

# MALFORMATIONS UROGÉNITALES À LA NAISSANCE : RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT GÉOGRAPHIQUE

## *ETUDE SUR LES CRYPTORCHIDIES OPÉRÉES*

**J.Le Moal\***, Sarah Gorla\*, Agnès Guillet\*

Annabel Rigou, et Julie Chesneau\*

\*Direction Appui, Traitements et Analyses des données (DATA),  
Santé publique France, Saint Maurice

**Webinaire WECF, 29.06.21**

- Non descente d'un ou deux testicules à la naissance (malformation congénitale) ou « remontée » ensuite (testicules ascendants voire ascenseurs)
- Malformation la plus fréquente du garçon

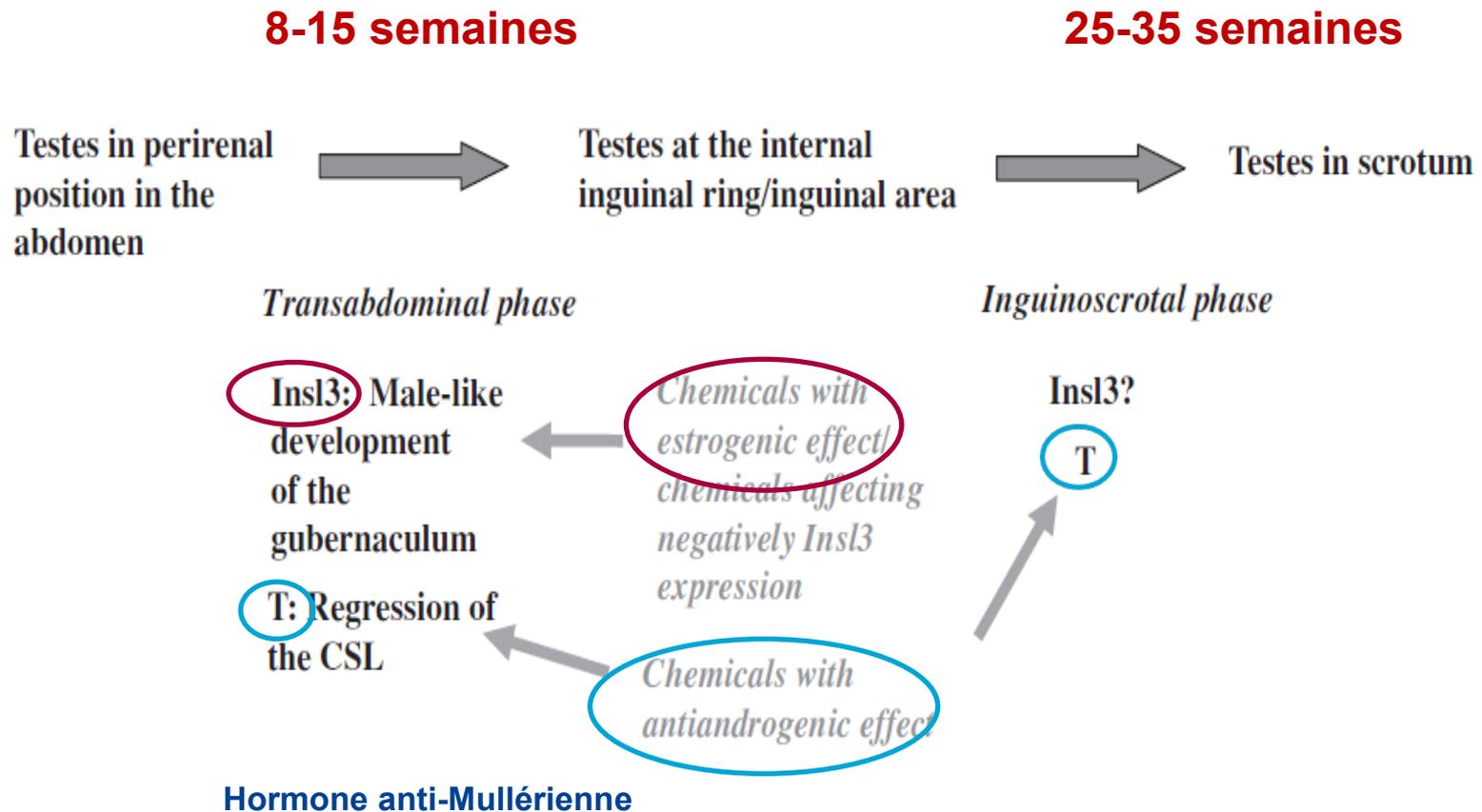
## Conséquences

- Premier facteur de risque du cancer du testicule
- Risque d'infertilité ou diminution fertilité

## Intérêt en santé environnement

- Fait partie du syndrome de dysgénésie testiculaire (Skakkebaek, 2001)
- Sélectionné parmi les indicateurs-clés de santé repro en lien possible avec l'exposition aux PE, sur la base du poids des preuves (*Le Moal, 2015*)
- Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens (PE)

## MÉCANISMES POSSIBLES EN LIEN AVEC PE



## EPIDÉMIOLOGIE

- Peu de données disponibles
- 2 à 4% des nouveau-nés à terme, mais plus que 1-2% à 1 an (Foresta, 2008)
- Pas enregistré systématiquement dans les registres de malformation et pas de critères standardisés pour l'enregistrement
- Augmentation suggérée de la prévalence de cryptorchidies dans certains pays

## ETIOLOGIE MAL CONNUE

### FACTEURS GÉNÉTIQUES

- Mutations, certains syndromes polymalformatifs = *cryptorchidies syndromiques* (qq % des cas)
- Caucasiens > noirs africains (RR: 1,20)

### FACTEURS DE RISQUE PÉRINATAUX

- Prématurité, petite taille/poids pour l'âge gestationnel (retard de croissance intra-utérin)

### FACTEURS DE RISQUE INDIVIDUELS

- Tabagisme : fortes consommation mères pour les bilatérales, et peut-être père ?

### EXPOSITION AUX PE

- Poids des preuves **animal** >> **épidémiologie** : distilbène, antidouleurs, phtalates, pesticides, dioxines, PCBs, PBDE, métaux lourds

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- Décrire les variations spatiales, temporelles et spatio-temporelles des cryptorchidies en France
- Explorer la possibilité de générer des **hypothèses géographiquement déterminées**, en particulier environnementales et PE.

