Les programmes statistiques utilisées pour l'analyse étaient STATA version 10.1.

### **Les variables**

Les variables de données initiales comprennent les éléments suivants :

ID\*

Date de naissance

Genre

Age

Cas-témoin\*\*

Le code de (CNP-S)

Ethnicité (Caucasien ou non-caucasien)

Histoire de maladies médiées par le système immunitaire (comprenant des maladies telles que l'asthme, lupus, psoriasis, etc.)

\*Un seul identifiant pour chaque participant

\*\*Ce variable dichotomique permet d'indiquer s'il s'agit d'un cas ou d'un témoin

### **L'analyse préliminaire des données**

Le but de cette analyse était d'explorer les variables dans les données pour évaluer :

1. La distribution et le rang des variables
2. La présence des aberrations éventuelles
3. Identification des données manquantes

L'analyse ci-dessus nous a permis d'examiner si la portée et la répartition des covariables aléatoires s'est déroulée comme prévu. Cela a également permis l'évaluation des erreurs potentielles dues au codage inapproprié ou d'autres facteurs. Les informations manquantes en particulier celles concernant les questions professionnelles ont été également évaluées. Lorsque des informations importantes requises pour l'analyse de données étaient manquantes, on a tenté de reprendre contact avec les parents et mettre à jour les informations requises.

### **Analyse descriptive**

L'objectif de cette analyse consistait à comparer la distribution des caractéristiques descriptives et de la santé entre les cas et les témoins. La signification statistique a été fixée à  $p < 0.05$ . La représentation graphique de la distribution pour chaque variable a été étudiée, pour tous les sujets ensemble ainsi que divisée par la variable de cas-témoins.

Uniquement les professions tenues par au moins 10 sujets ont été retenues. De même seules les professions tenues "à temps plein" pendant au moins 1 an avant le diagnostic pour le cas et la date de recrutement pour les contrôles ont été pris en compte. En plus en vue de tenir compte du fait qu'il pourrait y avoir un retard potentiel entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la MC, l'analyse a été limitée aux emplois occupés au moins 1 an avant la date du diagnostic pour le cas et 1 an avant le recrutement pour les contrôles. Pour évaluer si les cas diffèrent significativement des contrôles sur les variables démographiques, un test de chi carré a été effectué sur les variables catégorielles et un t-test pour les échantillons indépendants sur des variables continues.

### **Analyse brute**

Tous les 5 codes de classification ont été analysés séparément. Initialement l'analyse brute a été réalisée en utilisant une analyse du chi carré pour détecter d'éventuelles associations avec chaque code du travail.

Le programme STATA (version 10.1) a été utilisé pour obtenir des estimations des odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95%. La valeur-p non corrigée a été utilisée.

### Analyse multivariée et Modélisation

Analyse de régression logistique inconditionnelle des données a été effectuée avec les log-odds de la variable de résultat binaire comme une fonction linéaire des variables explicatives.

Le modèle logistique peut être écrit comme suit:

$$\ln\left(\frac{P(X)}{1-P(X)}\right) = \alpha + \beta X + \sum_{j=1}^k \gamma_j Y_j$$

Comprenant l'interception, l'exposition principale et son coefficient, ainsi que tous les facteurs de confusion potentiels retenus et leurs coefficients.

Le modèle complet, à ce stade, est le suivant:

$$\text{Logit } P(X) = \alpha + \beta (\text{occupation}) + \gamma_1(\text{âge}) + \gamma_2(\text{genre}) + \gamma_3 (\text{ethnicité}) + \gamma_4(\text{auto-immunité})$$

Dans cette formule, occupation = l'occupation spécifique qui représente la variable principale d'exposition, âge = âge au moment du diagnostic pour tous les cas et le recrutement des contrôles (continu). Les autres covariables étaient catégoriques. Les facteurs de confusion potentiels ont été sélectionnés a priori et ont tous été inclus dans le modèle indépendamment de la présence ou non d'une association dans l'analyse univariée. Seules les professions qui semblaient associées à la MC dans l'analyse univariée pour une valeur de  $p < 0,10$  ont été retenues et examinées dans l'analyse multivariée.

Cela a été fait pour assurer la prise en compte des facteurs de confusion potentiels multivariés.

Une fois le modèle accompli a été identifié, l'évaluation a été effectuée.

Les détails de cette méthode ont été présentés dans les annexes (voir annexe 2).

1. Évaluation de la linéarité des variables indépendantes continues
2. Spécification du modèle
3. Ajustement du test
4. Évaluation des valeurs aberrantes et observations influents

Après avoir obtenu le modèle final, des analyses multivariées (ajustées) ont été réalisées dans le but d'évaluer l'association entre l'exposition et le résultat. Odd ratios (OR) et l'intervalle de confiance à 95% ont été estimés.

### **Taille de l'échantillon**

Un échantillon de grande taille diminue le risque de la survenue des erreurs de type II. Les erreurs de type II se produisent lorsque l'hypothèse nulle (dans ce cas l'hypothèse nulle correspond au fait que l'occupation parentale n'est pas liée au risque de survenue de la MC chez l'enfant) est acceptée quand elle devrait être rejetée.

Étant donné que la présente étude a été basée sur la sous-cohorte d'une étude cas-témoin décrite précédemment, nous avons alors estimé la puissance d'un échantillon d'une taille fixe pour détecter des associations significatives avec une valeur d'alpha de 0,05. Avec une taille d'échantillon prévue de ~ 400 cas et 250 témoins, l'étude avait une puissance suffisante (~ 80%) pour détecter des odds ratios de  $> 2$  (ou  $< 0,50$ ). Étant donné la nature hypothétique de l'étude, l'alpha n'a pas été ajusté pour les tests multiples.

## **RESULTATS**

Les résultats sont présentés dans un format d'article. Le manuscrit suivant intitulé "Parental occupation and risk for Crohn's disease in children". Cet article sera soumis au journal de "Scandinavian Journal of Work, Environment and Health". En ce qui suit, nous présentons la liste des co-auteurs et leur contribution, dans l'ordre d'apparition de leurs noms dans le manuscrit :

Jobin Eslahpazir : méthodologie, clarification des données, analyse statistique et la rédaction du manuscrit.

Rituanjali Kumar : collection des données

Ali Lalavi : collection des données

Devendra Amre : Conception de l'étude, méthodologie, dépositaire de la base des données, analyse statistique, édition du manuscrit.

A partir de la page suivante, l'article en entier est attaché depuis l'introduction jusqu'aux références, et à la suite desquelles, les tableaux ci-dessous sont attachés.

## Introduction

Canada has one of the highest rates of Crohn's disease (CD) in children (1). A form of inflammatory bowel disease (IBD), CD is a chronic, relapsing and recurring disease affecting the gastrointestinal tract. Although, the exact etiology of CD is currently unknown it is thought to result from a complex interplay between host genetics, gut microflora, immune mechanisms and environmental triggers. Recently major advances have been made in understanding the genetic contributions to disease. Genome-wide association studies have identified ~110 susceptibility loci for CD (2). However, these loci explain only ~20% of the overall trait variability indicating that environmental factors make major contributions. A major lacuna however in understanding the pathogenesis of CD has however been the lack of clear information on potential environmental risk factors. The role of dietary elements (3) and the hygiene hypothesis (4) have long been implicated however consistent information is lacking. It is thus paramount that research efforts are directed towards exploring potential environmental risk factors.

Based on our understanding of related immune-mediated disorders such as rheumatoid arthritis, CD is likely to share etio-pathogenic mechanisms with these disorders (5-7). In this context, common environmental triggers may be in play. A widely explored environmental exposure for childhood asthma is the role of parental occupation (8, 9). These studies have shown that specific paternal or maternal occupational exposures may passively be transferred to the child and these passive exposures may predispose children to disease. Such potential environmental exposures have never been explored in the context of childhood-onset CD. We have thus hypothesized that parental occupation may play a role in conferring risk for CD in children. In the present study, we explored this potential hypothesis.

## Methods

We carried out a case-control study based on children diagnosed at the gastrointestinal clinics of Sainte-Justine Hospital, Montreal. Diagnosis of CD was based on standard criteria that included clinical, radiologic and endoscopic evaluation. To enhance population representativeness, as controls we recruited children visiting the orthopedic clinics of the hospital for the management of minor trauma, and population-based controls selected using random-digit dialling. Cases and controls were not matched for any potential confounder but

their recruitment was restricted to the Greater Montreal Area. Both cases and controls were restricted to children between the ages of 5 to 20 years.

Information on occupation and socio-demographic characteristics was acquired from the subjects by telephone using a structured questionnaire. On most occasions this information was provided by the mother of the subject. Information was collected on whether the parent was ever employed (yes/no) and if so whether the employment was part-time or full-time, the date of commencement and date of termination for each job, the job title, the place of employment and the major tasks carried out. In addition, information on ethnicity, history of inflammatory and immune-mediated disease, maternal and paternal education etc. was also collected.

Each occupation was coded using the Canadian National Occupational Classification for Statistics (NOC-S) (2006) (10). This hierarchical structure classifies the work done into 10 broad occupational groups. Within each broad group the jobs are classified into major groups, minor groups and units. This provides a 4-digit code for each job a person has held. Occupations within each category are expected to be homogeneous as they are based on the kind of work done. The sub-group classification also takes into account similarity of work-based exposures. This classification is based on the NOC-2006 and is mainly designed for statistical purposes.

Using the NOC-S each occupation of the parent was classified and assigned the 4-digit code based on the information provided. This coding was carried out by 2 independent coders (JE and RK) blinded to the coding of the other. Discrepancies if any between the coders were resolved by a third individual (DKA). Only occupations that were held 1 year prior to the date of diagnosis of the case (and date of recruitment of the controls) were considered. Similarly, only occupations held full-time for at least a 6-month period were coded.

#### Statistical analysis

After carrying out initial procedures for data quality and completeness, univariate analysis comparing the frequencies of socio-demographic characteristics and each 3 and 4 job codes between cases and controls was carried out. Only jobs that were held by at least 10 parents (for mothers and fathers separately) were considered. Data were compared using t-tests for continuous variables and chi-square or exact tests for categorical variables.

