

SANTÉ
REPRODUCTIVE
ET ENVIRONNEMENT

MARS 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

VARIATIONS SPATIOTEMPORELLES DU
RISQUE DE CRYPTORCHIDIES OPÉRÉES
EN FRANCE
ET HYPOTHÈSES ENVIRONNEMENTALES

Rapport

Résumé

Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales

Santé publique France a mis en place un programme national de surveillance des indicateurs de santé reproductive en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE). La cryptorchidie (non descente des testicules dans le scrotum chez le garçon) a été sélectionnée dans ce cadre sur la base du poids des preuves. Les objectifs de l'étude étaient de décrire, sur la période 2002-2014, les variations spatiales, temporelles et spatio-temporelles des cryptorchidies, et la détection *a priori* d'agrégats (clusters) afin de générer des hypothèses environnementales.

Un indicateur reflétant les cas incidents de cryptorchidies opérées chez les garçons de moins de 7 ans a été construit, à partir des données hospitalières du Programme de médicalisation des systèmes d'information. Nous avons considéré différents modèles temporels, spatiaux et spatio-temporels et sélectionné les plus adaptés pour décrire les tendances du risque de cryptorchidie. Nous avons utilisé la statistique de scan spatial de Kulldorff pour identifier des clusters spatiaux à l'échelle du code postal. Afin de discuter les hypothèses environnementales, nous avons analysé en détail le cluster principal, puis recherché des caractéristiques démographiques, économiques et environnementales communes aux clusters.

Sur la période d'étude et pour la France entière, 91 400 nouveaux cas de cryptorchidies opérées ont été identifiés, dont 9 799 étaient d'emblée bilatérales. Le taux d'incidence national observé était de 2,14/1 000 en 2002 et de 2,81/1 000 en 2014. Une augmentation de 37,1% (31,5% ; 42,9%) a été estimée sur la période. L'augmentation était observée dans presque tous les départements, incluant les régions ultramarines, où le taux d'incidence est plus faible qu'en Métropole. Le risque de cryptorchidie présentait une hétérogénéité spatiale structurée.

Vingt-quatre clusters ont été identifiés en France métropolitaine, le principal étant situé dans le bassin minier du Nord-Pas-de-Calais. Les activités minières, métallurgiques et mécaniques étaient le plus souvent partagées au sein des zones de clusters détectés. Vingt-et-un clusters de cryptorchidies bilatérales ont aussi été détectés, avec les mêmes caractéristiques, et quelques nouveaux clusters étaient situés dans des zones agricoles.

L'analyse descriptive des clusters suggère le rôle de facteurs socio-économiques et environnementaux géographiquement déterminés. Les activités industrielles identifiées dans les clusters sont potentiellement à l'origine de pollution environnementale persistante aux métaux, dioxines et PCBs. Les principales limites de l'étude sont liées à l'indicateur utilisé, construit à partir des données hospitalières, et au manque de données individuelles.

Cette étude est la première à décrire les variations temporelles et spatiales des cryptorchidies opérées à l'échelle nationale en France, en exploitant un très large échantillon de données. L'analyse des clusters doit être considérée comme un processus générateur d'hypothèses qui seront approfondies par des enquêtes de terrain et explorées au moyen d'études écologiques.

MOTS CLÉS : CRYPTORCHIDIE, PERTURBATEUR ENDOCRINIEN, ENVIRONNEMENT, HÉTÉROGÉNÉITÉ SPATIALE, CLUSTER

Citation suggérée : 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. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0661-0 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : MARS 2021

Abstract

Spatial and temporal variations in the risk of cryptorchidism in France and environmental hypotheses

The French national public health institute, Santé publique France, has set up a national program to monitor reproductive health indicators related to exposure to endocrine disruptors (EDs). Cryptorchidism (undescended testes in boys) was selected in this framework as one of the key indicators based on the weight of evidence. The objectives of this study were to describe, over the period 2002-2014, the spatial, temporal and spatio-temporal variations of cryptorchidism, and the *a priori* detection of clusters in order to generate environmental hypotheses.

We constructed an indicator reflecting the incident cases of operated cryptorchidism in boys under the age of 7 years, based on hospital data from French national hospital discharge database. We considered different temporal, spatial and spatio-temporal models to describe trends in cryptorchidism risk. We used Kulldorff's spatial scan statistics to identify spatial clusters at the postcode scale. In order to discuss environmental hypotheses, we analyzed the main cluster in detail and then looked for demographic, economic and environmental characteristics common to the clusters.

Over the study period and for the whole of France, we identified 91,400 new cases of operated cryptorchidism, of which 9,799 were bilateral. The national observed incidence rate was equal to 2.14/1,000 in 2002 and to 2.81/1,000 in 2014. An increase of 37.1% (31.5%; 42.9%) was estimated over the period. The increase was observed in almost all districts, including the overseas ones, where the incidence rate was lower than in Metropolitan France. The risk of cryptorchidism presented a structured spatial heterogeneity.

We identified twenty-four clusters in metropolitan France, the main one being located in the Nord-Pas-de-Calais mining basin. We identified mining, metallurgical and mechanical activities as the most often shared activities within the detected clusters. We also detected twenty-one clusters of bilateral cryptorchidism, with the same characteristics, and a few new clusters located in agricultural areas.

The descriptive analysis of the clusters suggests the role of socio-economic and environmental factors that may be geographically determined. The industrial activities identified in the clusters are potentially source of persistent environmental pollution with metals, dioxins and PCBs. The main limitations of the study are related to the indicator used, built from hospital data, and the lack of individual data.

This study addresses for the first time the temporal and spatial trends on operated cryptorchidism in France on a national scale, using a very large sample of data. Cluster analysis should be considered as a hypothesis-generating process that will be further investigated through field surveys and explored through ecological studies.

KEY WORDS: CRYPTORCHIDISM, ENDOCRINE DISRUPTOR, ENVIRONMENT, SPATIAL HETEROGENEITY, CLUSTER

Auteurs

Joëlle Le Moal,

Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Unité Appui et méthodes pour les études et investigations dans le domaine de la surveillance

Sarah Gorla

Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Unité Appui et méthodes pour les études et investigations dans le domaine de la surveillance

Agnès Guillet

Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Unité Applications, big data et surveillance syndromique

Annabel Rigou

Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Unité Pathologies, populations et traumatismes

Julie Chesneau

Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Unité Applications, big data et surveillance syndromique

Remerciements

Les auteurs remercient les experts du Comité d'appui thématique «Santé reproductive et environnement» pour leurs éclairages et en particulier le Pr. Patrick Fénichel (Université Nice Côte-d'Azur) pour ses relectures, ainsi que Jean-Claude Desenclos, directeur scientifique à Santé publique France, pour ses apports et sa relecture.