## DONNÉES

- Hospitalières (PMSI-MCO) **2002-2014**, provenance ATIH, France entière
- Premier séjour hospitalier pour cryptorchidie chez les **garçons de moins de 7 ans** dans la période d'étude, algorithme spécifique
- Inclut les cryptorchidies **non spontanément résolutive et les acquises**
- Unité géographique la plus fine analysée = **code postal**, 5646 unités

## ANALYSES STATISTIQUES

### **1. Analyses spatio-temporelles, France entière (départements)**

- Modèles spatio-temporel de Knorr-Held (plusieurs modèles considérés)
- Nombre de cas de cryptorchidies modélisé par une distribution de Poisson
- Modèle final sélectionné à partir du critère d'information de déviance (DIC)
- Cartographie

## 2. Analyses spatiales France Métropolitaine (code postal)

- Modèle de Besag, York et Mollié et modèle de Leroux, nombre de cas de cryptorchidies modélisé par une distribution de Poisson
- Modèle le plus adapté sélectionné à partir du DIC
- Cartographie

### Détection d'agrégats spatiaux (clusters) France Métropolitaine

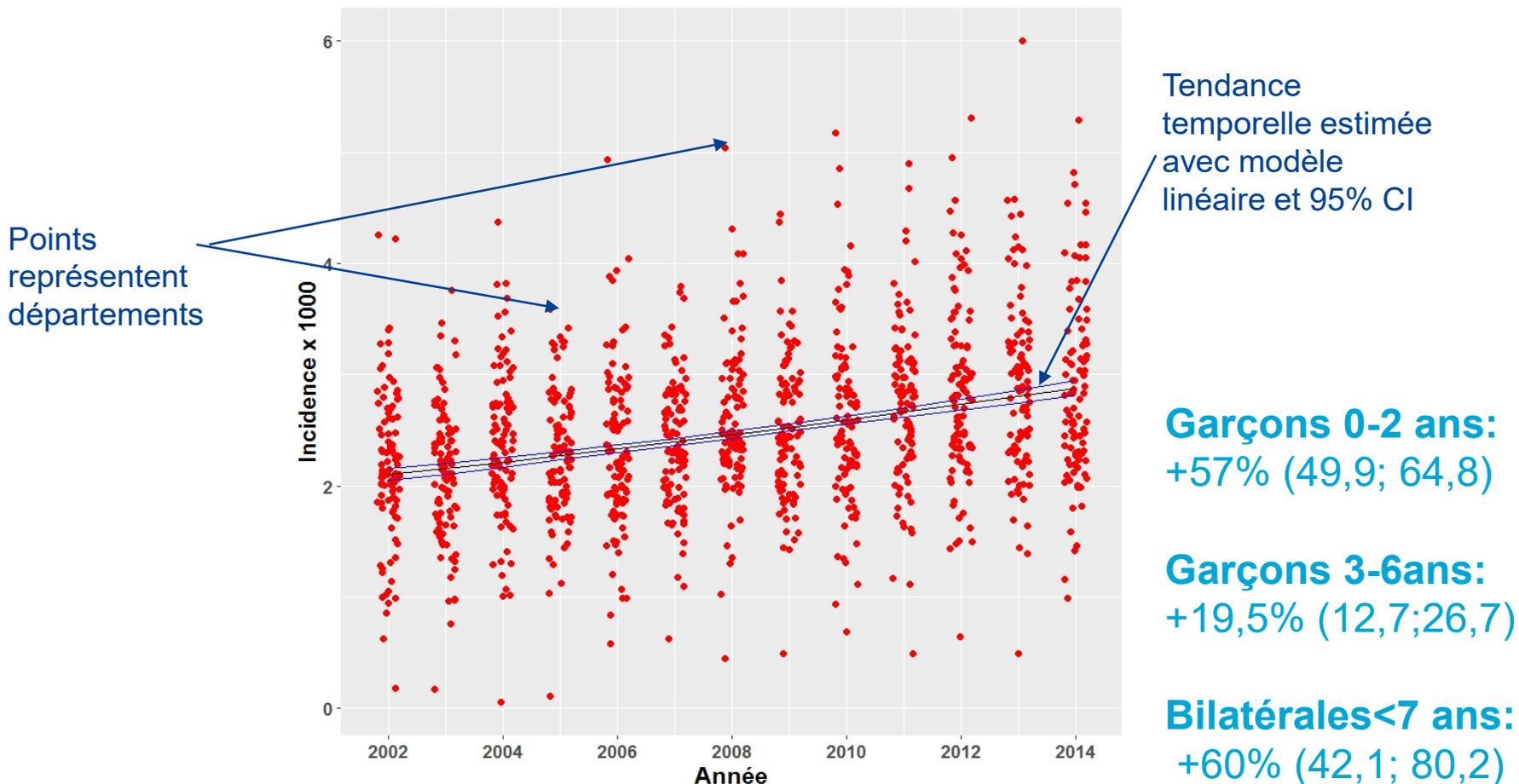
- Méthode de Kulldorff (logiciel SaTScan) et méthode de Tango et Takahashi (logiciel FlexScan)
- SaTScan : rayon max 15 km; FlexScan : max 15 unités géographiques

### ANALYSE DESCRIPTIVE DES CLUSTERS

- Cluster principal : communes incluses, RR, superficie, caractéristiques démographiques et activités économiques passées et présentes
- Clusters secondaires en fonction de leur ordre, caractéristiques de la commune la plus peuplée