For the job codes that were retained and that were differentially distributed between cases and controls at p-value of  $\leq 0.10$  were further analyzed using unconditional logistic regression. A single model for each job code (either 3 or 4 coded) and for each parent separately was fit that included the job code along with the potential confounding variables such as age, gender, ethnicity, maternal education, paternal education and history of inflammatory and immune-mediated disease was fit. This strategy of evaluating each job separately has been utilized in most previous occupational health studies (11) Adopting step-wise selection strategies for model fitting could lead to issues related to high collinearity between related jobs, reduced sample size (owing to some jobs having missing data for example) and model misfit. Model specification, linearity assumptions, model fit and influence of outliers and/or influential observations was assessed using standard techniques for logistic regression diagnostics. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated.

The study was approved by the Ethics Committee of Sainte-Justine Hospital and informed consent was acquired from all participants.

## Results

A total of 408 cases and 285 controls were included in the study. The mean ( $\pm$ SD) age of the cases was higher than those in the controls ( $p=0.0001$ ). This was also evident when tertiles of age were compared. Gender and ethnicity were equally distributed between the comparison groups. The mothers and fathers of the controls appeared to have achieved higher levels of education as compared to the cases (both p-values  $<0.001$ ). Cases tended to have a higher frequency of inflammatory and immune-mediated disease compared to the controls ( $p=0.02$ ) (Table 1).

There were 21, 3 coded jobs that were held by at least 10 fathers. Univariate analysis of these jobs (Table 2) suggested that fathers who held jobs as Managers in Engineering, Architecture, Science and the Information Systems or in electrical trades and telecommunication occupations, their children were less likely to be at risk for CD. Children whose fathers had worked as a retail salesperson or a sales clerk and who had worked as motor vehicle and transit drivers, were more likely to be at risk for CD. In the adjusted analysis (Table 2), associations between jobs held as retail salespersons and sales clerks (OR=3.03,

95% CI=1.0-9.4, p-value=0.05) were positively associated with risk for CD. There were some suggestions that jobs in electrical trades and communications (OR=0.43, 95% CI=0.17-1.1, p-value=0.08) were negatively associated with CD but associations with them were marginally non-significant. When 4 coded job categories were considered (Table 3), 19 job codes were eligible for analysis. In the univariate analysis, jobs as senior managers in trade, broadcasting and other services, as retail salespersons and sales clerks, delivery and courier service drivers, as electricians and as sales, marketing and advertising managers appeared to be associated with CD. On adjusted analysis, jobs as senior managers in trade, broadcasting and other services (OR=2.74, 95% CI=1.1-6.8, p-value=0.03) and as retail salespersons and sales clerks (OR=3.5, 95% CI=1.2-10.7, p-value=0.03) were both associated with risk for CD. There were suggestions that jobs as sales, marketing and advertising manager were associated increased risk, but this association was marginally non-significant (OR=3.95, 95% CI=0.83-18.7, p-value=0.08).

For the mother, there were 19 3-code jobs eligible for analysis. In univariate analysis (Table 4), jobs as secretaries, recorders and transcriptionist, medical technologists and technicians and as psychologists, social workers, counsellors, clergy and probation officers were associated with CD. On adjusted analysis, all these 3 occupations remained associated with CD. Whereas jobs as a secretary, recorder or transcriptionist was positively (OR=1.79, 95% CI=1.02-3.12, p-value=0.04) associated, jobs such a medical technologist/technician (OR=0.17, 95% CI=0.03-0.78, p-value=0.02) and as psychologist/social worker/counsellor/clergy/probation officer were negatively (OR=0.19, 95% CI=0.03-0.8, p-value=0.03) associated with CD. For the 4 job codes, 19 codes were eligible for analysis. In univariate analysis (Table 5), job as a secretary (except medical and legal), customer service/information/related clerks, light duty cleaners, and early childhood educators and assistants were associated with CD. On adjusted analysis, job as a secretary (except medical and legal) remained significantly positively associated (OR=3.0, 95% CI=1.54-5.81, p-value=0.001) with CD whereas for jobs as customer service/information/related clerks (OR=2.94, 95% CI=0.9-9.8, p-value=0.08) and as childhood educator/assistant (OR=2.41, 95% CI=0.9-6.44, p-value=0.08) the associations were marginally non-significant.

## Discussion

Our case-control study exploring the associations between parental occupation and risk for CD in children suggested some interesting associations. For the father, some occupations such as senior managers in trade, broadcasting and other services and retail salespersons and sales clerks appeared to be positively associated with risk for CD in the child. For the mother, occupations such as a secretary, clerk and childhood educator appeared to be positively associated with risk for CD.

To our knowledge this is the first study to explore whether environmental exposures passively acquired via the occupation held by the mother or the father could be associated with the risk for developing CD in the child. The motivation for carrying out this hypothesis generating study was two-fold. Firstly although it is well known that environmental factors are keys to the development of CD in children, no risk factor has been found to be consistently associated with CD. Given the potentially large contribution of the environment, it remains puzzling why even after enormous research no single risk factor has been identified. Secondly, CD bears pathogenetic similarity with immune-mediated inflammatory diseases such as asthma (5-7). Many common environmental factors have been suggested to be involved in both these phenotypes, for example, the hygiene hypothesis (12-19). Interestingly some common genetic susceptibility factors have also been identified (20-22).

These aspects find support also in the overlap between CD and asthma wherein children with CD have an excess prevalence of co-morbid asthma and vice-versa (5, 7, 23). Of specific interest, passive exposures acquired via a parents' occupation has been widely implicated in the pathogenesis of childhood-onset asthma (8, 9). We thus postulated that given the similarity in the two childhood phenotypes, such exposures may also have a role to play in childhood-onset CD (24).

In our study, we observed that for fathers, having a managerial position or working as a clerk increased risk for CD. As these jobs do not entail high exposure to potential environmental contaminants, it could be speculated that these associations could imply that they are mediated by "job stress" that gets carried over to the child. Individuals in managerial positions in trade or broadcasting may encounter potentially more stressful environments that could manifest as

stress-inducing behaviors and attitudes towards the child. However, noted associations with maternal occupations do not point out to a specific environmental trigger. However, an unifying link between the paternal and maternal occupations that seem to confer high risk for CD in their offspring is that these occupations are associated with “social mixing” (25, 26). This implies that these occupations expose the individuals to high risk of infectious exposures that could be transferred to the offspring and enhance their risk for CD. In the context of CD, this hypothesis however is in contradiction with the hygiene hypothesis that proposes that lower risk for infection in early childhood can predispose a child for CD (27).

Various limitations of the study need to be considered prior to interpretation. Although the sample size was large, for quite a few jobs sufficient numbers of subjects with the job were not present to carry out a meaningful analysis. At the same time for about 10% of the jobs sufficient information was not available to apply the 3-digit or 4-digit classification code. It is possible that some of these non-coded jobs may represent exposures that confer higher or lower risks for CD in the child. Another inherent limitation is the retrospective nature of the study wherein exposure information (occupation) was susceptible to recall bias. However, our reliance on limited information on jobs and not on specific exposures may have reduced recall bias if any.

Non-representativeness of the study population in terms of the type of jobs prevalent in the source population, may be an issue. To evaluate this, we studied the distribution of the major occupations held by both men and women in the province of Quebec (28) with our controls and found that overall there was high degree of similarity. Furthermore, the frequencies of the occupations were comparable (data available on request). This provides evidence that our study population was in general is representative of the Quebec population. Multiple comparisons are certainly an issue. However, as the study was explorative we did not adjust for it. Certainly additional studies to validate our findings are required.

In conclusion, our exploratory study suggests that occupations linked to “social mixing” that can lead to increased exposure to infections may be associated with higher risks for CD. Further in-depth studies are required to provide insights on the role of parental occupation and risk for CD in children.

## References

1. Fedorak RN, Wong K, Bridges R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series. Inflammatory bowel disease in Canada: Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2010;24(11):651-5.
2. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491(7422):119-124.
3. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2016-25.
4. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, et al. Investigating the Hygiene Hypothesis as a Risk Factor in Pediatric Onset Crohn's Disease: A Case-Control Study. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101(5):1005-1011.
5. Benchimol EI, Manuel DG, To T, Mack DR, Nguyen GC, Gommerman JL, et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10(4):e0123599.
6. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-36.
7. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1042-6.
8. Li X, Sundquist K, Sundquist J. Parental occupation and risk of hospitalization for asthma in children and adolescents. *J Asthma* 2009;46(8):815-21.
9. Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, Sherriff A, Henderson J, Elias P, et al. Parental occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma. *Eur Respir J* 2010;35(5):987-93.
10. National Occupational Classification for Statistics (NOC-S). In: Statistics Canada; 2006.
11. Sauvé JF, Lavoué J, Parent MÉ. Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montréal, Canada. *Environ Health*. 2016 Oct 21;15(1):100.

12. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):98-105.
13. Liu AH, Szeffler SJ. Advances in childhood asthma: hygiene hypothesis, natural history, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3 Suppl):S785-92.
14. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004;59(2):124-37.
15. Maziak W. The asthma epidemic and our artificial habitats. *BMC Pulm Med* 2005;5:5.
16. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
17. Ramsey CD, Celedon JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):14-20.
18. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112(3):352-63.
19. Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005;60 Suppl 79:25-31.
20. Clark PM, Dawany N, Dampier W, Byers SW, Pestell RG, Tozeren A. Bioinformatics analysis reveals transcriptome and microRNA signatures and drug repositioning targets for IBD and other autoimmune diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2315-33.
21. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Zhao Y, Liao H, Drummond HE, et al. Filaggrin loss-of-function variants are associated with atopic comorbidity in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(10):1492-8.
22. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60(12):1739-53.
23. Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):649-51.
24. Collins SM. Similarities and dissimilarities between asthma and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 2:25-31. Review.