Abréviations

| | |
|-------------|---|
| AINS | Anti-inflammatoire non stéroïdien |
| ATIH | Agence technique de l'information sur l'hospitalisation |
| Cnil | Commission nationale de l'informatique et des libertés |
| DDT | Dichlorodiphényltrichloroéthane |
| EQRS | Évaluations quantitatives de risque sanitaire |
| PCB | Polychlorobiphényle |
| PE | Perturbateurs endocriniens |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PNSE | Plan national santé-environnement |
| PRSE | Plan régional santé-environnement |
| SNDS | Système national des données de santé |
| TDS | <i>Testicular Dysgenesis Syndrome</i> |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCTION | 6 |
| 2. MÉTHODES | 9 |
| 2.1 Indicateur utilisé et population d'étude..... | 9 |
| 2.2 Analyses statistiques | 9 |
| 2.3 Analyse descriptive des clusters..... | 10 |
| 2.4 Cartographie..... | 10 |
| 2.5 Aspects éthiques et réglementaires..... | 10 |
| 3. PRINCIPAUX RÉSULTATS | 11 |
| 3.1 Analyse descriptive des données | 11 |
| 3.2 Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière | 11 |
| 3.3 Résultats spatiaux à l'échelle du code postal en France métropolitaine..... | 12 |
| 3.4 Détection de clusters à l'échelle du code postal en France métropolitaine | 12 |
| 4. DISCUSSION | 13 |
| 4.1 Forces et limites de l'étude | 13 |
| 4.2 Interprétation des résultats et hypothèses | 13 |
| 4.2.1 Évolution temporelle du risque de cryptorchidies..... | 13 |
| 4.2.2 Hypothèses soulevées à partir de l'analyse descriptive des clusters identifiés | 14 |
| 5. CONCLUSION | 16 |
| 6. TABLEAUX ET FIGURES | 17 |
| Références bibliographiques | 31 |
| ANNEXES | 35 |
| Annexe 1. Codes diagnostiques retenus pour la sélection des cas..... | 35 |
| Annexe 2. Détection des clusters de cryptorchidies opérées tous types au moyen de FlexScan..... | 37 |
| Annexe 3 Comparaison des motifs géographiques tous âges et 1-3 ans (cryptorchidies tous types)..... | 38 |
| Annexe 4. Clusters de cryptorchidies tous types et bassins industriels, France métropolitaine, 2002-2014. Source PMSI | 42 |

1. INTRODUCTION

Le travail présenté dans ce rapport s'inscrit dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale des indicateurs de santé reproductive en lien possible avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE), mise en place par Santé publique France, et de la stratégie nationale sur les PE. Le suivi épidémiologique de ces indicateurs (qualité du sperme, cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule, endométriose...) vise à identifier des évolutions qui pourraient être influencées par l'exposition aux PE.

Les objectifs de l'étude faisant l'objet de ce rapport étaient de décrire les variations spatiales, temporelles et spatio-temporelles des cryptorchidies à l'échelle géographique la plus fine possible et la détection a priori d'agrégats (clusters) afin de générer des hypothèses - environnementales ou non - géographiquement déterminées, incluant l'exposition aux PE.

Les cryptorchidies

La cryptorchidie est la non-descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum et son étiologie est peu connue, en dehors de certaines causes génétiques établies, et dans le cadre de syndromes polymalformatifs (ex. syndrome de Prader-Willi, syndrome de Klinefelter).

Les cryptorchidies sont les malformations congénitales masculines les plus fréquentes [1]. Dans plus de la moitié des cas, les cryptorchidies congénitales sont spontanément résolutive et les testicules se localisent à leur place normale durant les trois premiers mois de vie, et la descente est très rarement observée après un an [2]. Des testicules normalement localisés à la naissance peuvent remonter par la suite hors du scrotum, définissant les cryptorchidies acquises ou testicules ascendants [3]. Enfin, plus rarement, il existe des cryptorchidies dites récurrentes : testicules non descendus à la naissance, puis spontanément descendus, puis ascendants [4]. Les testicules ascendants et les cryptorchidies récurrentes représentent une proportion non négligeable (69% au-delà de 3 ans) des cryptorchidies observées dans les premières années de vie [4].

Une mauvaise localisation durable des testicules expose à des troubles de la fertilité à l'âge adulte et c'est le premier facteur de risque du cancer du testicule. Les cryptorchidies bilatérales correspondent à des pathologies potentiellement plus graves, avec un risque accru d'infertilité et de cancer du testicule à l'âge adulte [5]. Pour prévenir ces conséquences, les cryptorchidies congénitales non spontanément résolutive et les cryptorchidies acquises sont opérées, en réalisant une orchidopexie, intervention qui consiste à remettre en place le testicule dans le scrotum. Cette intervention est surtout efficace pour préserver la production spermatique future, la température plus basse du scrotum par rapport à la température corporelle étant nécessaire à cette fonction [6].

Les cryptorchidies font partie du syndrome de dysgénésie testiculaire (*Testicular Dysgenesis Syndrome* ou TDS) introduit par le Danois Niels Skakkebaek [7]. Ce syndrome correspondrait à un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations (cryptorchidie, hypospadias -malformation de l'orifice urétral-), un risque accru de cancer du testicule et une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte. Le TDS pourrait être favorisé par une exposition précoce aux PE, et des arguments biologiques, expérimentaux et épidémiologiques appuient cette hypothèse [8, 9]. La perturbation de différentes hormones est évoquée : l'insuline-like facteur 3 (INSL3), la testostérone, l'hormone antimüllérienne.

Les indicateurs du TDS (cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule, qualité du sperme) ont été listés parmi les indicateurs-clés de santé reproductive à surveiller sur la base des preuves scientifiques en faveur d'un lien possible avec l'exposition aux PE établi en 2012 [10]. Leurs variations spatiales et temporelles ont été étudiées par Santé publique France à l'échelle

nationale et sont suivis au moyen des bases de données existantes disponibles, dans le cadre de la Stratégie nationale sur les PE et de recommandations OMS [3]. Un premier bilan a récemment été publié, avec une analyse combinée des 4 indicateurs, qui a conclu à une altération progressive de la santé reproductive masculine en France, probablement depuis les années 70 en ce qui concerne la qualité du sperme [11].

L'incidence des cryptorchidies à la naissance¹ est difficile à estimer car les registres de malformations congénitales n'enregistrent pas systématiquement cette pathologie. En effet les modalités d'enregistrement varient et il n'existe pas de méthode standardisée pour établir le diagnostic [6]. Une augmentation de l'incidence des cryptorchidies a été observée en Angleterre entre 1950 et 1980, au Danemark entre 1960 et 2000 et en Corée du Sud entre 2000 et 2005 [8, 12]. Les études réalisées dans d'autres pays sur l'évolution de la fréquence des cryptorchidies donnent des résultats conflictuels [3].

Enfin, des différences géographiques ont été mises en évidence : l'incidence des cryptorchidies en Finlande est nettement inférieure à celle observée au Danemark [13].

En ce qui concerne les facteurs de risque des cryptorchidies idiopathiques, des facteurs génétiques, périnataux, socio-économiques et environnementaux, ainsi que leur intrication sont principalement évoqués. Les populations d'origine caucasienne auraient un risque un peu plus élevé que celles d'origine africaine [14] et des cas d'agrégation familiale sont observés. Toutefois, dans la majorité des cas de cryptorchidies, on ne retrouve pas de caractéristiques génétiques particulières [6]. Les demi-frères maternels ont un taux de concordance de cryptorchidies plus élevé que les demi-frères paternels, et le risque est le même chez des jumeaux monozygotes et dizygotes, ce qui suggère un rôle de l'environnement intra-utérin [15].

La prématurité est associée à un doublement du risque de cryptorchidie à la naissance [16], et la fréquence des cryptorchidies bilatérales à la naissance est plus élevée chez les prématurés (60%) que chez les nouveau-nés à terme (20%). Un faible statut socio-économique du père favorise le risque de cryptorchidies avec triplement du risque chez les travailleurs non qualifiés par rapport aux travailleurs indépendants [17]. Le faible statut socio-économique maternel intervient indirectement car il augmente le risque de prématurité, notamment du fait d'un moins bon suivi médical des femmes concernées durant la grossesse [18].