# RÉSULTATS DESCRIPTIFS À L'ÉCHELLE DU DÉPARTEMENT, FRANCE ENTIÈRE

## Taux d'incidence des cryptorchidies opérées tous types/ département/ année x1000 chez les garçons <7ans, 2002-2014

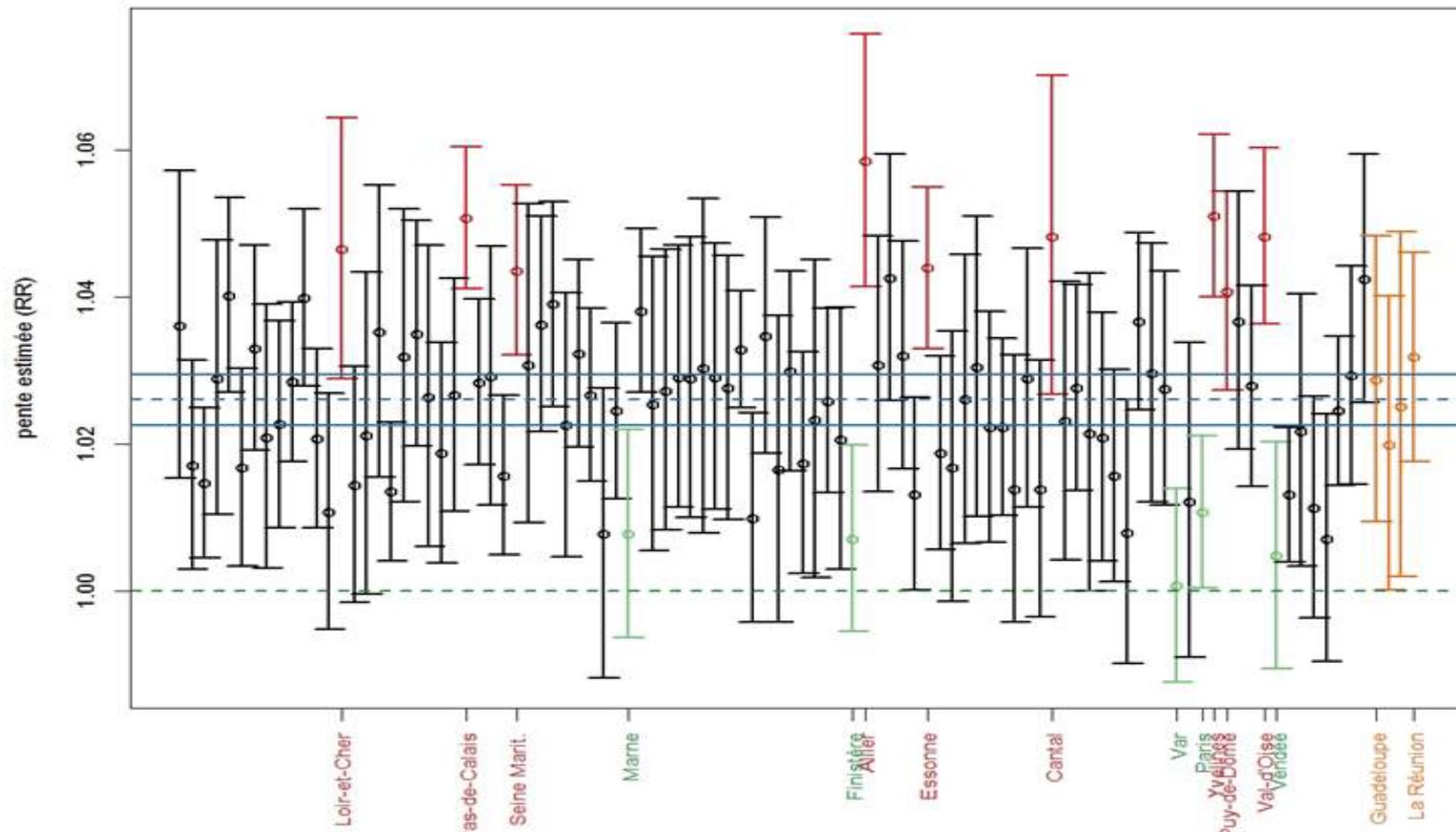


**+ 37.1% (95%CI: 31.5; 42.9)**

# RÉSULTATS MODÉLISATION SPATIO-TEMPORELLE À L'ÉCHELLE DU DÉPARTEMENT, FRANCE ENTIÈRE

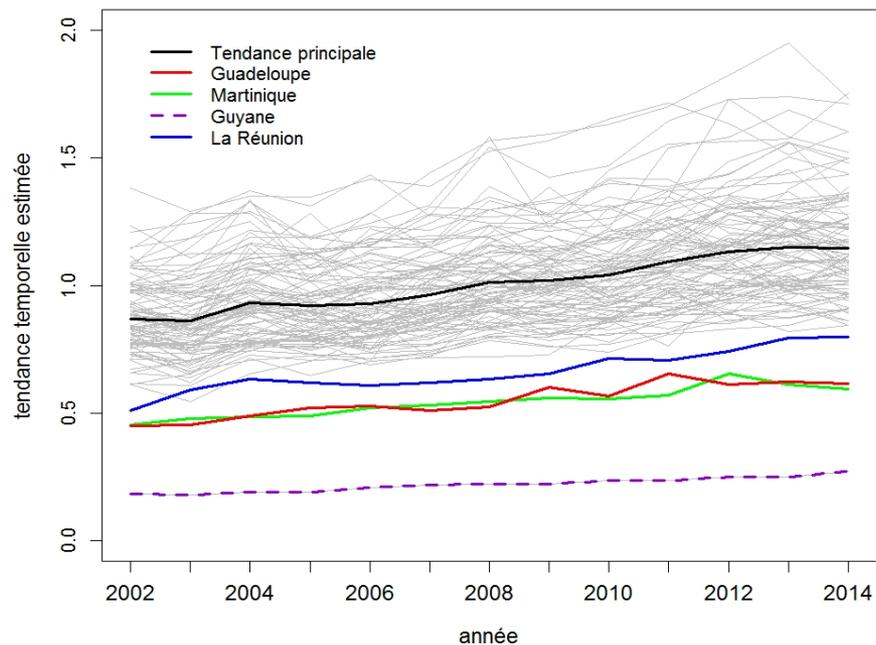
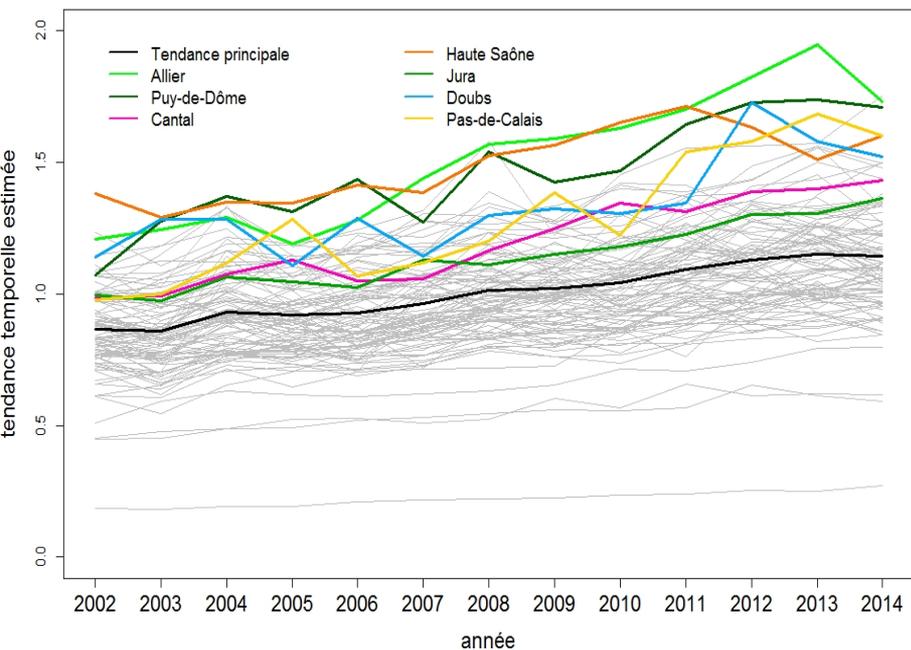
Valeur de la pente de progression annuelle du risque de cryptorchidies opérées tous types/département