250. Fear NT, McKinney PA, Patterson CC, Parslow RC, Bodansky HJ. Childhood Type 1 diabetes mellitus and parental occupations involving social mixing and infectious contacts: two population-based case-control studies. *Diabet Med* 1999;16(12):1025-9.
26. Kinlen LJ. High-contact paternal occupations, infection and childhood leukaemia: five studies of unusual population-mixing of adults. *Br J Cancer* 1997;76(12):1539-45.
27. Springmann V, Brassard P, Krupoves A, Amre D. Timing, frequency and type of physician-diagnosed infections in childhood and risk for Crohn's disease in children and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1346-52.
28. Cloutier-Villeneuve, Luc (2015). Les principales professions féminines et masculines au Québec en 2010. Institut de la statistique du Québec. En ligne, [http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/travail-remuneration\\_bulletins/flash-info-201510.pdf#page 6](http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/travail-remuneration_bulletins/flash-info-201510.pdf#page 6).

**Table 1: Socio-demographic characteristics of the study population**

Characteristic	Cases N=466	Controls N=335	P-value
Age at diagnosis			
(Mean $\pm$ SD)	12.4 (3.2)	10.5 (4.9)	<0.001
Gender (%)			
Male	249 (53.4)	170 (50.8)	
Female	217 (46.6)	165 (49.3)	0.45
Ethnicity (%)			
Caucasian	434 (93.1)	315 (94.0)	
Other	32 (6.9)	20 (6.0)	0.61
Immune-disease (%)			
Yes	100 (22.1)	52 (15.9)	
No	353 (78.0)	276 (84.1)	0.03
Maternal education (%)			
Upto secondary	187 (40.6)	74 (22.4)	<0.001
College/Technical	144 (31.3)	114 (34.5)	
University	129 (28.0)	142 (43.0)	
Paternal education (%)			
Upto secondary	200 (43.1)	110 (32.8)	<0.001
College/Technical	124 (26.7)	76 (22.7)	
University	140 (30.2)	149 (44.5)	

**Table 2: Occupation of Fathers with three codes and the risk for CD in Children**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Controls (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Legislators and Senior Management (A01)	33 (8.09)	20 (7.02)	1.17 (0.65-2.1)	0.602		
Human Resources Managers (A12)	3 (0.74)	7 (2.46)	0.29 (0.07-1.15)	0.062	0.46 (0.11-1.86)	0.28
Managers in Retail Trade (A21)	16 (3.9)	6 (2.1)	1.65 (0.63-4.35)	0.18		
Auditors, Accountants and Investment Professionals (B01)	15 (3.68)	10 (3.51)	1.05 (0.46-2.4)	0.907		
Civil, Mechanical, Electrical and Chemical Engineers (C03)	8 (2.0)	8 (2.8)	0.69 (0.26-1.88)	0.46		
Other Engineers (C04)	14 (3.43)	14 (4.91)	0.69 (0.32-1.47)	0.33		
Computer and Information Systems Professionals (C07)	5 (1.23)	7 (2.46)	0.49 (0.15-1.57)	0.222		
Technical Occupations in Electronics and Electrical Engineering (C14)	9 (2.21)	4 (1.40)	1.58 (0.48-5.2)	0.444		
Physicians, Dentists and Veterinarians (D01)	5 (1.23)	9 (3.16)	0.38 (0.13-1.15)	0.075	0.51 (0.16-1.65)	0.26

**Table 2 (Continued)**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Controls (%)</b>	<b>Non-adjusted value-P</b>	<b>Adjusted Odds ratio *</b>	<b>Adjusted Confidence interval 95%</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Judges, Lawyers and Quebec Notaries (E01)	6 (1.5)	7 (2.5)	0.59 (0.20-1.78)	0.35		
Secondary and Elementary School Teachers and Educational Counsellors (E13)	12 (2.9)	6 (2.1)	1.41 (0.52-3.8)	0.49		
Salespersons and Sales Clerks (G21)	24 (5.9)	4 (1.4)	3.6 (1.2-10.7)	0.003	3.03 (1.0-9.4)	0.05
Police Officers and Firefighters (G61)	9 (2.21)	4 (1.40)	1.58 (0.48-5.2)	0.444		
Cleaners (G93)	13 (3.19)	6 (2.11)	1.53 (0.57-4.1)	0.391		
Contractors and Supervisors, Trades and Related Workers (H01)	17 (4.17)	8 (2.81)	1.51 (0.64-3.54)	0.345		
Carpenters and Cabinetmakers (H12)	13 (3.2)	9 (3.2)	1.0 (0.42-2.4)	0.98		
Electrical Trades and Telecommunications Occupations (H21)	8 (1.96)	13 (4.56)	0.42 (0.2-1.0)	0.049	0.43 (0.17-1.09)	0.08

**Table 2 (Continued)**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Controls (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)*</b>	<b>Adjusted P-value*</b>
Metal Forming, Shaping and Erecting Trades (H32)	7 (1.72)	5 (1.75)	1.0 (0.31-3.1)	0.969		
Machinery and Transportation Equipment Mechanics (Except Motor Vehicle) (H41)	8 (2.81)	19 (4.7)	1.7 (0.73-3.9)	0.22		
Automotive Service Technician (H42)	8 (1.96)	2 (0.70)	2.8 (0.6-13.4)	0.171		
Motor Vehicle and Transit Drivers (H71)	42 (10.3)	16 (5.6)	1.9 (1.0-3.5)	0.029	1.47 (0.77-2.82)	0.24

\* Adjusted for age at diagnosis, gender, ethnicity, presence of immune-mediated diseases, maternal education and paternal education

**Table 3: Occupation of Fathers with four codes and the risk for CD in Children**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Senior Managers Financial, Communications and Other Business Services (A013)	13 (3.2)	11 (3.9)	0.82 (0.36-1.86)	0.63		
Senior Managers Trade, Broadcasting and Other Services, n.e.c. (A015)	20 (4.90)	7 (2.46)	2.0 (0.85-4.9)	0.1	2.74 (1.09-6.84)	0.03
Retail Trade Managers (A211)	16 (3.92)	6 (2.11)	1.9 (0.73-4.9)	0.18		
Financial Auditors and Accountants (B011)	11 (2.70)	8 (2.81)	1.0 (0.38-2.4)	0.93		
Computer Engineers (Except Software Engineers) (C047)	10 (2.45)	21 (3.03)	0.6 (0.26-1.5)	0.29		
Lawyers and Quebec Notaries (E012)	6 (1.47)	7 (2.46)	0.59 (0.2-1.8)	0.347		
Secondary School Teachers (E131)	10 (2.45)	5 (1.75)	1.4 (0.47-4.2)	0.535		
Retail Salespersons and Sales Clerks (G211)	24 (5.88)	4 (1.40)	4.4 (1.5-12.8)	0.003	3.5 (1.2-10.7)	0.03
Carpenters (H121)	13 (3.19)	6 (2.11)	1.5 (0.57-4.1)	0.391		
Electricians (Except Industrial) (H211)	5 (1.2)	9 (3.2)	0.38 (0.13-1.1)	0.07	0.42 (0.13-1.3)	0.13
Heavy Duty Equipment Mechanics (H412)	13 (3.19)	7 (2.46)	1.64 (0.77-3.5)	0.572		

**Table 3 (Continued)**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude p-value</b>	<b>Adjusted OR* (95% CI)</b>	<b>Adjusted* P-value</b>
Truck Drivers (H711)	23 (5.64)	10 (3.51)	1.64 (0.78-3.5)	0.195		
Delivery and Courier Service Drivers (H714)	13 (3.19)	3 (1.05)	3.1 (0.87-10.9)	0.066	2.0 (0.52-7.4)	0.31
Sales, Marketing and Advertising Managers (A131)	10 (2.45)	2 (0.70)	3.6 (0.8-16.3)	0.082	3.95 (0.83-18.7)	0.08
Database Analysts and Data Administrators (C072)	6 (1.47)	5 (1.75)	0.84 (0.25-2.8)	0.769		
Sales Representatives Wholesale Trade (Non Technical) (G111)	9 (2.21)	2 (0.70)	3.19 (0.68-14.1)	0.119		
Light Duty Cleaners (G931)	7 (1.72)	3 (1.05)	1.64 (0.42-6.40)	0.471		
Contractors and Supervisors, Heavy Construction Equipment Crews (H017)	6 (1.47)	4 (1.40)	1.045 (0.29-3.74)	0.942		
Bus Drivers and Subway and Other Transit Operators (H712)	8 (1.96)	2 (0.70)	2.83 (0.60-13.4)	0.17		

\* Adjusted for diagnosis, gender, ethnicity, presence of immune-mediated diseases, maternal education and paternal education

**Table 4: Occupation of Mothers with three codes and the risk for CD in Children**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Administrative and Regulatory Occupations (B31)	7 (1.8)	8 (2.7)	0.67 (0.24-1.86)	0.44		
Childcare and Home Support Workers (G81)	7 (1.8)	3 (1.1)	1.81 (0.46-7.07)	0.38		
Human Resources and Business Service Professionals (B02)	7 (1.8)	5 (1.7)	1.08 (0.34-3.43)	0.89		
Assisting Occupations in Support of Health Services (D31)	14 (3.7)	8 (2.7)	1.36 (0.56-3.29)	0.49		
Insurance and Real Estate Sales Occupations and Buyers (G13)	8 (2.1)	5 (1.7)	1.24 (0.40-3.82)	0.71		
Policy and Program Officers, Researchers and Consultants (E03)	8 (2.1)	10 (3.4)	0.61 (0.24-1.56)	0.3		
Technical Occupations in Personal Service (G91)	6 (1.57)	4 (1.4)	1.18 (0.32-4.1)	0.82		
Paralegals, Social Services Workers and Occupations in Education and Religion (E21)	27 (7.1)	15 (5.1)	1.42 (0.74-2.71)	0.29		