Le tabagisme et le diabète gestationnel des mères augmentent également le risque de cryptorchidie, de l'ordre de 20%, alors que le surpoids et la prise d'alcool ne paraissent pas contribuer au risque selon une récente méta-analyse [19]. Un tabagisme important (plus de 10 cigarettes /jour) chez les mères pourrait augmenter le risque de cryptorchidies bilatérales [5]. Le tabagisme chez les pères semble aussi augmenter, de façon indépendante des mères, le risque de cryptorchidie chez les fils [3].

En ce qui concerne le rôle des PE, les études *in vitro* ou les expérimentations animales associent le risque de cryptorchidies à l'exposition *in utero* à diverses substances : les médicaments comme l'estradiol benzoate et le 17 beta/17 alpha estradiol (utilisés dans les contraceptifs notamment), le diéthylstilbestrol (DES ou distilbène) (utilisé contre les fausses couches entre 1940 et 1980 chez de nombreuses femmes) [20, 21], et les anti-douleurs comme le paracétamol [22] ; les plastifiants comme les phtalates ; les pesticides comme la vinclozoline et le procymidone ; les substances issues de la combustion comme les dioxines [21,23]. Dans la faune sauvage (lapins), des cryptorchidies ont été associées à l'exposition au DDT [21]. Par

¹ Le terme de prévalence est utilisé pour les cryptorchidies congénitales plutôt que l'incidence à la naissance, car les enregistrements ne prennent en compte que les malformations des enfants nés vivants. La prévalence des cryptorchidies congénitales varierait de 1% à 8% [14]. Elle serait de 2 à 4% chez les nouveau-nés à terme, et beaucoup plus fréquente chez les prématurés [9].

ailleurs, certains métaux et métalloïdes ont une toxicité testiculaire en inhibant les fonctions hormonales masculines, ce qui pourrait perturber la descente des testicules fœtaux dans le scrotum et augmenter le risque de cryptorchidie [23].

Chez l'homme, les études de cohorte ont mis en évidence le rôle possible du diéthylstilbestrol [24, 25], et de la prise d'antidouleurs (paracétamol, aspirine, AINS) durant la grossesse [26]. Une étude cas/témoin française argumente une association entre le risque de cryptorchidie à la naissance et l'exposition fœtale aux polychlorobiphényles (PCBs), au DDE (métabolite du DDT) [27]. Plusieurs études ont étudié le rôle de l'exposition professionnelle des parents ou environnementale aux pesticides sur le risque de cryptorchidies avec des résultats variables selon la méthode employée. Sur 18 études revues par Virtanen *et col.*, 11 études vont dans le sens d'une association positive (dont 7 concluent à une association statistiquement significative), 4 dans le sens d'une absence d'association et 3 ont des résultats non conclusifs [21].

Enfin, l'exposition aux rayonnements ionisants, qui favorise les troubles du développement de tout type [28], est également à évoquer parmi les facteurs de risque possibles. En effet une publication récente a mis en évidence une augmentation des cryptorchidies opérées au Japon dans les suites de l'accident de Fukushima [29].

2. MÉTHODES

2.1 Indicateur utilisé et population d'étude

Nous avons utilisé un indicateur, précédemment construit par Sante publique France [30, 31] en concertation avec des cliniciens reflétant les nouveaux cas de cryptorchidies opérées chez les garçons de 0 à 6 ans (Annexe 1 qui précise les codes retenus pour l'identification des cas dans la base du PMSI). Cet indicateur a été construit à partir des données hospitalières du PMSI-MCO mises à disposition par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Ces données couvrent l'ensemble du territoire (métropolitain et ultra-marin) avec une exhaustivité estimée à partir de 2002 à 97,3% [32]. En sélectionnant des patients de moins de 7 ans, les données incluent aussi bien les cryptorchidies présentes à la naissance et non spontanément résolutives que les cryptorchidies acquises. Nous avons inclus les cas opérés de cryptorchidie unilatérales et bilatérales, que nous avons analysés séparément.

Les cas ont été localisés par le code géographique PMSI qui correspond le plus souvent au code postal de résidence des patients² au moment du séjour hospitalier. Les codes postaux correspondent à 5 646 unités géographiques de France métropolitaine, qui peuvent correspondre à une ou plusieurs communes.

Les données de population pour l'année 1999 et par année depuis 2006, par âge et par commune ont été fournies par l'Insee. Pour les années intercensitaires de 2002 à 2005 la population a été estimée par interpolation linéaire en utilisant les données de 1999 et 2006. À titre indicatif, à l'échelle du code postal, en 2009, la population des garçons de moins de sept ans varie de 19 à 16594 (médiane : 263).

2.2 Analyses statistiques

Les données ont été analysées de façon descriptive pour tous types de cryptorchidies, et pour le sous-groupe de cryptorchidies bilatérales, et selon l'âge.

Nous avons ensuite réalisé :

- une modélisation spatio-temporelle à l'échelle départementale couvrant la France entière ;
- une modélisation spatiale à l'échelle du code postal couvrant la France métropolitaine ;
- une détection d'agrégats spatiaux (clusters), à l'échelle du code postal en France métropolitaine.

À l'échelle du département, le modèle spatio-temporel développé par Knorr-Held [33], une extension du modèle spatial de Besag, York and Mollie (BYM) [34], était utilisé. Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique, qui décompose le risque de maladie en une composante spatiale, une composante temporelle et une interaction spatio-temporelle. Plusieurs stratégies de modélisation ont été considérées selon le choix d'une tendance temporelle paramétrique [35] ou non paramétrique [36] et la définition des interactions spatio-temporelles, qui expliquent les différences de tendance temporelle pour différentes unités géographiques. Le modèle BYM a été utilisé pour modéliser la composante spatiale. Les départements partageant une frontière étaient considérés voisins.

Le nombre de cas de cryptorchidies a été modélisé par une distribution de Poisson. La population des garçons de moins de 7 ans par âge, année et département a été incluse dans

² Le code géographique du PMSI est constitué du code postal le plus souvent. Dans certains cas, cette affectation n'est pas possible soit parce qu'il y a ambiguïté, soit parce que la taille de la commune n'est pas suffisante au regard des contraintes d'anonymat des données nécessaire au respect du secret médical.

le modèle en tant que « offset » (paramètre de référence pour la population). L'approche « *Integrated Nested Laplace Approximation* » (INLA) a été utilisée pour calculer les distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt. Nous avons sélectionné le modèle final à partir du critère d'information de déviance DIC (Deviance Information Criteria).

À l'échelle du code postal, le modèle de Besag, York et Mollié a été utilisé pour décrire la distribution spatiale du risque de cryptorchidies. Le modèle proposé par Leroux *et al.* [37] ainsi que le modèle BYM2 proposé par Riebler *et al.* [38] ont été aussi estimés pour comparaison.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R et des packages INLA et CARBayes.

En ce qui concerne la détection des agrégats spatiaux, nous avons utilisé la méthode développée par Kulldorff [39] et la méthode développée par Tango et Takahashi [40] pour détecter la présence d'excès de cas de cryptorchidies localisés dans l'espace. Les logiciels SaTScan [41] et FlexScan [42] ont été employés. Nous avons considéré une loi de Poisson. Avec SaTScan, le rayon maximal pour la détection d'un cluster a été fixé à 15 km. Avec FlexScan, le nombre maximal d'unités géographiques (codes postaux) pour la détection d'un cluster a été porté à 15. Enfin, nous avons réalisé la détection de clusters dans le sous-groupe des cryptorchidies bilatérales, de la même façon.

2.3 Analyse descriptive des clusters

Le cluster principal a été décrit en détail : cartographie des communes incluses, caractéristiques démographiques et économiques. Les clusters secondaires, classés par ordre, ont été documentés en fonction des effectifs observés et des risques relatifs. Nous avons identifié les communes incluses, la commune la plus peuplée de chaque cluster, et calculé la superficie de chaque cluster.