Augmentation dans presque tous les départements



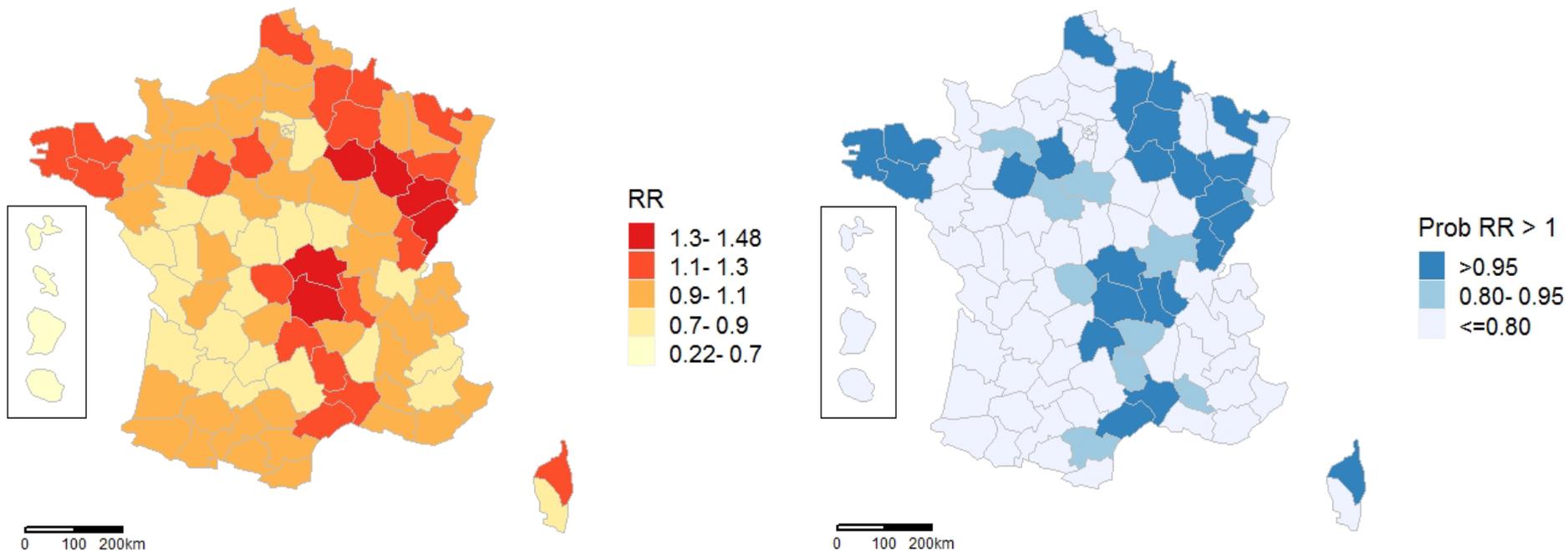
# RÉSULTATS MODÉLISATION SPATIO-TEMPORELLE À L'ÉCHELLE DU DÉPARTEMENT, FRANCE ENTIÈRE