**Table 4 (Continued)**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Non-adjusted value-P</b>	<b>Adjusted Odds ratio *</b>	<b>Adjusted Confidence interval 95%</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Other Engineers (C04)	5 (1.3)	7 (2.4)	0.54 (0.17-1.73)	0.3		
Secretaries, Recorders and Transcriptionist (B21)	54 (14.1)	24 (8.1)	1.85 (1.12-3.08)	0.016	1.79 (1.02-3.12)	0.04
Medical Technologists and Technicians (Except Dental Health) (D21)	3 (0.8)	9 (3.1)	0.25 (0.07-0.93)	0.026	0.17 (0.03-0.78)	0.023
Administrative Services Managers (A11)	5 (1.3)	6 (2.0)	0.64 (0.19-2.11)	0.46		
University Professors and Assistants (E11)	9 (2.4)	7 (2.4)	1.0 (0.36-2.69)	0.98		
Therapy and Assessment Professionals (D04)	6 (1.6)	7 (2.4)	0.65 (0.22-1.97)	0.45		
Auditors, Accountants and Investment Professionals (B01)	19 (5.0)	16 (5.4)	0.91 (0.46-1.80)	0.78		
Psychologists, Social Workers, Counsellors, Clergy and Probation Officers (E02)	2 (0.5)	8 (2.7)	0.19 (0.04-0.89)	0.019	0.16 (0.03-0.80)	0.03
Finance and Insurance Clerks (B53)	17 (4.4)	7 (2.4)	1.91 (0.78-4.67)	0.15		

**Table 4 (Continued)**

<b>Title of Occupation</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Non-adjusted value-P</b>	<b>Adjusted Odds ratio *</b>	<b>Adjusted Confidence interval 95%</b>	<b>Adjusted P-value</b>
Chefs and Cooks (G41)	9 (2.4)	5 (1.7)	1.39 (0.46-4.20)	0.55		
Nurse Supervisors and Registered Nurses (D11)	26 (6.8)	23 (7.8)	0.86 (0.48-1.54)	0.61		

\* Adjusted for diagnosis, gender, ethnicity, presence of immune-mediated diseases, maternal education and paternal education

**Table 5: Occupation of Mothers with four codes and the risk for CD in Children**

<b>Title of Occupation (only for occupations with at least ten exposed subjects)</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted* OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted* P-value</b>
Financial Auditors and Accountants (B011)	17 (4.4)	14 (4.85)	0.93 (0.45-1.92)	0.85		
Computer Engineers (Except Software Engineers) (C047)	5 (1.31)	5 (1.69)	0.77 (0.22-2.67)	0.68		
Secondary School Teachers (E131)	13 (3.4)	13 (4.4)	0.77 (0.35-1.67)	0.49		
Retail Salespersons and Sales Clerks (G211)	15 (3.9)	9 (3.1)	1.29 (0.58-3.00)	0.54		
Cashiers (G311)	27 (7.1)	11 (3.7)	1.96 (0.95-4.01)	0.06	1.68 (0.78-3.60)	0.18
Head Nurses and Supervisors (D111)	26 (6.8)	23 (7.8)	0.86 (0.48-1.54)	0.61		
Secretaries (Except Legal and Medical) (B211)	53 (13.8)	16 (5.4)	2.80 (1.57-5.0)	<0.001	3.0 (1.54-5.81)	0.001
Food Counter Attendants, Kitchen Helpers and Related Occupations (G961)	20 (5.2)	9 (3.1)	1.75 (0.78-3.9)	0.17		
Nurse Aides, Orderlies and Patient Service Associates (D312)	11 (2.9)	5 (1.7)	1.71 (0.59-4.99)	0.32		
Elementary School and Kindergarten Teachers (E132)	17 (4.4)	14 (4.8)	0.93 (0.45-1.92)	0.85		
General Office Clerks (B511)	22 (5.7)	17 (5.8)	1.0 (0.52-1.91)	0.99		
Receptionists and Switchboard Operators (B514)	9 (2.4)	8 (2.7)	0.86 (0.33-2.65)	0.77		
Customer Service, Information and Related Clerks (B553)	14 (3.7)	4 (1.4)	2.76 (0.90-8.47)	0.065	2.94 (0.88-9.8)	0.08
Light Duty Cleaners (G931)	12 (3.1)	3 (1.0)	3.15 (0.88-11.3)	0.063	1.79 (0.47-6.84)	0.39
Cooks (G412)	11 (2.9)	5 (1.7)	1.71 (0.59-4.99)	0.32		

**Table 5 (Continued)**

<b>Title of Occupation (only for occupations with at least ten exposed subjects)</b>	<b>Case (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Crude P-value</b>	<b>Adjusted* OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted* P-value</b>
Tailors, Dressmakers, Furriers and Milliners (H512)	10 (2.6)	3 (1.0)	2.61 (0.71-9.57)	0.13		
University Professors (E111)	7 (1.8)	3 (1.0)	1.81 (0.46-7.07)	0.38		
Customer Service Representatives Financial Services (B533)	8 (2.1)	3 (1.0)	2.08 (0.55-7.89)	0.27		
Early Childhood Educators and Assistants (E217)	21 (5.5)	7 (2.4)	2.37 (1.0-5.69)	0.04	2.41 (0.90-6.44)	0.08

\* Adjusted for diagnosis, gender, ethnicity, presence of immune-mediated diseases, maternal education and paternal education

## **DISCUSSION**

Notre étude cas-témoins explorant les associations entre la profession des parents et le risque de survenue de la MC chez les enfants a suggéré certaines associations intéressantes. En ce qui concerne les professions des pères, certaines professions telles que cadres supérieurs/commerce ou des métiers de radiotélédiffusion, les cadres supérieurs dans le commerce, ou des métiers de vendeur et commis de commerce de détail semblent être positivement associées à un risque accru pour la MC chez l'enfant. En revanche, en ce qui concerne les professions des mères, des métiers de commis aux services à la clientèle, commis à l'information ou en tant qu'éducatrices et aides-éducatrices de la petite enfance et présentent un risque moindre de développer la MC pour leur progéniture.

À notre connaissance, cette étude est la première à explorer si les expositions environnementales passivement acquises via l'occupation tenue par la mère ou le père pourraient être associée avec le risque de développer la MC chez l'enfant. La motivation pour la réalisation de cette étude était double. Tout d'abord, en dépit de la connaissance du fait que les facteurs environnementaux sont la clé du développement de la MC chez les enfants, aucun facteur de risque n'a été mis en évidence de manière systématique associé à la MC. Compte tenu de la contribution potentiellement importante de l'environnement, et malgré des énormes efforts de recherche, aucun facteur de risque n'a été identifié à ce jour. En second lieu, la MC présente des similitudes pathogéniques avec d'autres maladies auto-immunes, en particulier l'asthme (119-121). Dans ce sens, de nombreux facteurs environnementaux communs tels que l'hypothèse hygiéniste, ont été suggérés (122-124).

Il est également intéressant de noter que certains facteurs génétiques de susceptibilité communs ont également été identifiés (125-127). Ces aspects trouver un soutien aussi dans le chevauchement entre la MC et l'asthme dans lequel les enfants atteints de la MC ont un taux de prévalence plus élevée de co-morbidité de l'asthme et vice-versa (119, 121, 128).

Dans notre étude actuelle nous avons constaté que les enfants atteints de la MC étaient deux fois plus susceptibles d'avoir des antécédents d'une maladie auto-immune, ou d'une maladie inflammatoire et médiée par le système immunitaire en particulier l'asthme. D'un intérêt particulier, les expositions passives acquises par l'intermédiaire d'une occupation des parents ont été largement impliquées dans la pathogenèse de l'asthme débutant dans l'enfance (5, 129).

Du fait, compte tenu de la similitude entre les deux pathologies dans l'enfance, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle ces expositions pourraient avoir également un rôle à jouer dans l'apparition de la MC dans l'enfance.

Cependant, très probablement en raison, du nombre limité de sujets dans des catégories spécifiques d'emploi, nous avons été incapables d'identifier les expositions spécifiques qui pourraient être liées à la MC. Par ailleurs, nous avons curieusement observé, en ce qui concerne les métiers exercés par les pères, des postes de direction ou de commis, augmentent le risque accru pour la MC. Étant donné que ces emplois ne sont pas à l'origine d'une forte exposition à des contaminants environnementaux potentiels, nous pouvons supposer que ces associations pourraient signifier qu'ils sont médiés par des "stress au travail" transmis à l'enfant. Les individus dans des postes de direction dans le commerce ou la radiotélédiffusion, peuvent rencontrer des environnements potentiellement plus stressants qui pourraient se manifester par des comportements et des attitudes stressantes des Pères à l'égard de l'enfant. Le stress de la petite enfance a été bien documenté pour son rôle important dans le développement de l'enfant et l'apparition de divers phénotypes biologiques (130). Bien que cela reste encore incertain, début de vie marquée par des événements stressants a été cependant associé à l'apparition des MICI chez les enfants (131).

Des emplois tels que commis de vente et de personnes chargées de vente de détail, sont marqués par un faible contrôle de l'employé sur le travail, ce qui implique des efforts psychologiques et physiques élevées de la part de ce dernier (132, 133) et pourrait du fait jouer un rôle dans la transmission du stress engendré à l'enfant.

En ce qui concerne l'occupation des mères, les enfants de secrétaires se sont révélés être plus susceptibles d'avoir un risque accru pour la MC. Ce lien nouveau ne peut être expliqué par l'exposition potentielle de contaminants environnementaux. En fait les emplois de secrétariat ont été utilisés dans une «catégorie de référence» (134, 135) lorsque l'influence d'autres emplois sur les phénotypes a été étudiée.

Un lien unificateur entre les professions maternelles et paternelles et qui semble conférer un risque élevé pour la MC dans leur progéniture est que ces professions soient associées à une "mixité sociale" (136, 137). Cela implique que ces professions exposent les individus à des risques élevés d'exposition infectieuses qui pourraient être transférés à la descendance et

augmentant ainsi leur risque de la MC. Dans le contexte de la MC, cette hypothèse est toutefois en contradiction avec l'« hypothèse hygiéniste » selon laquelle, un risque moindre d'infection dans la petite enfance peut prédisposer un enfant au développement de la MC (138).