2.4 Cartographie

L'ensemble des résultats ont été cartographiés à l'aide des logiciels R ou ArcGIS.

2.5 Aspects éthiques et réglementaires

La réalisation de cette étude a nécessité la mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel sous la responsabilité de Santé publique France et fondé sur la réalisation d'une mission d'intérêt public.

Le traitement portait sur des données pseudonymisées issues de la base PMSI de l'ATIH. Elles ont été extraites par Santé publique France, en 2015, dans le cadre d'une autorisation délivrée à Santé publique France par la Cnil (n° de demande : 902167).

Ces extractions sont hébergées dans un système d'information se conformant aux règles posées par le référentiel de sécurité du SNDS.

3. PRINCIPAUX RÉSULTATS

3.1 Analyse descriptive des données

Au total, sur la période 2002-2014, 91 400 cas de cryptorchidies opérés entre 0 à 6 ans d'âge ont été identifiés au niveau de la France entière (89 382 en France Métropolitaine). Les cas de cryptorchidie bilatérale (9 799 cas) représentent 10,7% de l'ensemble des cas en France entière et 11% en France Métropolitaine (9 703 cas).

En France entière, le nombre de cas (tous types) par année d'âge montre que le plus grand nombre de cas sont opérés à 2 ans et à 1 an, la population par année d'âge variant peu. Plus de la moitié des cas sont opérés avant 3 ans (51,4%). Les cas opérés avant 2 ans représentent 28% des cas et 61% des cas opérés sont dans la tranche d'âge 1-3 ans (Tableau 1).

Le nombre de cas (cryptorchidies opérées - tous types) observés par année passe de 5 913 en 2002 à 8 114 en 2014 (+37%), alors que la population varie peu (+0,4%). L'incidence observée est égale à 2,14 pour 1 000 en 2002 et à 2,81 pour 1 000 en 2014.

L'évolution de l'incidence nationale (Figure 1) montre une augmentation estimée de 37,1% sur la période étudiée (IC 95% : 31,5% ; 42,9%).

L'évolution de l'incidence selon les tranches d'âge montre une augmentation plus importante dans la tranche d'âge 0-2ans, avec une augmentation de 57% (49,9% ; 64,8%) sur la période, alors que pour les 3-6 ans, elle est de 19,5% (12,7% ; 26,7%).

On observe une augmentation particulièrement importante de l'incidence des cryptorchidies bilatérales, de 60% (42,1% ; 80,2%) entre le début et la fin de la période, comparée à l'augmentation d'incidence des cryptorchidies unilatérales opérées, qui est de 34,6% (29,2%, 40,2%) sur la période.

3.2 Modèle spatio-temporel à l'échelle du département en France entière

En France Métropolitaine, on observe (Figure 2 A et B) une hétérogénéité spatiale avec des zones de risque plus marquées dans les trois départements de Bretagne, en Auvergne (Allier et Puy-de-Dôme), en Franche-Comté (Haute-Saône et Doubs), en Champagne-Ardenne (Aube), dans le Pas-de-Calais, dans la Sarthe et en Eure-et-Loir, dans le Gard et l'Hérault et en Corse du Nord. Le risque le plus élevé est observé dans les départements du nord de l'Auvergne et de la Franche-Comté. Dans les régions ultra-marines, les risques sont faibles, de même qu'en région Île-de France.

Dans la Figure 3, on note une augmentation des risques de cryptorchidie opérée dans presque tous les départements. La Figure 4 présente la tendance temporelle estimée des risques par département métropolitain avec leurs niveaux respectifs, par rapport à la tendance nationale.

On remarque qu'ils sont à la fois particulièrement élevés sur la période et rapidement croissants dans les départements de l'Allier, du Puy-de-Dôme et la Haute-Saône, et rapidement croissants jusqu'à des niveaux élevés pour le Cantal, le Jura et le Doubs.

La figure 5 présente les mêmes résultats en faisant ressortir les régions ultramarines. On observe aussi une évolution croissante dans les régions ultramarines, dont le niveau est nettement plus faible qu'en métropole, le taux d'incidence le plus bas étant en Guyane.

3.3 Résultats spatiaux à l'échelle du code postal en France métropolitaine

On observe une dizaine de zones avec un excès de risque dans les mêmes départements que précédemment mais selon des contours plus détaillés et de surface nettement moins étendue (Figure 6). Concernant les variations spatiales des cryptorchidies bilatérales obtenues avec les mêmes modèles que précédemment (données non présentées), on observe un risque toujours très faible dans toute la région Sud-Ouest. On constate que les zones avec un risque de cryptorchidies bilatérales plus élevé (risque relatif supérieur à 2) sont plus précises dans l'analyse par code postal que par département : dans un triangle autour de Montpellier, autour de Nantes et dans les Alpes du Nord. En revanche, la zone de risque élevé observée dans l'analyse par département en Auvergne s'estompe considérablement.

3.4 Détection de clusters à l'échelle du code postal en France métropolitaine

Clusters de cryptorchidies tous types

La détection via SaTScan identifie 24 clusters ($p < 0,0001$) de cryptorchidies opérées sur la période d'étude (Tableau 3 et Figure 7). Ils sont classés de la manière suivante : le premier cluster est celui dont la probabilité de survenir par hasard est la plus faible, les autres clusters (clusters secondaires) étant classés selon la statistique de test utilisée (*likelihood ratio test statistic*).

L'effectif du nombre de cas inclus dans l'ensemble des 24 clusters est de 9 024 (9,8% de l'ensemble des cas identifiés en France). Ces clusters correspondent à un excès de 3 315 cas cumulés sur la période d'étude (somme des différences entre le nombre de cas attendu et observé).

Le cluster principal (N°1) est situé dans la zone de Lens, au cœur du bassin minier du Nord-Pas-de-Calais. Sa surface est de 695km² et ses contours (Figure 8) incluent 41 codes postaux, ce qui représente 101 communes. Il comprend 1 244 cas observés avec un excès de 453 cas pendant la période d'étude (excès de risque 58% par rapport à l'attendu). Il représente à lui seul 13,8% des cas inclus dans l'ensemble des clusters détectés, et 1,3% des cas comptabilisés en France.

La détection de clusters via FlexScan fournit des résultats similaires et la plupart des 27 clusters détectés ont des localisations identiques à ceux identifiés via SaTScan (Annexe 2).

Clusters de cryptorchidies bilatérales

Pour les clusters de cryptorchidies bilatérales opérées, l'analyse par SaTScan identifie le même cluster principal et 20 clusters secondaires. Les 21 clusters ($p < 0,0001$) correspondent à un effectif total de 2292 cas (Tableau 4 et Figure 9), soit 23% des cas de cryptorchidies bilatérales opérées en France entière, et à un excès de 1 603 cas cumulés sur la période d'étude. Parmi ces 21 clusters, 12 correspondent à des zones touchées par les clusters « toutes cryptorchidies ». Cependant, 9 nouvelles zones de cluster apparaissent, incluant Grenoble et 5 villes du Sud Est parmi les plus peuplées de la région (Montpellier, Béziers, Nîmes, Alès, Toulon). Deux clusters sont situés dans la périphérie de Nantes (St Herblain et Nord sur Erdre). Enfin, un nouveau cluster situé à 25 km de Saint-Dizier apparaît, incluant Vitry-le-François.