## TENDANCES TEMPORELLES ESTIMÉES PAR DÉPARTEMENT



# RÉSULTATS MODÉLISATION SPATIO-TEMPORELLE À L'ÉCHELLE DU DÉPARTEMENT, FRANCE ENTIÈRE

## Tendances spatiales du risque de cryptorchidie opérée 2002-2014

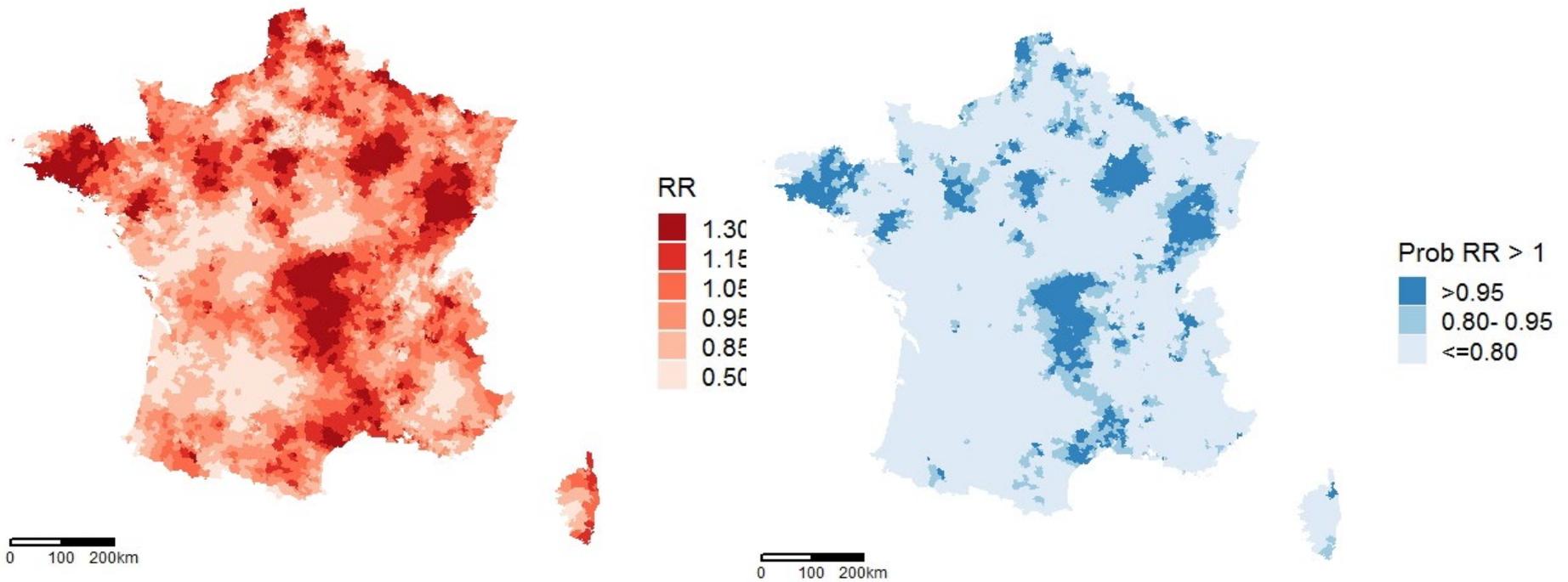


Risques relatifs

Probabilité de RR >1

Hétérogénéité spatiale structurée, RR faibles région ultramarines

## Tendances spatiales 2002-2014 cryptorchidies tous types



RRs

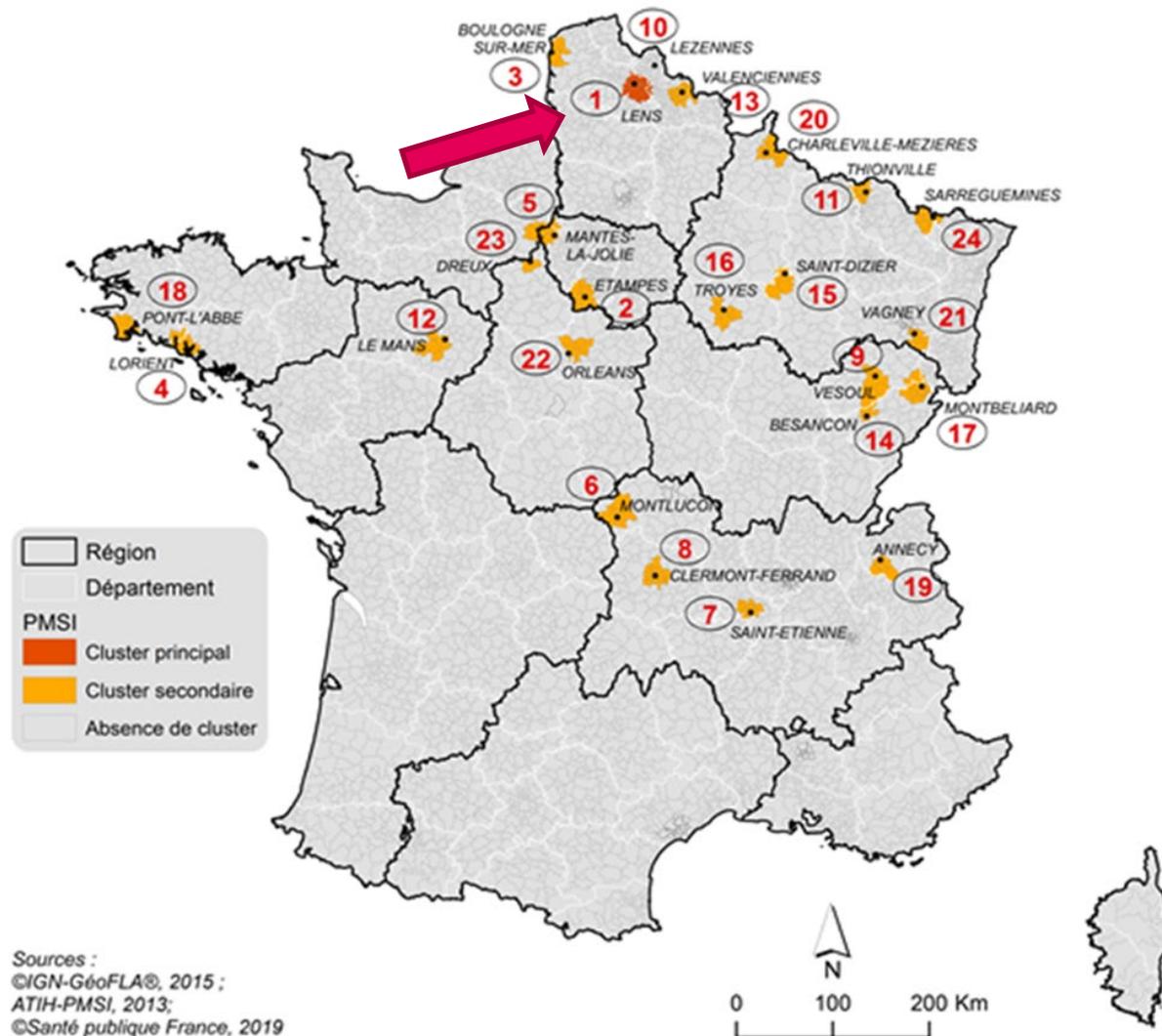
Prob de RR>1

**Hétérogénéité spatiale**  
**Nombre de cas : 89 382**

## Clusters de cryptorchidies par zonage PMSI France métropolitaine, période 2002 - 2014

### Détection de clusters Cryptorchidies tous types

- 24 clusters pour lesquels  $p < 0,0001$
- Ordonnés statistiquement (*likelihood ratio test*)
- Nombre de cas cumulés = 9024, soit 9,8% des cas en France
- Excès de 3315 cas