D'autre part, des études indiquant que l'utilisation d'antibiotiques (128, 139, 140) et/ou de mauvaises conditions sanitaires ou une plus grande fréquence d'infections diagnostiquées (72) sont associée à un risque plus élevé d'apparition de la MC. Ceci pourrait soutenir l'hypothèse selon laquelle une augmentation de la "mixité sociale", procurerait une exposition accrue à l'infection et ainsi un risque pour accru pour la MC. Des recherches plus poussées sur cette question sont nécessaires.

Diverses limites de l'étude doivent être considérées avant son interprétation. Bien que la taille de l'échantillon fût grande, pour un bon nombre d'emplois, on n'a pas eu assez de sujets pour pouvoir effectuer une analyse significative. Dans le même temps pour environ 10% des emplois, assez d'information n'a pas été réunie pour les classer dans les catégories avec 3 ou 4 codes. Il est possible que certains de ces emplois non codés pourraient représenter des expositions qui confèrent des risques plus élevés ou plus faibles pour la MC chez l'enfant. Une autre limitation inhérente à cette étude est sa nature rétrospective, ce qui la rendait très sensible à un biais de rappel pour des informations d'exposition (occupation).

Cependant notre dépendance des informations limitées sur les emplois et non sur des expositions spécifiques peut avoir réduit le biais de rappel le cas échéant. Néanmoins les informations concernant la nature de l'exposition particulière associée à une tâche particulière auraient fournies des informations plus valables sur le lien entre l'exposition professionnelle des parents et le risque pour la MC chez l'enfant. Une matrice emploi-exposition basée sur la population (141) pourrait permettre un meilleur déchiffrement de cette relation.

Par ailleurs, nous avons observé que la répartition des principales professions occupées par les hommes et les femmes dans la province de Québec (142) était globalement semblable à celle obtenue dans notre étude (Tableaux 1 et 2 en Annexe 3). En outre, les fréquences des professions étaient comparables. Cela prouve que notre population d'étude était en général représentative de la population québécoise. Notre population d'étude étant une fraction de la

population québécoise, par conséquent, toute divergence dans la fréquence de certaines professions pourrait être attribuée à cette population.

Une autre limite de l'étude concerne l'absence de données concernant le moment et la durée des expositions. Il est évident que ces informations auraient été utiles. Cependant compte tenu du fait que notre étude est de nature exploratoire, ces lacunes ne revêtent pas une importance capitale pour les conclusions tirées. Il serait souhaitable que dans le futur des études plus approfondies prennent en compte ces deux aspects également.

En conclusion, notre étude exploratoire suggère que les professions liées à la "mixité sociale" qui peuvent conduire à une exposition accrue aux infections pourraient être associées à des risques plus élevés pour la MC. En outre des études approfondies sont nécessaires pour fournir des indications sur le rôle de la profession des parents et le risque de la MC chez les enfants.

## **CONCLUSION**

La MC comme les autres maladies auto-immunes est une pathologie extrêmement complexe. Bien que des avancées considérables aient été effectuées sur le plan génétique, nous sommes encore au début d'un long chemin de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette affection. En effet, les facteurs environnementaux sont plus variables et donc plus difficile à saisir dans leur implication physiopathologiques. Notre étude qui s'intéresse à l'impact indirect des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la MC est une première. Elle a besoin d'être approfondie et répétée avec des échantillons plus importants afin de confirmer ou infirmer nos résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
2. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):337-42.
3. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 1985;14(4):555-9.
4. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006. *Br J Cancer* 2012;107(9):1652-9.
5. Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, Sherriff A, Henderson J, Elias P, et al. Parental occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma. *Eur Respir J* 2010;35(5):987-93.
6. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2066-78.
7. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(5):567-72.
8. Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, et al. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):2959-69.
9. Sirois FM. Editorial: Psychological adjustment to inflammatory bowel disease: the importance of considering disease activity. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):2970-2.
10. Sonnenberg A, Chang J. Time trends of physician visits for Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 1960-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(2):249-52.
11. Sonnenberg A. Hospitalization for inflammatory bowel disease in the United States between 1970 and 2004. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(4):297-300.
12. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology* 2008;135(6):1907-13.
13. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
14. Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1989;36(3):175-7.
15. Sutphen JL, Cooper PH, Mackel SE, Nelson DL. Metastatic cutaneous Crohn's disease. *Gastroenterology* 1984;86(5 Pt 1):941-4.
16. Fenniche S, Mokni M, Haouet S, Ben Osman A. [Vulvar Crohn disease: 3 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124(9):629-32.
17. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92(1):181-5.
18. Buchman AL, Miller FH, Wallin A, Chowdhry AA, Ahn C. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. *Am J Gastroenterol* 2004;99(11):2171-7.

19. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, Beinholzl J, Lochs H. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003;35(12):1009-14.
20. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR enterography of Crohn disease: part 1, rationale, technique, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):76-9.
21. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23(1):28-42.
22. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):803-23.
23. Kornbluth A, George J, Sachar DB. Immunosuppressive drugs in Crohn's disease. *Gastroenterologist* 1994;2(3):239-46.
24. Van Deventer SJ. Immunomodulation of Crohn's disease using TNF-alpha neutralizing monoclonal antibodies. *Clin Nutr* 1997;16(6):271-5.
25. Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch Dis Child* 2008;93(9):787-92.
26. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101(7):1559-1568.
27. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):1998-2006.
28. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1424-9.
29. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(3):218-26.
30. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62(4):630-49.
31. Loftus EV, Jr. The burden of inflammatory bowel disease in the United States: a moving target? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1383-4.
32. Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(3):211-9.
33. Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(1):1-20.
34. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2394-400.
35. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12(1):75-81.
36. Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2100-9.

37. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(11):1462-71.
38. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2382-93.
39. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):993-1002.
40. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2925-31.
41. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(10):1075-81.
42. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(10):925-33.
43. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(4):725-36.
44. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2393-404.
45. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(6):1588-94.
46. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137(2):495-501.
47. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
48. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55(2):205-11.
49. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(4):229-38.
50. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(4):1008-13.
51. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(2):154-63.
52. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992;3(1):47-52.
53. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2195-201.

54. Wells RW, Blennerhassett MG. The increasing prevalence of Crohn's disease in industrialized societies: the price of progress? *Can J Gastroenterol* 2005;19(2):89-95.
55. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(2):325-33.
56. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):615-23; discussion 624-8.
57. Lowe A-M, Roy P-O, B.-Poulin M, Michel P, Bitton A, St-Onge L, et al. Epidemiology of Crohn's Disease in Québec, Canada. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15(3):429-435.
58. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(5):709-20.
59. Fedorak RN, Wong K, Bridges R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series. Inflammatory bowel disease in Canada: Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2010;24(11):651-5.
60. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(8):861-70.
61. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347(6):417-29.
62. Mikhailov TA, Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of inflammatory bowel disease in children. *World J Gastroenterol* 2009;15(3):270-9.
63. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57(9):1185-91.
64. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005;6(4):175-81.
65. Desai HG, Gupte PA. Increasing incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol* 2005;24(1):23-4.
66. Ekbom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132(6):1111-9.
67. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988;29(1):49-56.
68. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Grace RH, Hellier MD, Gent AE, Irvine EJ. Low mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease in three regional centers in England. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):501-7.
69. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 2007;120(2):354-61.
70. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS One* 2009;4(1):e4288.
71. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(5):529-34.
72. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, et al. Investigating the Hygiene Hypothesis as a Risk Factor in Pediatric Onset Crohn's Disease: A Case-Control Study. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101(5):1005-1011.

73. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343(8900):766-7.
74. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S59-65.
75. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34(12):1841-54.
76. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53(2):246-50.
77. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2412-9.
78. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Educational level and occupation as risk factors for inflammatory bowel diseases: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(4):608-15.
79. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27(7):609-14.
80. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(12):1247-56.
81. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324(2):84-8.
82. Keighley A, Miller DS, Hughes AO, Langman MJ. The demographic and social characteristics of patients with Crohn's disease in the Nottingham area. *Scand J Gastroenterol* 1976;11(3):293-6.
83. Sonnenberg A. Occupational mortality of inflammatory bowel disease. *Digestion* 1990;46(1):10-8.
84. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 1990;31(9):1037-40.
85. Boggild H, Tuchsén F, Orhede E. Occupation, employment status and chronic inflammatory bowel disease in Denmark. *Int J Epidemiol* 1996;25(3):630-7.
86. Greenberg RS, Shuster JL, Jr. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev* 1985;7:22-48.
87. Lag R KC, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994. In: Institute NC, editor.: NIH; 1997.
88. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S, et al. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(1):39-46.
89. Feingold L, Savitz DA, John EM. Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3(2):161-9.
90. McKinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, Parker L. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ* 1991;302(6778):681-7.
91. Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T, Partanen T, Vainio H. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1981;35(1):11-5.

92. Vianna NJ, Kovasznay B, Polan A, Ju C. Infant leukemia and paternal exposure to motor vehicle exhaust fumes. *J Occup Med* 1984;26(9):679-82.
93. Infante-Rivard C, Mur P, Armstrong B, Alvarez-Dardet C, Bolumar F. Acute lymphoblastic leukaemia among Spanish children and mothers' occupation: a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 1991;45(1):11-5.
94. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3:909-25.
95. Mutanen P, Hemminki K. Childhood cancer and parental occupation in the Swedish Family-Cancer Database. *J Occup Environ Med* 2001;43(11):952-8.
96. Magnani C, Mattioli S, Miligi L, Ranucci A, Rondelli R, Salvan A, et al. SETIL: Italian multicentric epidemiological case-control study on risk factors for childhood leukaemia, non hodgkin lymphoma and neuroblastoma: study population and prevalence of risk factors in Italy. *Ital J Pediatr* 2014;40:103.
97. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2014;135(9):2157-72.
98. McGeady SJ. Immunocompetence and allergy. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1107-13.
99. Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, Alford SH, Williams LK, Joseph CL. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. *Epidemiol Rev* 2002;24(2):154-75.
100. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
101. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370(9584):336-41.
102. De Zotti R, Muran A, Zambon F. Two cases of paraoccupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Occup Environ Med* 2000;57(12):837-9.
103. Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Asbestos diseases and pulmonary symptoms and signs in shipyard workers and their families in Los Angeles. *Arch Intern Med* 1986;146(11):2213-20.
104. Magnusson LL, Wennborg H, Bonde JP, Olsen J. Wheezing, asthma, hay fever, and atopic eczema in relation to maternal occupations in pregnancy. *Occup Environ Med* 2006;63(9):640-6.
105. McDiarmid MA, Weaver V. Fouling one's own nest revisited. *Am J Ind Med* 1993;24(1):1-9.
106. Vissers M, Doekes G, Heederik D. Exposure to wheat allergen and fungal alpha-amylase in the homes of bakers. *Clin Exp Allergy* 2001;31(10):1577-82.
107. Venables K, Taylor AN. Asthma related to occupation of spouse. *Practitioner* 1989;233(1470):809-10.
108. Krakowiak A, Szulc B, Gorski P. Allergy to laboratory animals in children of parents occupationally exposed to mice, rats and hamsters. *Eur Respir J* 1999;14(2):352-6.
109. Alonso E, Ausin A, Elices A, Moreno-Escobosa M, Ibanez M, Laso M. Baker's asthma in a child. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29(4):141-3.
110. Wen HJ, Chiang TL, Lin SJ, Guo YL. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(3):272-9.

111. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34(1):38-43.
112. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004;89(2):97-102.
113. Dowty BJ, Laseter JL, Storer J. The transplacental migration and accumulation in blood of volatile organic constituents. *Pediatr Res* 1976;10(7):696-701.
114. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004;59(9):746-51.
115. Norback D, Bjornsson E, Janson C, Widstrom J, Boman G. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52(6):388-95.
116. Lehmann I, Thoelke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U, Schulz R, et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol* 2002;17(3):203-10.
117. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002;53:477-98.
118. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6
119. Benchimol EI, Manuel DG, To T, Mack DR, Nguyen GC, Gommerman JL, et al. Asthma, type 1 and type 2 diabetes mellitus, and inflammatory bowel disease amongst South Asian immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10(4):e0123599.
120. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-36.
121. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Association of paediatric inflammatory bowel disease with other immune-mediated diseases. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1042-6.
122. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):98-105.
123. Liu AH, Szeffler SJ. Advances in childhood asthma: hygiene hypothesis, natural history, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3 Suppl):S785-92.
124. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004;59(2):124-37.
125. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Zhao Y, Liao H, Drummond HE, et al. Filaggrin loss-of-function variants are associated with atopic comorbidity in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(10):1492-8.
126. Clark PM, Dawany N, Dampier W, Byers SW, Pestell RG, Tozeren A. Bioinformatics analysis reveals transcriptome and microRNA signatures and drug repositioning targets for IBD and other autoimmune diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2315-33.
127. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60(12):1739-53.

128. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175(8):775-84.
129. Li X, Sundquist K, Sundquist J. Parental occupation and risk of hospitalization for asthma in children and adolescents. *J Asthma* 2009;46(8):815-21.
130. Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of C, Family H, Committee on Early Childhood A, Dependent C, et al. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129(1):e232-46.
131. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(6):326.
132. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol* 1998;3(4):322-55.
133. Muntaner C, Tien AY, Eaton WW, Garrison R. Occupational characteristics and the occurrence of psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1991;26(6):273-80.
134. Meyer JD, Nichols GH, Warren N, Reisine S. Maternal occupation and risk for low birth weight delivery: assessment using state birth registry data. *J Occup Environ Med* 2008;50(3):306-15.
135. Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiology* 1996;7(3):269-74.
136. Fear NT, McKinney PA, Patterson CC, Parslow RC, Bodansky HJ. Childhood Type 1 diabetes mellitus and parental occupations involving social mixing and infectious contacts: two population-based case-control studies. *Diabet Med* 1999;16(12):1025-9.
137. Kinlen LJ. High-contact paternal occupations, infection and childhood leukaemia: five studies of unusual population-mixing of adults. *Br J Cancer* 1997;76(12):1539-45.
138. Springmann V, Brassard P, Krupoves A, Amre D. Timing, frequency and type of physician-diagnosed infections in childhood and risk for Crohn's disease in children and young adults. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1346-52.
139. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60(1):49-54.
140. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728-38.
141. Lavoue JLF, Richardson L, Goldberg M, Parent ME, Siemiatycki J. CANJEM: a general population job exposure matrix based on past expert assessment of exposure to over 250 agents. *Occup Environ Med* 2014;71:A48.
142. Cloutier-Villeneuve, Luc (2015). Les principales professions féminines et masculines au Québec en 2010. Institut de la statistique du Québec. En ligne, <http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/travail-remuneration/bulletins/flash-info-201510.pdf#page 6>.

# ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE

## INFORMATION GENERALE

---

Sujet: Cas (1)\_\_\_\_ Contrôle potentiel (0) \_\_\_\_ Stratum: \_\_\_\_

S'il s'agit d'un contrôle potentiel, indiquer non ID/dossier du cas correspondant: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Date de Réf:** (Correspond à la date du diagnostic

an mois jour

du cas)

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

an ms jr

NR 33 99 99

NR 22 88 88

NA 33 99 99

Sexe: Masculin (1) Féminin (0)

Diagnostic: \_\_\_\_\_

S'il s'agissait d'un contrôle potentiel, indiquer s'il rencontre les critères correspondants du cas

**Oui**\_\_\_\_ **Non** \_\_\_\_\_

**Information recueillie par:** \_\_\_\_\_ **Date du recueil de l'information:**

\_\_\_\_\_

## QUESTIONNAIRE DE L'ENFANT

**Sujet: Cas (1)**

**Témoign (0)**

**Strate:**

Date de naissance: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Date de Réf:** (Corresponds to the date of diagnosis

an moisjr

of the case) \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

an ms jr

NR 33 99 99

NR 22 88 88

NA 33 99 99

Sexe: Masculin (1)

Féminin (0)

Statut vital: Décédé (1)

Vivant(2)

an ms jr

NA 22 88 88

NR 33 99 99

Diagnostic: \_\_\_\_\_

Nom de dossier/ID:

---

## HISTOIRE MÉDICALE ANTÉRIEURE

**Les questions suivantes portent sur les maladies passées ayant affecté votre enfant de la naissance à la date de référence (avant le diagnostic actuel)**

**PMH1. Avant le diagnostic actuel, avait-on déjà diagnostiqué d'autres maladies chez votre enfant?**

Oui....1

Non.....0

NR.....999

PMH1.1 Si oui, pour les prochaines maladies, indiquez l'âge au moment du diagnostic.

Diagnostic	
Diabète	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Asthme	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Tumeur bénigne	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Psoriasis	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Maladie cœliaque	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Sarcoïdose	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Sclérodémie	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Lupus érythémateux	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Arthrite rhumatoïde	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888

Syndrome d'immunodéficience	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Maladie thyroïdienne	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Mononucléose	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Autre maladie	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, Spécifiez: _____ âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Autre maladie	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, Spécifiez: _____ âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Autre maladie	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, Spécifiez: _____ âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888
Autre maladie	Oui....1 Non.....0 NR....99 NA....88 Si oui, Spécifiez: _____ âge au diagnostic: _____ NR...999 NA...888

## INFORMATION SOCIO-DEMOGRAPHIQUE (SD)

**SD1.** Quel est le plus haut niveau de scolarité que vous et le père de l'enfant ayez atteint?  
(Dire les choix)

Mère	Père
Aucun (0)	Aucun (0)
Primaire (1)	Primaire (1)
Secondaire 1 à 4 (y compris métier)(2)	Secondaire 1 à 4 (y compris métier)(2)
Secondaire 5 (y compris métier) (3)	Secondaire 5 (y compris métier) (3)
Études collégiales et techniques (4)	Études collégiales et techniques (4)
Études universitaires (Certificat&Baccalauréat) (5)	Études universitaires (Certificats&Baccalauréat) (5)
Autres études universitaires (6)	Autres études universitaires (6)
NR (999)	NR (999)

**SD2.** Est-ce que vous et le père de l'enfant êtes unis par le sang (consanguins)?

Oui (1)

Non (0)

NR (999)

REVENUE (INC)

Notez la réponse	Le revenu total de la maisonnée était-il?	Combien de personnes ce revenu soutenait-il?
INC1. L'année de la naissance de l'enfant	< 10000\$ (0) 10000\$ - 19,000\$ (1) 20000\$ - 29,000\$ (2) 30,000\$ - 39,000\$ (3) 40,000\$ - 49,000\$ (4) ➤ 50,000\$ (5) NR (999)	# personnes: _____  NR (999)
INC 2. L'année du diagnostic?	< 10000\$ (0) 10000\$ - 19,000\$ (1) 20000\$ - 29,000\$ (2) 30,000\$ - 39,000\$ (3) 40,000\$ - 49,000\$ (4) ➤ 50,000\$ (5) NR (999)	# personnes: _____  NR (999)

## INFORMATION SUR LES ANTECEDENTS (ANT)

---

J'aimerais vous poser maintenant quelques questions sur vos antécédents.