4. DISCUSSION

Cette étude met en lumière deux résultats principaux : l'augmentation nationale de l'incidence des cryptorchidies opérées en France, repérées à partir des données du PMSI, sur la période 2002-2014, en particulier chez les garçons de moins de 2 ans et pour les cas de cryptorchidies bilatérales ; une importante hétérogénéité spatiale avec l'identification d'une vingtaine de clusters dispersés en Métropole.

4.1 Forces et limites de l'étude

Les forces et limites de cette étude sont liées au type de repérage des cas utilisé, qui fait appel aux séjours hospitaliers pour intervention chirurgicale pour cryptorchidie et au codage PMSI. L'indicateur utilisé présente l'avantage de détecter, de façon spécifique, homogène et exhaustive sur l'ensemble du territoire, les cas de cryptorchidie opérés. Mais il manque de sensibilité car seuls les cas opérés sont pris en compte, d'où une sous-estimation du nombre de cas, près de la moitié des cryptorchidies congénitales étant spontanément résolutive au cours de la première année. Les cryptorchidies bilatérales sont sous-estimées car l'indicateur ne repère que celles qui sont opérées bilatéralement d'emblée.

L'indicateur utilisé pour cette analyse est donc directement influencé par le recours aux soins et les pratiques cliniques pour leur prise en charge. Celles-ci ont pu évoluer dans le temps et varier selon les territoires et influencer la répartition temporo spatiale observée dans notre analyse et ainsi contribuer à biaiser la détection de certains clusters.

Ces aspects ont été discutés en détail et avec l'aide d'experts cliniciens. Les tranches d'âge les plus jeunes, de 0 à 3 ans -qui représentent les deux tiers des cas étudiés-, et en particulier celle de 1 à 3 ans correspondent aux recommandations édictées dans la période d'étude par les sociétés savantes françaises [43, 44]. Une analyse dans cette tranche d'âge (Annexe 3), pour laquelle on peut faire l'hypothèse d'une moindre variation des pratiques cliniques dans le temps et l'espace, indique une conservation du motif spatial identifié pour les cas « tous âges », ce qui tend à conforter l'hypothèse que l'augmentation et l'hétérogénéité temporo-spatiale observées reflètent la dynamique de survenue de cette malformation.

4.2 Interprétation des résultats et hypothèses

4.2.1 Évolution temporelle du risque de cryptorchidies

L'augmentation du risque de cryptorchidies opérées en France sur une période récente de treize ans est observée sur l'ensemble du territoire, même si certains départements présentent des augmentations plus marquées. Des facteurs périnataux et comportementaux pourraient contribuer à cette tendance. La prématurité, facteur de risque connu de cryptorchidie, est en augmentation en France comme dans d'autres pays du fait de l'augmentation des taux de grossesses multiples, de l'âge moyen des femmes lors des grossesses et de la prématurité induite par les déclenchements d'accouchement [45]. Selon les enquêtes périnatales réalisées jusqu'en 2010, le taux de prématurité en France est en hausse depuis 1995. Il est passé de 5,9% en 1995 à 6,8% en 1998, 7,2% en 2003 et 7,4% en 2010 [9]. Il semble donc avoir augmenté plus rapidement durant la période précédant l'étude que durant celle-ci. En revanche la proportion d'enfants de petit poids et hypotrophiques, autres facteurs de risque de cryptorchidie, baisse depuis 2003. Selon les mêmes sources, un autre facteur favorisant les cryptorchidies, le taux de tabagisme chez les femmes enceintes, est en diminution depuis 1998. Ces éléments n'excluent pas une contribution des facteurs périnataux et comportementaux, mais ils ne semblent pas pouvoir expliquer majoritairement la tendance observée durant la période d'étude.

Selon les données de la littérature, l'augmentation du risque de cryptorchidie est compatible avec des changements environnementaux, en particulier l'exposition accrue et ubiquitaire aux PE depuis les années 50, impliquant un nombre croissant de substances chimiques. Celles-ci incluent notamment certains pesticides, les phtalates [46], et les éthers diphényles polybromés [47], qui sont suspectés d'être associés au risque de cryptorchidie.

4.2.2 Hypothèses soulevées à partir de l'analyse descriptive des clusters identifiés

Les résultats obtenus peuvent refléter la distribution spatiale de facteurs de risques individuels et environnementaux de cryptorchidie, ainsi que leur intrication. Les données et méthodes utilisées dans cette étude permettent de suggérer des facteurs de risque qui seraient géographiquement déterminés tels que des sources de pollution par des produits pouvant favoriser la survenue de cryptorchidies. Nous discutons ci-dessous plusieurs hypothèses sur la base des résultats des analyses d'évolution temporo-spatiale et de la localisation géographique des clusters identifiés. Ces hypothèses, à ce stade ne peuvent prétendre être exhaustives.

Des facteurs génétiques pourraient contribuer à certains clusters s'ils étaient distribués de manière hétérogène sur le territoire, élément sur lequel nous ne disposons d'aucun d'argument. Le risque de cryptorchidie congénitale est fortement corrélé à la prématurité et au faible niveau socio-économique qui influe fortement sur la prématurité. Ces facteurs pourraient jouer un rôle dans la survenue des clusters, car on remarque que, si l'on s'en tient à la ville la plus peuplée, les clusters sont souvent situés dans des zones socialement défavorisées et/ou qui ont connu un déclin industriel.

On remarque aussi que bon nombre des clusters identifiés sont localisés dans des communes où des zones qui ont souvent une longue histoire industrielle (mines, métallurgie, industrie...). Afin de documenter ce constat, nous avons utilisé les résultats d'un travail de recensement des bassins industriels les plus importants en France en cours à Santé publique France [48], afin de savoir si les clusters de cryptorchidies identifiés étaient, au moins pour certains, situés à proximité de ces bassins³.

Au total, 45 bassins industriels ou sites industriels d'importance ont été identifiés selon cette méthode en France métropolitaine. Six d'entre eux sont inclus ou en intersection avec des zones de cluster, notamment le cluster principal (Annexe 4).

L'analyse descriptive du cluster principal et des communes les plus peuplées de chaque cluster secondaire, permet de distinguer trois typologies principales :

- La majorité des clusters (13/24), dont les six premiers, incluent une ou plusieurs villes moyennement peuplées, de quelques dizaines de milliers d'habitants. Ces villes ont souvent une histoire industrielle, en particulier dans le domaine de l'extraction minière (clusters N° 1,5,6,7,13,24), les fonderies et la métallurgie (N° 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 20, 24), l'industrie mécanique et/ou automobile (N° 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 23, 24). Elles sont souvent confrontées à un déclin industriel.

³ Ces bassins ont été identifiés selon les trois méthodes suivantes :

1) Identification à partir d'un système d'information géographique (SIG) reposant sur la sélection des industries classées Seveso (seuils haut et bas), et des industries à risque chronique définies selon la directive européenne *Industrial Emissions Directive* (IED) 2010/75/UE. Cet algorithme devant prendre en compte la densité de ces industries afin d'identifier visuellement, sur une cartographie, des zones où sont concentrés les deux types d'industries ;

2) Identification à partir des évaluations quantitatives de risque sanitaire de zone (EQRS de zone) réalisées ou mentionnées dans les PRSE. En effet, dans le cadre du PNSE2, l'identification des « points noirs environnementaux » est suivie de la réalisation d'une EQRS de zone ;

3) Une recherche des grands sites industriels a également été réalisée via la littérature grise.