# RÉSULTATS DETECTION DE CLUSTERS

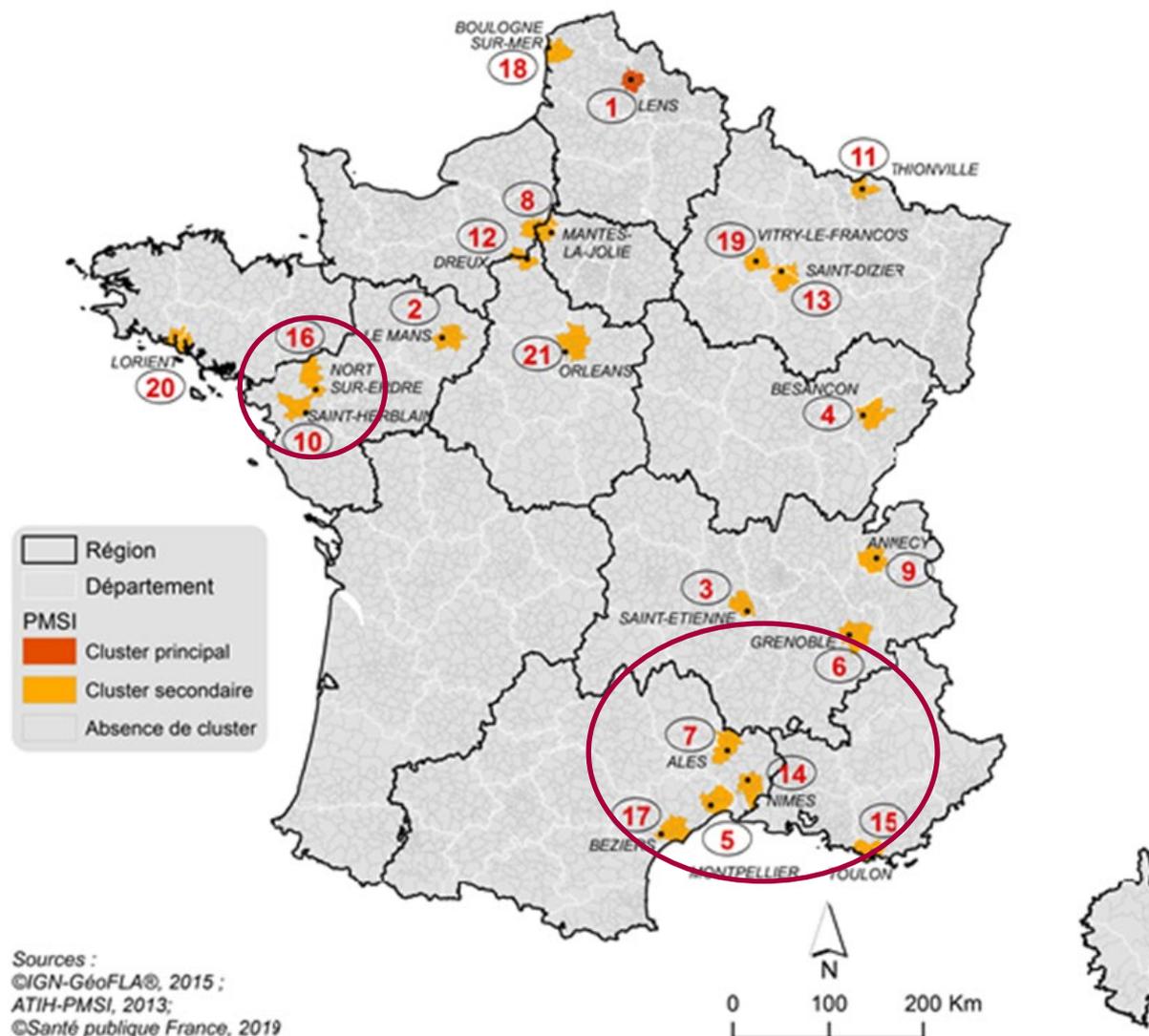


N° du cluster	Nombre de cas	Excès de cas	RR	Ville la plus peuplée du cluster (N hab 2013)	Superficie du cluster (km <sup>2</sup> )
1	1244	453	1,58	Lens (34 190)	695
2	304	172	2,31	Etampes (23 000)	677
3	397	178	1,81	Boulogne-sur-mer (42 680)	467
4	456	192	1,73	Lorient (57 408)	565
5	503	193	1,62	Mantes la Jolie (42 727)	706
6	201	106	2,11	Montluçon (38 400)	870
7	697	214	1,45	Saint-Etienne (170 049)	399
8	602	190	1,47	Clermont-Ferrand (139 900)	609
9	153	83	2,19	Vesoul (15 800)	615
10	31	27	6,94	Lézennes (3 100)	2
11	352	132	1,60	Thionville ( 40 950)	357
12	451	148	1,49	Le Mans (143 200)	682
13	630	178	1,40	Valenciennes (43 300)	498
14	337	125	1,59	Besançon (115 879)	520
15	143	75	2,09	Saint-Dizier (24 825)	660
16	325	115	1,55	Troyes (60 300)	626
17	369	118	1,47	Montbéliard (25 900)	740
18	162	73	1,82	Pont-l'Abbé (8 300)	498
19	318	105	1,50	Annecy (50 400)	502
20	291	100	1,52	Charleville-Mézières (49 800)	597
21	92	50	2,17	Vagney (4 000)	386
22	489	125	1,34	Orléans (114 195)	573
23	174	69	1,66	Dreux (30 536)	215
24	303	94	1,45	Sarreguemines et Forbach (21 500)	510
Total	9024	3315			13395

# RÉSULTATS CLUSTERS DE CRYPTORCHIDIES BILATÉRALES

Clusters de cryptorchidies bilatérales par zonage PMSI  
France métropolitaine, période 2002 - 2014