ANT 1. Auquel des groupes suivants appartenez-vous (dire les choix)

- |  |                              |                 |
|--|------------------------------|-----------------|
| Blanc (1)                                      | Noir, Africain Américain (2) |                 |
| Amérindien ou natif d'Alaska (3)               | Asiatique Indien (4)         | Japonais (5)    |
| Natif d'Hawaii (6)                             | Chinois (7)                  | Coréen (8)      |
| Guamanian or Chamorro (9)                      | Philippin (10)               | Vietnamien (11) |
| Samoan (12)                                    |                              |                 |
| Autre Asiatique (préciser): _____              |                              |                 |
| Autre insulaire du Pacifique (préciser): _____ |                              |                 |
| Autre race (préciser): _____                   |                              |                 |

NR (999)

DNR (777)

ANT 2. La plupart des gens au Canada ont des ancêtres qui vinrent ici d'autres parties du monde. Quelle est la nationalité ou l'ascendance de votre mère et de votre père  
Si l'on vous donne plus d'une origine ethnique, recherchez l'origine principale.

a. Nationalité de la mère

b. Nationalité du père

- |    |   |    |    |
|----|---|----|----|
| a. |   | b. |    |
| 01 | De l'Europe de l'Est (polonaise, russe, tchèque, etc. |    | 01 |
| 02 | Anglaise, écossaise, galloise                         | 02 |    |
| 03 | Française   | 03 |    |
| 04 | Canadienne-française                                  | 04 |    |
| 05 | Canadienne-non-française                              |    | 05 |
| 06 | Allemande   | 06 |    |
| 07 | Grecque   |    | 07 |
| 08 | Irlandaise  | 08 |    |

09	Italienne	09
10	Scandinave (norvégienne, suédoise, danoise, finlandaise )	10
11	Espagnole, portugaise	11
12	Autre nationalité européenne	12
13	Africaine	13
14	Amérindienne	14
15	Hispanique, Mexicaine Américaine	15
16	D'Amérique centrale	16
17	D'Amérique du sud	17
18	Indienne, pakistanaise, bangladeshi	18
19	Japonaise	19
20	Chinoise	20
21	Coréenne	21
22	Du Sud-Est de l'Asie (Thaï, Vietnamiennne, Cambodgienne etc.)	22
23	Des Iles du Pacifique	23
24	Autre nationalité asiatique	24
25	Portoricaine	25
26	Antillaise	26
27	Américaine (États-Unis)	27
28	Haïtienne	28
95	Autre, spécifiez _____	95
999	Ne sait pas	

## HISTOIRE PROFESSIONNELLE DES PARENTS

### Mère

1. Avez-vous déjà travaillé (employé ou à votre compte)?

Oui 1 Non 0 NR 99

Si Oui,

1.1 Dressez la liste des organismes pour lesquels vous avez travaillé

Nom	Durée du travail		Statut (temps partiel/ temps plein)
	De (année)	À (année)	
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Posez ces questions pour chaque lieu de travail

1.2. Quelle est/était la principale activité/production de cet organisme?

Activité/Produit: \_\_\_\_\_

1.4. Quelles sont/étaient les autres activités/productions de cet organisme?

Autres activités : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.5. Dans quel département travaillez/ travailliez-vous?

Département: \_\_\_\_\_

1.6. Quelle est/était votre principale tâche/activité?

Tâche/Activité: \_\_\_\_\_

1.7. Quelle est/était le titre de votre emploi?

Titre: \_\_\_\_\_

Père

1. Avez-vous déjà travaillé ( employé ou à votre compte)?

Oui 1 Non 0 NR 99

Si Oui,

1.1 Dressez la liste des organismes pour lesquels vous avez travaillé

Nom	Durée du travail		Statut (temps partiel/ temps plein)
	De (année)	À (année)	

1.

2.

3.

4.

5.

- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

Posez ces questions pour chaque lieu de travail

1.2. Quelle est/était la principale activité/production de cet organisme?

Activité/Produit: \_\_\_\_\_

1.4. Quelles sont/étaient les autres activités/productions de cet organisme?

Autres activités: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

1.5. Dans quel département travaillez/ travailliez-vous?

Département: \_\_\_\_\_

1.6. Quelle est/était votre principale tâche/activité?

Tâche/Activité: \_\_\_\_\_

1.7. Quel est/était le titre de votre emploi?

Titre: \_\_\_\_\_



Périanale	_____	_____	_____
Entéro-entérique	_____	_____	_____
Entéro-cutanée	_____	_____	_____
Recto-vaginale	_____	_____	_____
Entéro-vésicale	_____	_____	_____
Entéro-labiale???	_____	_____	_____
Autre: _____	_____	_____	_____
Fissure	_____	_____	_____
Abcès interne	_____	_____	_____
Abcès péri-anal	_____	_____	_____
Autres _____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Manifestations extra-intestinales

Paramètres de croissance      Poids \_\_\_\_\_%      Taille \_\_\_\_\_%

	Oui	Non	Inconnu
<b>Peau</b>			
Érythème noueux	_____	_____	_____
pyodermite phagédénique	_____	_____	_____
Psoriasis	_____	_____	_____
<b>Yeux</b>			
Iritis	_____	_____	_____
Conjonctivite	_____	_____	_____
Uvéite	_____	_____	_____
Épisclérite	_____	_____	_____

Musculo-squelettique

Arthrite \_\_\_\_\_  
 Sacro-iléite \_\_\_\_\_  
 Arthralgies \_\_\_\_\_  
 Spondylite ankylosante \_\_\_\_\_  
 Clubbing \_\_\_\_\_

Foie  
 Hépatite virale \_\_\_\_\_  
 Cholangite sclérosante \_\_\_\_\_  
 Hépatite auto-immune \_\_\_\_\_  
 Élévation non-spécifique des  
 enzymes hépatiques \_\_\_\_\_  
 Autres \_\_\_\_\_

Divers  
 Lithiase vésiculaire \_\_\_\_\_  
 Aphtes \_\_\_\_\_  
 Néphrolithiase \_\_\_\_\_  
 Pouchite \_\_\_\_\_  
 Malnutrition \_\_\_\_\_  
 Obstruction; site \_\_\_\_\_  
 Ostéoporose/Ostéomalacie \_\_\_\_\_  
 Fatigue \_\_\_\_\_

Localisation de la maladie (étendue anatomique de la maladie)

Oro-pharyngée \_\_\_\_\_ Œsophage \_\_\_\_\_ Estomac \_\_\_\_\_ Duodénum  
 \_\_\_\_\_  
 Jejunum \_\_\_\_\_ Iléon \_\_\_\_\_ caecum \_\_\_\_\_ Colon ascendant  
 \_\_\_\_\_

Colon transverse \_\_\_\_\_ Colon descendant \_\_\_\_\_ Colon sigmoïde \_\_\_\_\_ Rectum \_\_\_\_\_

Péri-anale \_\_\_\_\_ Anale \_\_\_\_\_

#### Comportement de la maladie

Sténosant \_\_\_\_\_ (colon \_\_\_\_\_, grêle \_\_\_\_\_) "UC-like" \_\_\_\_\_

Perforant interne \_\_\_\_\_ (colon \_\_\_\_\_, **grêle** \_\_\_\_\_) Perforant péri-anal \_\_\_\_\_

Non-perforant/non-sténosant \_\_\_\_\_

#### Activité de la maladie

	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Pas d'activité	_____	_____
Activité légère	_____	_____
Activité modérée	_____	_____
Activité élevée	_____	_____
Activité fulminante	_____	_____

#### Laboratoires

FSC avec différentielle manuelle: GB \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ VGM \_\_\_\_\_ PLA \_\_\_\_\_

PMN neutro \_\_\_\_\_ Lympho \_\_\_\_\_

PCR \_\_\_\_\_ VS \_\_\_\_\_ Albumine \_\_\_\_\_

Vit. B12 \_\_\_\_\_ Vitamine D \_\_\_\_\_

Folates érythrocytaires \_\_\_\_\_ Amylase \_\_\_\_\_ Lipase \_\_\_\_\_

ALT \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_ Bilirubine totale \_\_\_\_\_

Phosphatase alc. \_\_\_\_\_ Fer \_\_\_\_\_

## ANNEXE 2 : ANALYSE STATISTIQUE

### Modèle de création et des diagnostics

Les facteurs de confusion éventuels choisis à priori, conduisent à la création d'un modèle préliminaire selon la formule suivante:

$$\text{logit}(P.X) = \alpha + \beta X + \sum \gamma_i Y_i$$

Incluant l'interception, l'exposition principale et son coefficient, ainsi que tous les facteurs confondants potentiels retenus et leurs coefficients, le modèle complet retenu, à ce stade, était le suivant:

$$\text{Logit } P(X) = \alpha + \beta (\text{occupation}) + \gamma_1(\text{age}) + \gamma_2(\text{genre}) + \gamma_3(\text{ethnicité}) + \gamma_4(\text{autoimmunité})$$

Dans cette formule, occupation = occupation spécifique du parent, âge = âge au moment du diagnostic pour les cas et le recrutement pour les contrôles (en continu). Les autres covariables étaient catégoriques.

### *Évaluation de la linéarité des variables continues*

A ce stade, les variables continues ont été évaluées pour la linéarité, afin de décider si elles doivent être conservées comme des variables continues ou non (une hypothèse du modèle logistique). Le test Box-Tidwell pour la linéarité a été mis en œuvre. Une valeur de p significative pour le test suggère que l'hypothèse de linéarité est rejetée et que la covariable n'est pas linéaire dans le logit du résultat et doit être transformé de manière appropriée.

Voici la mise en œuvre du test pour évaluer l'hypothèse de linéarité pour 'AGE'

```
boxtid logit case_contageatdiag
```

Le modèle de régression Box-Tidwell

La régression logistique

Nombre des observations = 693

LR chi2(2) = 61.63

Prob> chi2 = 0.0000

Log likelihood = -438.56346 Pseudo R2 = 0.0656

```
-----  
cas_cont |   Coef.  Std. Err.   z  P>|z|  [Intervalle de confiance 95%]  
-----+-----  
  lagea__1 | -0.6719617  .5259374  -1.28  0.201  -1.70278  .3588567  
  lagea_p1 | -0.0001837  .3005113  -0.00  1.000  -0.5891751  .5888077  
    _cons |  .5262454  .0825045   6.38  0.000   .3645396  .6879512  
-----
```

Agediagnostic | .1136937 .019868 5.722 Nonlin. dev. 26.904 (P = 0.000)

p1 | -1.001248 .4495425 -2.227

Déviation: 877.127

La valeur p est significative indiquant que l'hypothèse de linéarité ne convient pas et que l'âge devra être transformé. L'âge a donc été classé en tertiles et inclut dans les modèles en tant qu'une variable catégorique.