- Quelques clusters incluent des villes plus importantes de plus de 100 000 habitants (N° 7, 8, 12, 14, 22). Quatre de ces villes sont aussi connues pour leur ancienne et actuelle activité industrielle dans les mêmes domaines de précédemment.
- Enfin, trois clusters (N° 10, 18 et 21) sont situés dans des zones où la ville la plus importante est nettement moins peuplée, la plus peuplée d'entre elles ne dépassant pas 8 300 habitants. Ces clusters semblent avoir une typologie différente et peut-être spécifique pour chacun. Le cluster N° 21 est situé dans des zones ayant des activités minières et métallurgiques marquées

Trois clusters (N° 14, 16, 19) ne rentrent pas clairement dans ces typologies, selon la ville la plus peuplée, et affichent des activités économiques plus diversifiées.

Les activités économiques identifiées dans les clusters sont principalement les suivantes : extraction minière (au total 8/24 clusters), métallurgie (17/24 clusters) et mécanique et/ou automobile (16/24 clusters), à l'image de la typologie du cluster principal. Les contours de ce cluster incluent les deux anciens sites de production métallurgique de la société Metaleurop Nord, fermée en 2003, et les communes concernées par la pollution importante qui en a résulté durant plus d'un siècle. Cette société était le premier employeur local. Il inclut également un autre site métallurgique toujours en activité. Les contours du cluster incluent également l'important bassin industriel actuel de Lens et une partie de celui de Douai.

Les activités industrielles identifiées sont susceptibles d'induire des nuisances et d'émettre des polluants qui isolément ou combinés ont pu représenter une exposition à risque commune au sein de ces clusters. Une pollution environnementale persistante notamment aux métaux, ainsi que des expositions professionnelles ont pu jouer un rôle. Certains de ces métaux, comme le plomb, le cadmium et le mercure ont des effets connus sur la reproduction [23, 49, 50]. En ce qui concerne les activités métallurgiques et mécaniques, elles sont par ailleurs des sources potentielles d'exposition aux dioxines et PCBs, substances également persistantes dans l'environnement, et sont considérées comme PE de la reproduction [51].

L'analyse des clusters de cryptorchidies bilatérales indique une tendance similaire en terme de localisation à celle des clusters de cryptorchidies tous types opérées. Certains des clusters de cryptorchidies bilatérales opérées correspondent à des zones plutôt agricoles (vignes, arboriculture) situés dans le sud-est de la France, ce qui peut évoquer une hypothèse d'exposition aux pesticides. Cette typologie, qui n'est pas celle du cluster principal, n'apparaît qu'au second plan dans l'ensemble des clusters de cryptorchidies bilatérales, et de façon très localisée.

5. CONCLUSION

Cette étude a permis d'analyser au niveau national un échantillon important de cryptorchidies, en utilisant un indicateur construit à partir des données de prise en charge hospitalière de cette malformation. Elle indique que l'incidence des cryptorchidies opérées chez les garçons de moins de 7 ans a augmenté de 37% entre 2002 et 2014, avec une augmentation du risque durant cette période dans presque tous les départements. De plus, il existe une forte hétérogénéité spatiale du risque de cryptorchidies à une échelle fine (codes postaux).

La mise en évidence de plus d'une vingtaine de clusters sur le territoire métropolitain suggère l'existence de facteurs de risques incluant des expositions environnementales mais on ne peut exclure un rôle lié aux pratiques médicales. Une première analyse de l'environnement général des clusters indique la présence fréquente actuelle ou passée d'activités industrielles avec des expositions possibles aux métaux, dioxines et PCB environnementaux, substance présentant à différents degrés des propriétés de PE. Les conditions sociales défavorables des populations concernées par les clusters ont pu aussi jouer un rôle via l'augmentation de la prématurité qu'elles favorisent.

Les hypothèses soulevées restent à approfondir et à confirmer. L'analyse présentée dans ce rapport porte sur la période 2002-2014. Une analyse complémentaire pour la période 2005-2019 est programmée avec la même méthodologie. Elle permettra de documenter, notamment si les clusters restent stables dans le temps et l'espace. Des travaux analytiques de nature écologique permettant d'évaluer la fréquence des cryptorchidies opérées selon la présence d'activité industrielle actuelle et passée et le niveau de défaveur sociale permettront de tester les hypothèses environnementales et sociales soulevées au vu des résultats de l'analyse descriptive. Une même approche sera réalisée pour l'exposition aux pesticides (exposition aux cultures de divers types).

6. TABLEAUX ET FIGURES

I TABLEAU 1 I

Cas observés de cryptorchidies opérées par année d'âge et population à risque, France entière, 2002-2014. Source PMSI

| Âge | Nombre de cas observés de cryptorchidies opérées | % de cas par année d'âge | Population (2008) par année d'âge |
|-------|--|--------------------------|-----------------------------------|
| 0 | 5 031 | 5,5 | 405 878 |
| 1 | 20 579 | 22,5 | 408 197 |
| 2 | 21 388 | 23,4 | 407 492 |
| 3 | 13 776 | 15,1 | 403 306 |
| 4 | 10 704 | 11,7 | 402 847 |
| 5 | 9 918 | 10,9 | 405 543 |
| 6 | 10 004 | 10,9 | 411 569 |
| Total | 91 400 | 100% | 2 844 835 |