## Détection de clusters de cryptorchidies bilatérales (SaTScan)



# ANALYSE DU CLUSTER PRINCIPAL

## ▲ LE BASSIN MINIER DU NORD ET DU PAS-DE-CALAIS EN QUELQUES CHIFFRES

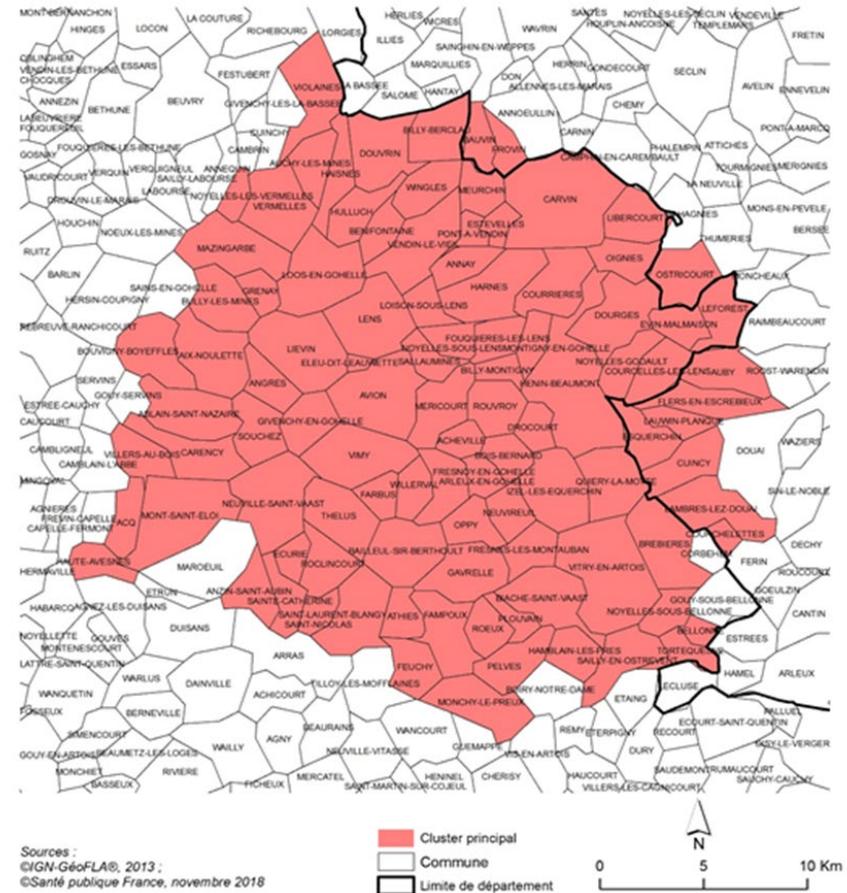
- ▶ 1 200 000 habitants, soit près de 20% de la population régionale des Hauts-de-France.
- ▶ 8 intercommunalités, 3 pôles métropolitains et 251 communes.
- ▶ Plus de 650 hab/km<sup>2</sup>.
- ▶ Un vaste territoire de plus de 100 km d'Est en Ouest et de 50 km du Nord au Sud.



Inclut zone industrielle ayant hébergé, la **société Métaleurop Nord** (fonderie sur deux sites Noyelles-Godeau et Courcelles-lès-Lens) fermée en 2003, après plus d'un siècle de production de métaux non ferreux, premier employeur local. Zone largement polluée aux métaux lourds, dépistage saturnisme chez enfants vivant dans les communes aux abords de l'usine a révélé des taux élevés.

- Inclut le bassin industriel de Lens actuellement + une partie de celui de Douai et un autre site métallurgique en activité
- Défavorisation sociale et faible mobilité des familles

## Communes du cluster principal de cryptorchidies France métropolitaine, période 2002 - 2014



## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS TEMPORELS/ SPATIAUX ET HYPOTHÈSES

1. Génétiques
2. Prématurité et facteurs périnataux + corrélation avec faibles niveaux socio-économiques
3. Tabagisme des mères : baisse de la consommation des femmes enceintes depuis 1995 (enquête périnatale 2010)
4. Hypothèses environnementales

## TYPOLOGIE DES CLUSTERS

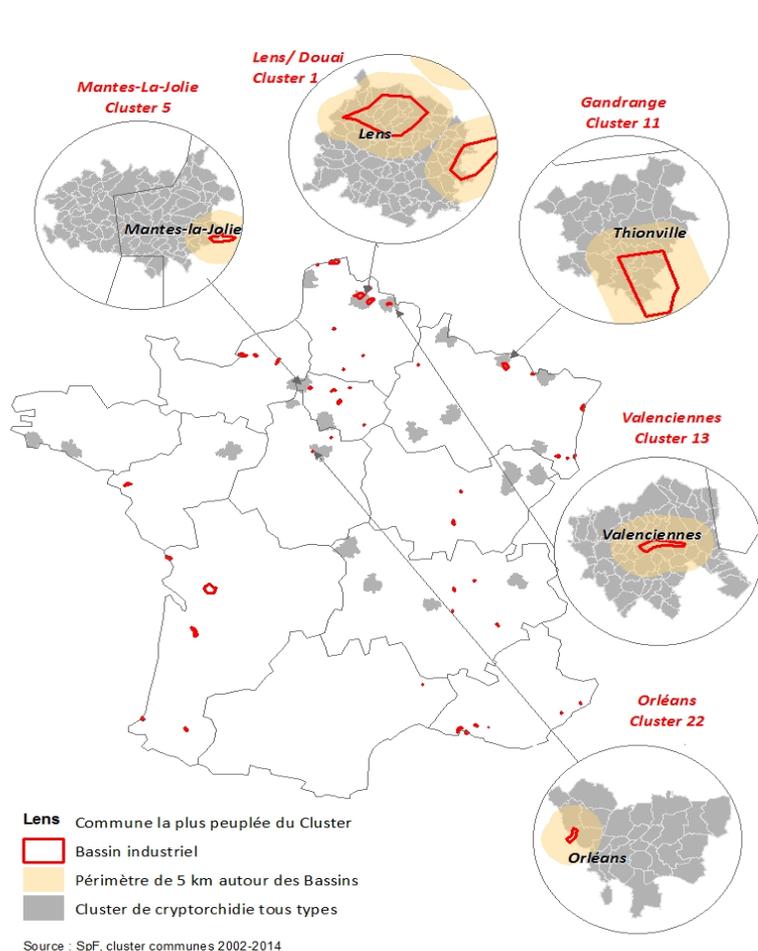
En fonction de la ville la plus peuplée de chaque cluster, 3 typologies :

1. 13/24 clusters (dont les 6 premiers): incluent villes de quelques dizaines de milliers d'habitants. Souvent histoire industrielle, en particulier dans le domaine **de l'extraction minière, les fonderies et la métallurgie, l'industrie mécanique et/ou automobile**. Elles sont souvent confrontées à un **déclin industriel**.
2. 5 clusters : incluent villes de plus de 100 000 habitants. **4/5** sont connues pour leur ancienne et actuelle **activité industrielle dans les mêmes domaines**.
3. 3 clusters sont situés dans des zones où la ville la plus importante est nettement moins peuplée. **1/3 activités minières et métallurgiques marquées**.