### ***Évaluation de la spécification du modèle***

La spécificité de chaque modèle ajusté a été évaluée, en utilisant la fonction LinkTest dans STATA. La fonction `_hatsq` ne devrait pas être significative. Voici un exemple de modèle pour évaluer l'association entre l'occupation et le risque d'un père avec 4 codes pour la maladie de Crohn.

```
-----  
xi: logistic case_cont B011_ever gender race i.ageatdiag_3tile autoimmunity  
-----
```

```
case_cont | Odds Ratio  Std. Err.   z  P>|z|  [Intervalle de confiance 95%]  
-----+-----  
 B011_ever |  .8890106  .4350474  -0.24  0.810   .3406919  2.319808  
  genre |  1.227065  .1990188   1.26  0.207   .892916  1.686261  
  race |  .7564311  .2538017  -0.83  0.405   .3918951  1.460054  
-----
```

_Iageatdia~2	3.032564	.5996032	5.61	0.000	2.058302	4.467976
_Iageatdia~3	1.558174	.3015159	2.29	0.022	1.066359	2.276819
autoimmunité	1.67123	.3583398	2.40	0.017	1.097803	2.544181

-----

linktest

Regression logiatique                      Nombre des observations =     676  
LR chi2(2)     =     42.27  
Prob> chi2     =     0.0000  
Log likelihood = -437.42974                      Pseudo R2     =     0.0461

-----

cas_cont	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[Intervalle de confiance 95%]	
_hat	.7041995	.3344378	2.11	0.035	.0487134	1.359686
_hatsq	.351769	.3522112	1.00	0.318	-.3385523	1.04209
_cons	-.0280223	.0993752	-0.28	0.778	-.222794	.1667495

-----+-----

The \_hat est significatif et le \_hatsq ne l'est pas, ce qui suggère que le modèle est approprié de manière spécifique.

### ***Qualité de l'ajustement***

Une fois que le modèle a été déterminé, il doit être évalué pour vérifier qu'il est bien ajusté aux données. Le test de Hosmer-Lemeshow d'essai d'ajustement a été exécuté. Dans ce test, les probabilités prédites du résultat sont comparées à celles observées dans les déciles des probabilités prédites. Les différences entre les résultats observés et les attendus (basé sur le modèle ajusté) suivent une distribution du chi carré. Un test significatif implique que le modèle ne correspond pas aux données. Un test non significatif suggère que le modèle est bien ajusté aux données, suivi de la conduite de l'essai d'un modèle de mesure de l'association entre une occupation de mères codées 4 et MC représentent les facteurs confondants potentiels.

xi: logistic case\_cont E217\_ever gender race i.ageatdiag\_3tile auto\*

cas_cont	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[Intervalle de confiance 95%]	
E217_ever	2.161698	.9946284	1.68	0.094	.8772938	5.326539
genre	1.267743	.2067654	1.45	0.146	.9208793	1.745259
race	1.086885	.4518328	0.20	0.841	.4812023	2.454933
_lageatdia~2	3.08126	.619244	5.60	0.000	2.078076	4.568727
_lageatdia~3	1.639306	.3159567	2.56	0.010	1.123572	2.391768
autoimmunité	1.51552	.3201404	1.97	0.049	1.001735	2.292823

estatgof, groupe (10)

Modèle logistique pour cas\_cont, essai d'ajustement de qualité.

(Effondrement du tableau des quantiles de probabilités estimées)

(Il n'y a que 9 quantiles distinctes en raison de liens)

Nombre des observations = 663

Nombre de groupes = 9

Hosmer-Lemeshow  $\chi^2(7) = 7.17$

Prob>  $\chi^2 = 0.4112$

Le test est non significatif suggérant que le modèle est adapté de manière adéquate aux données.

### ***Colinéarité***

Multicolinéarité se produit quand une variable dans le modèle peut être prédite à partir d'une autre variable dans le modèle. Cela provoque des coefficients de régression non fiables, et de grands écarts. Afin d'évaluer la multicolinéarité entre l'occupation, l'éducation, et les variables de revenu, les variances des coefficients ont été comparés. Une variance anormalement grande pour les variables d'occupation ont été observées lors de l'inclusion soit le revenu ou l'éducation dans les modèles. En conséquence, ces 2 variables ont été exclues des modèles.

### *Observations extrêmes et les plus influents*

Dans cette dernière étape de la construction du modèle, les observations ont été évaluées pour détecter celles avec des valeurs extrêmes, et celles qui auraient eu un impact significatif sur les coefficients des variables du modèle.

Des observations aberrantes ont été évaluées en traçant les altérations pour un modèle ajusté particulier contre les observations dans les données. Les altérations de Pearson sont définies comme étant la différence normalisée entre la fréquence observée et la fréquence prédite. Elles mesurent les écarts relatifs entre les valeurs observées et celles ajustées. La déviance résiduelle est un autre type d'altération. Elle mesure le désaccord entre les maxima de l'observé et le log des fonctions ajustées de vraisemblance. Depuis lors la régression logistique utilise le principe de vraisemblance maximale, l'objectif dans la régression logistique est de minimiser la somme des résidus de la déviance.

Une autre mesure statistique appelée la diagonale "chapeau" étant donné qu'elle correspond à la diagonale de la matrice chapeau, mesure l'influence (degré d'importance) d'une observation. Ceci est aussi parfois appelé l'influence Pregibon.

Ces trois mesures statistiques, "Résiduel de Pearson", Résiduel déviance et l'influence Pregibon, sont aussi considérées comme étant les trois éléments constitutifs de base pour les diagnostics de régression logistique. Ci-dessous nous montrons l'application de ces diagnostics au modèle pour l'emploi du père avec 4 codes et le risque pour MC en tenant compte des confusions potentielles.

xi: logistic case\_cont E217\_ever gender race i.ageatdiag\_3tile auto\*

```
-----+-----
cas_cont | Odds Ratio  Std. Err.   z   P>|z|   [Intervalle de confiance 95%]
-----+-----
E217_ever |  2.161698   .9946284   1.68  0.094   .8772938   5.326539
genre |  1.267743   .2067654   1.45  0.146   .9208793   1.745259
race |  1.086885   .4518328   0.20  0.841   .4812023   2.454933
_lageatdia~2 |  3.08126   .619244   5.60  0.000   2.078076   4.568727
_lageatdia~3 |  1.639306   .3159567   2.56  0.010   1.123572   2.391768
```

autoimmunité | 1.51552 .3201404 1.97 0.049 1.001735 2.292823

---

```
predict p_E217, pr
predict rstd_E217, rstandard
scatter rstd_E217 p_E217, mlabel(obs) ylab(-4(2) 16) yline(0)
```

.Toutes les données ci-dessus suggèrent que toutes les observations sont regroupées en termes de résidus et l'effet de levier. Tous ont également des valeurs à l'intérieur des seuils de diagnostic proposés ( $<2$  pour les résidus et  $<2-3$  fois le chapeau moyenne et pour la mesure d'influence). Pour ce modèle des observations extrêmes n'ont été identifiées.

### ***Observations influentes***

Les valeurs bêta Df (une mesure du changement qui se produit dans les coefficients du modèle si l'observation a été ôtée) pour chaque observation ont été estimées pour le modèle. Les valeurs aberrantes ont été identifiées et étudiées. La commande DFBETA dans STATA peut être obtenue par modèle logistique approprié pour chaque covariable dans le modèle. La suite consiste en estimation de cette statistique pour le code du travail de la mère.

Aucun des observations semble à plus d'influence l'ajustement du coefficient pour le code du travail modélisé. Si dans le cas des autres modèles d'observation (s) influent a été vu que la régression logistique a été exécutée, en omettant l'observation (s) particulière. Le but était d'évaluer si ces observations extrêmes pourraient influencer de manière significative le coefficient de régression:

Il y a une autre mesure statistique appelée Pregibon'sdbeta qui fournit un résumé des informations de l'influence sur les estimations des paramètres de chaque observation individuelle (plus précisément chaque covariable). Dbeta est très semblable à D de Cook dans la régression linéaire ordinaire. Ceci est plus couramment utilisé car il est beaucoup moins lourd. Nous pouvons obtenir dbeta en utilisant la commande « prédire » après les commandes de « logit » ou « logistique ».

Deux observations semblent être influentes. Le modèle a été ajusté en excluant ces observations. Le coefficient n'a cependant pas changé de manière significative ( $<1\%$ ), c'est pourquoi ces observations ont été retenues.

-----  
**Toutes les mesures ci-dessus ont été mises en œuvre pour chacun des modèles correspondant (à savoir chaque code du travail soit du père ou de la mère).**

## ANNEXE 3 : PROFESSION AU QUEBEC SELON LE GENRE

Table 1: Comparison of Cloutier-Villeneuve study and ours for Quebec's male professions

Title of Occupation	Frequencies in Cloutier-Villeneuve Study (%)	Frequencies in my Study (%)
Sales, Marketing and Advertising Managers (A131)	2,0	2,0
Financial Auditors and Accountants (B011)	0,8	2,81
Secondary School Teachers (E131)	0,8	1,75
Carpenters (H121)	1,8	2,11
Sales Representatives Wholesale Trade (Non Technical) (G111)	0,9	2,0
Retail Salespersons and Sales Clerks (G211)	3,4	5,4
Truck Drivers (H711)	2,6	3,51
Delivery and Courier Service Drivers (H714)	1,30	1,05
Light Duty Cleaners (G931)	1,2	3,0

Table 2: Comparison of Cloutier-Villeneuve study and ours for Quebec's female professions

Title of Occupation	Frequencies in Cloutier-Villeneuve Study (%)	Frequencies in my Study (%)
Financial Auditors and Accountants (B011)	1,3	4,4
Secondary School Teachers (E131) au niveau secondaire	1,4	3,4
Elementary School and Kindergarten Teachers (E132)	2,4	4,4
Secretaries (Except Legal and Medical) (B211)	5,6	13,8
Early Childhood Educators and Assistants (E217)	3,4	5,5
Cooks (G412)	1,2	2,9
Receptionists and Switchboard Operators (B514)	1,7	3,1
Retail Salespersons and Sales Clerks (G211)	4,7	5,4
Customer Service Representatives Financial Services (B533)	0,9	3,0
Cashiers (G311)	3,8	3,7
Food Counter Attendants, Kitchen Helpers and Related Occupations (G961)	2,1	3,1
Light Duty Cleaners (G931)	1,8	3,0