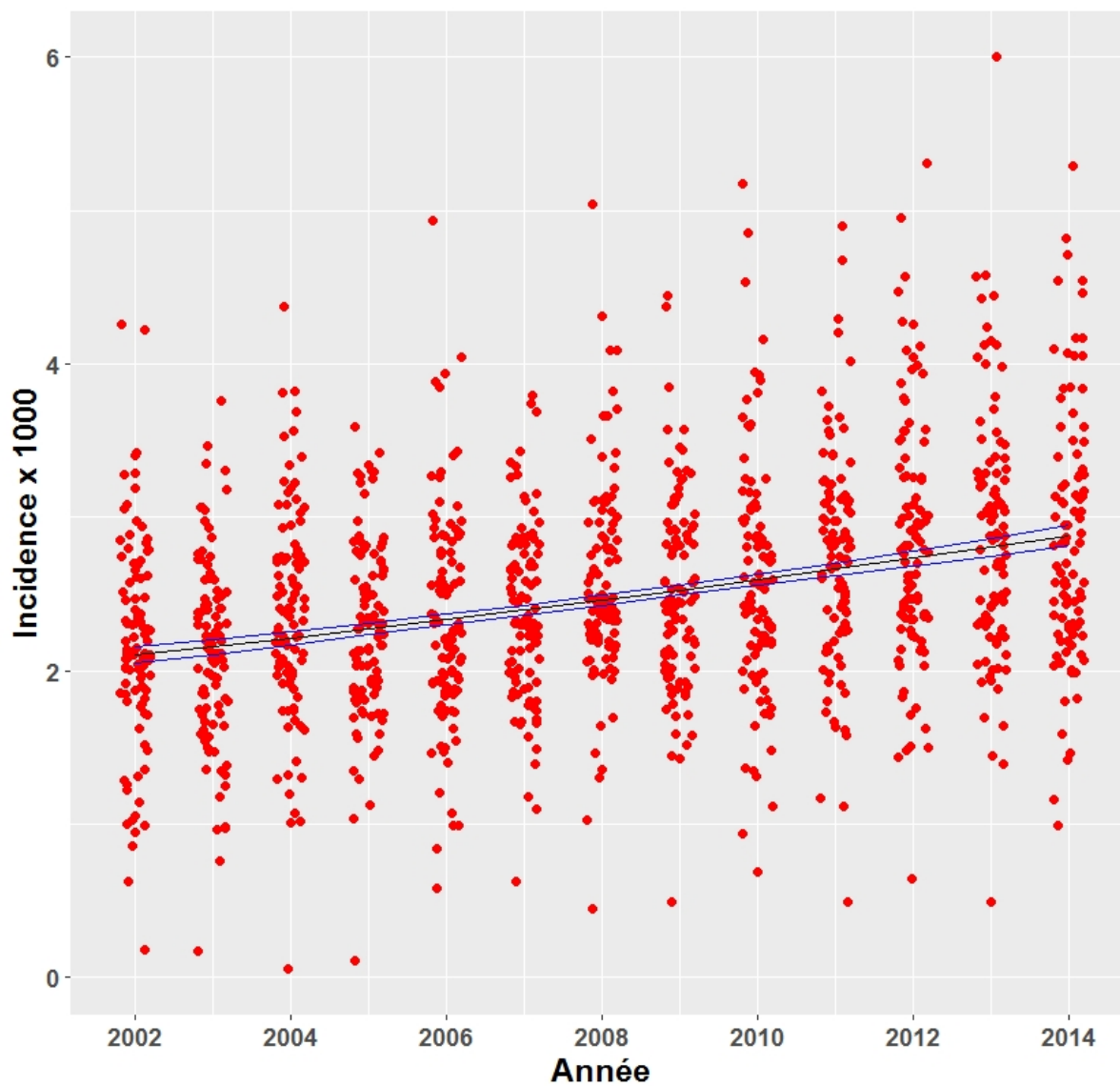
I TABLEAU 2 I

Cas observés de cryptorchidies opérées par année et population à risque, France entière, 2002-2014. Source PMSI

| Année | Nombre de cas de cryptorchidies opérées | Population des enfants de moins de 7 ans par année |
|-------|---|--|
| 2002 | 5 913 | 2 761 546 |
| 2003 | 5 762 | 2 779 912 |
| 2004 | 6 486 | 2 796 853 |
| 2005 | 6 332 | 2 813 120 |
| 2006 | 6 426 | 2 831 425 |
| 2007 | 6 710 | 2 841 883 |
| 2008 | 7 129 | 2 844 835 |
| 2009 | 7 180 | 2 854 170 |
| 2010 | 7 310 | 2 869 203 |
| 2011 | 7 776 | 2 883 606 |
| 2012 | 8 057 | 2 890 605 |
| 2013 | 8 205 | 2 888 223 |
| 2014 | 8 114 | 2 883 209 |
| Total | 91 400 | 36 938 586 |

I FIGURE 1 I

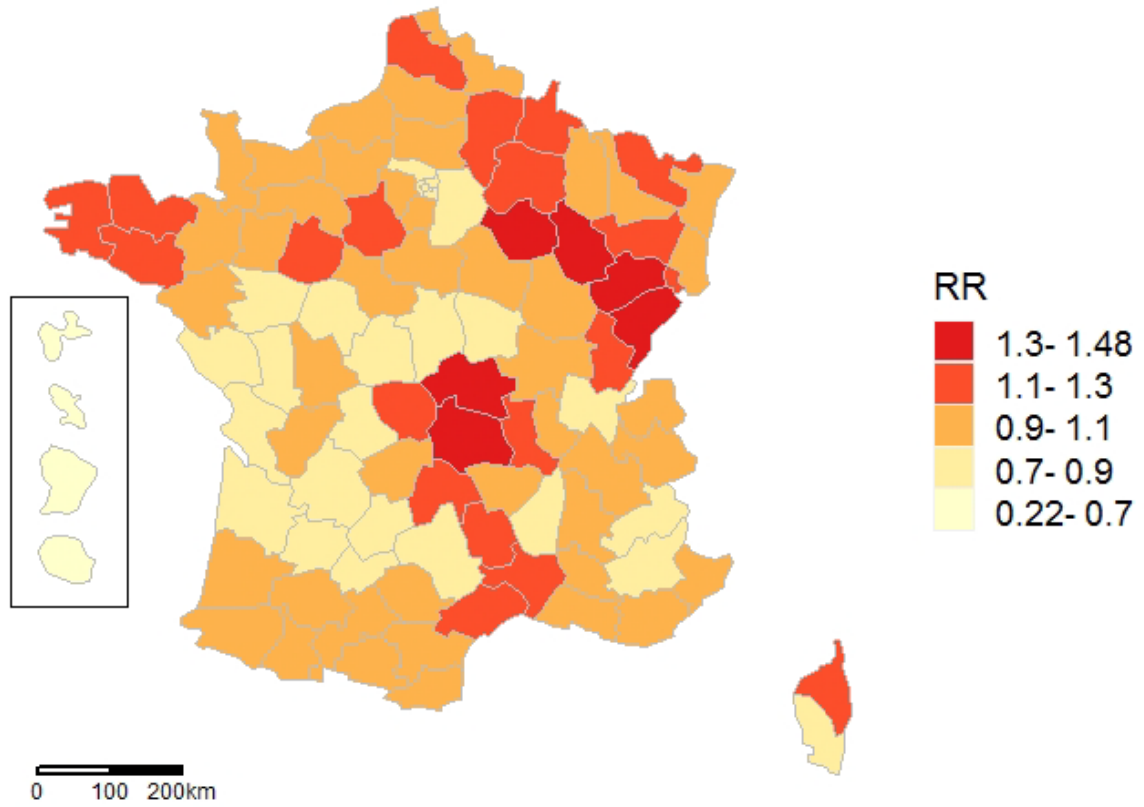
Évolution de l'incidence (x1000) départementale des cryptorchidies opérées par année. France entière, 2004-2014. Source PMSI



Chaque point rouge représente l'incidence annuelle dans un département. Les lignes bleues indiquent la tendance temporelle estimée par le modèle linéaire et son intervalle de confiance à 95%.

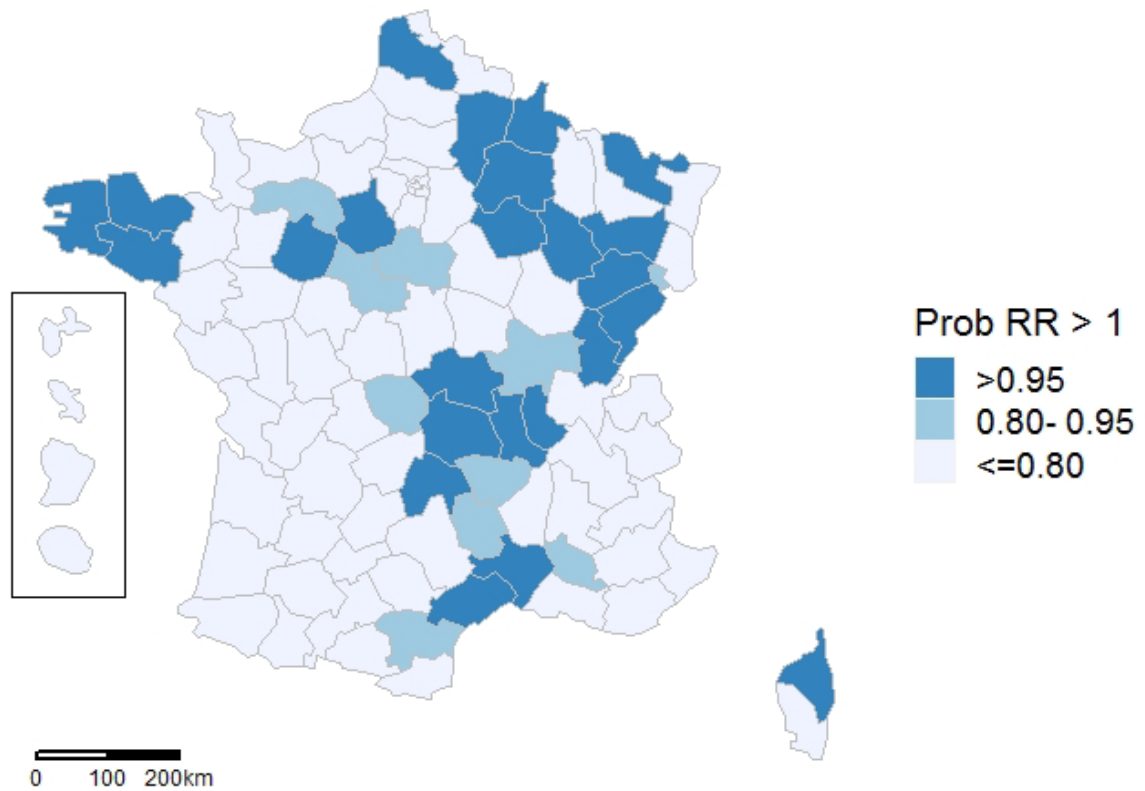
I FIGURE 2A I

Risques relatifs (RR) de cryptorchidie estimés par département, France entière, 2002 - 2014. Source PMSI