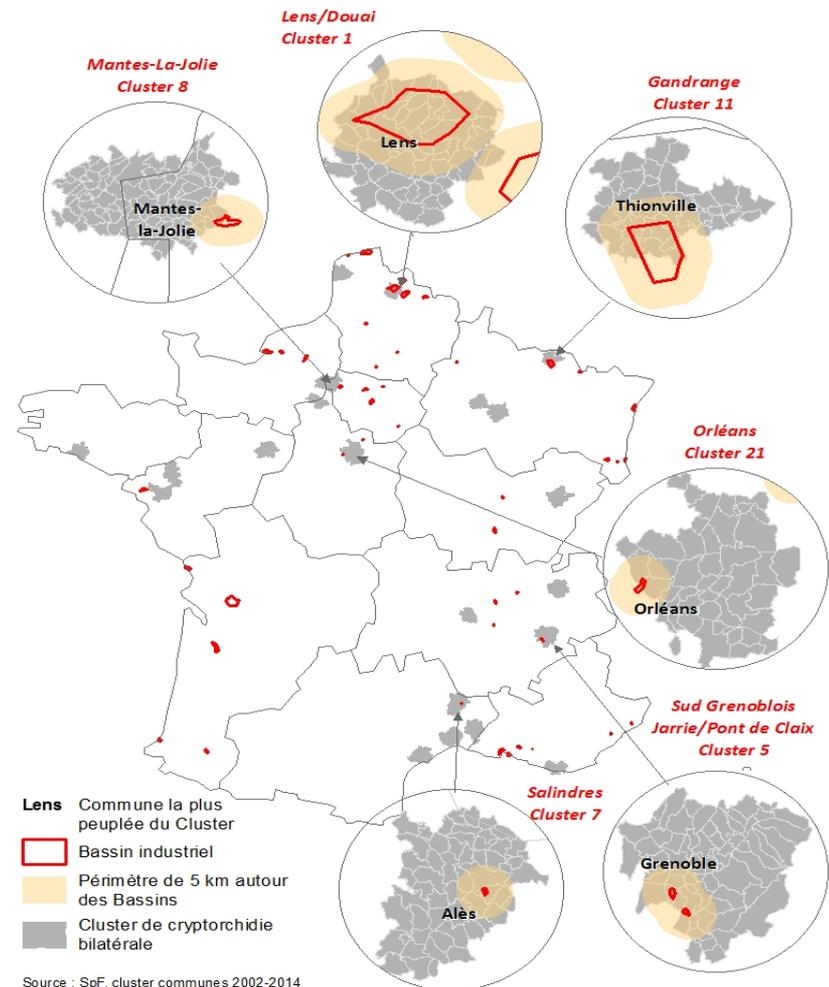
## Hypothèses environnementales et plausibilité

- activités minières (8/24)
  - métallurgie (17/24)
  - Mécanique (16/24)
- } Exposition persistante aux métaux ?
- } Exposition persistante aux dioxines et PCBs ?
- Pour les bilatérales, quelques zones agricoles. Expositions aux pesticides ?
    - Plausibilité biologique argumentée
    - Plausibilité en termes d'exposition?
  - Types d'exposition :
    - ❖ **Actuelle ou résiduelle, prénatale**, résidentielle/professionnelle ?
    - ❖ **ancestrale** résidentielle/professionnelle (épigénétique)?
  - A tester par des études *ad-hoc*

# INTERSECTIONS AVEC BASSINS INDUSTRIELS



Clusters de cryptorchidies tous types



Clusters de cryptorchidies bilatérales 20

## LIMITES

### Liées à méthode de repérage des cas

- Indicateur spécifique mais peu sensible (cas opérés): sous estimation du nombre de cas. Mais exhaustivité et couverture nationale.
- Evolution des pratiques
  - Diagnostic est clinique : pas de changement
  - Chirurgie : évolution selon l'âge uniquement. Recos en 2011 Société française chirurgie pédiatrique (1-3 ans) et Association française d'urologie (avant 2 ans).
- Pratiques différentes sur le territoire? Focus sur pratiques dans cluster principal sur âge d'intervention : pas de spécificité détectée/national
- Sous estimation des cryptorchidies bilatérales, car on ne détecte pas celles opérées en 2 temps. Etude antérieure avait évalué un nombre de séjours/patient sur 1998-2008 entre 1,02 et 1,13.

### Liées à la localisation des cas (mobilité résidentielle)

- 10% des moins de 5 ans ont changé de commune d'une année à l'autre, mais pas forcément de code postal

# CONCLUSION

- Etude **descriptive**, pas étiologique
- **Augmentation du risque** de cryptorchidies opérées entre 2002 et 2014 chez les garçon de moins de 7 ans, deux fois plus rapide pour les bilatérales et plus marquée pour les 0-2 ans
- **Très forte hétérogénéité spatiale**
- Risque plus faible dans les régions ultra-marines
- 24 clusters tous types et 21 clusters de bilatérales, même cluster principal
- La méthode a permis de soulever des hypothèse environnementales **géographiquement déterminées, pouvant contribuer** au risque de cryptorchidie
- En **interaction** avec d'autres facteurs (défavorisation sociale et facteurs périnataux)
- **Hypothèses à approfondir et à tester** par méthodes de recherche *ad-hoc* à visée étiologique

Le Moal J, Gorla S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Time and spatial trends of operated cryptorchidism in France and environmental hypotheses: a nationwide study from 2002 to 2014. Human reproduction. 2021.

<https://academic.oup.com/humrep/advance-article/doi/10.1093/humrep/deaa378/6171098>

Sharpe RM. Location, location, location-where you are born may determine your reproductive (and more general) health. Human reproduction. 2021

<https://academic.oup.com/humrep/advance-article/doi/10.1093/humrep/deab051/6171094>

Le Moal J, Gorla S., Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 42 p.

<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/variations-spatiotemporelles-du-risque-de-cryptorchidies-operees-en-france-et-hypotheses-environnementales>