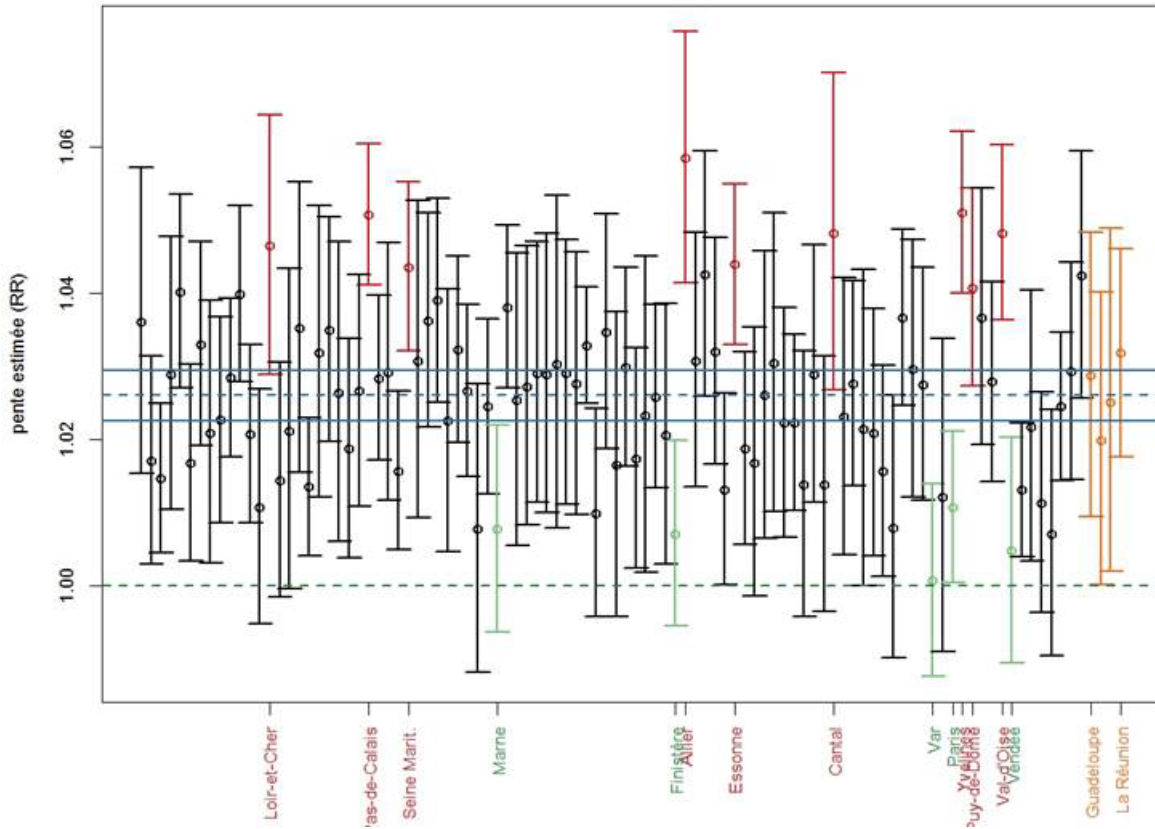
I FIGURE 2B I

Probabilité que les risques relatifs départementaux de cryptorchidies opérées avant 7 ans soient supérieurs à 1. France entière, 2002 - 2014. Source : PMSI



I FIGURE 3 I

Valeur de la pente de la progression annuelle du risque de cryptorchidies opérées tous types avant 7 ans par département, France entière, 2002-2014. Source PMSI



En bleu la tendance nationale avec l'intervalle de crédibilité.

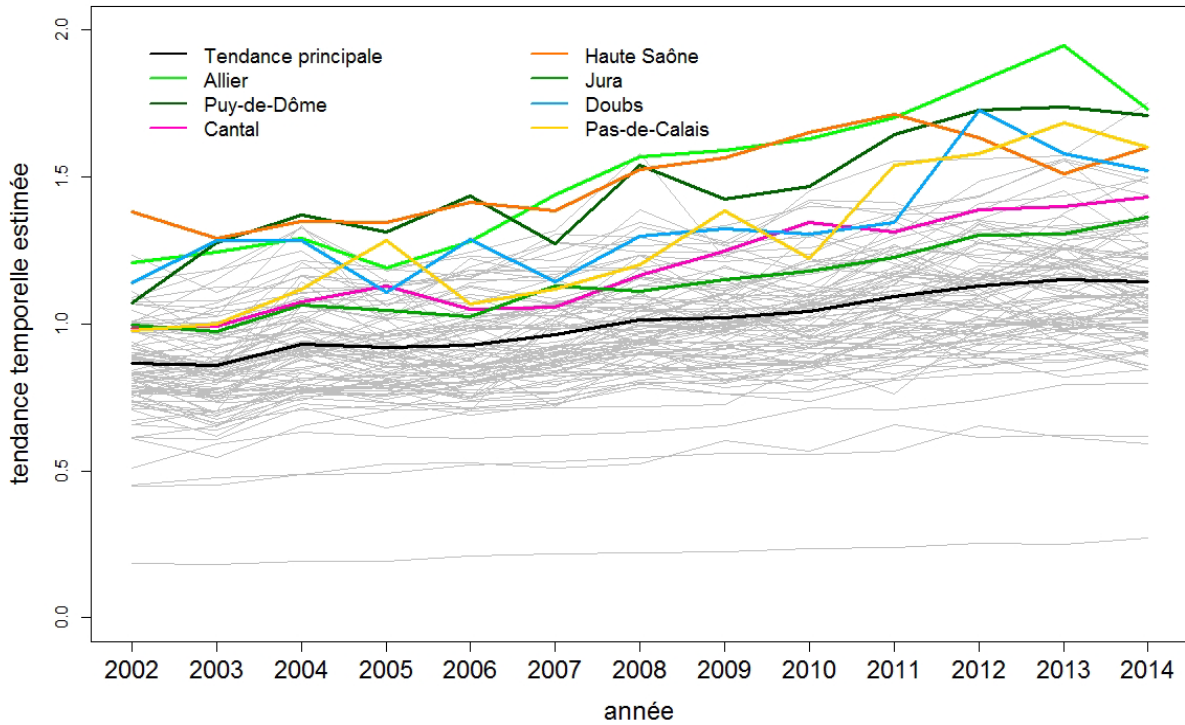
En vert pointillés la pente de valeur zéro (RR=1).

En orange les pentes estimées pour les régions ultra-marines (Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion).

En rouge, les pentes des départements affichant les tendances les plus élevées et en vert les plus basses.

I FIGURE 4 I

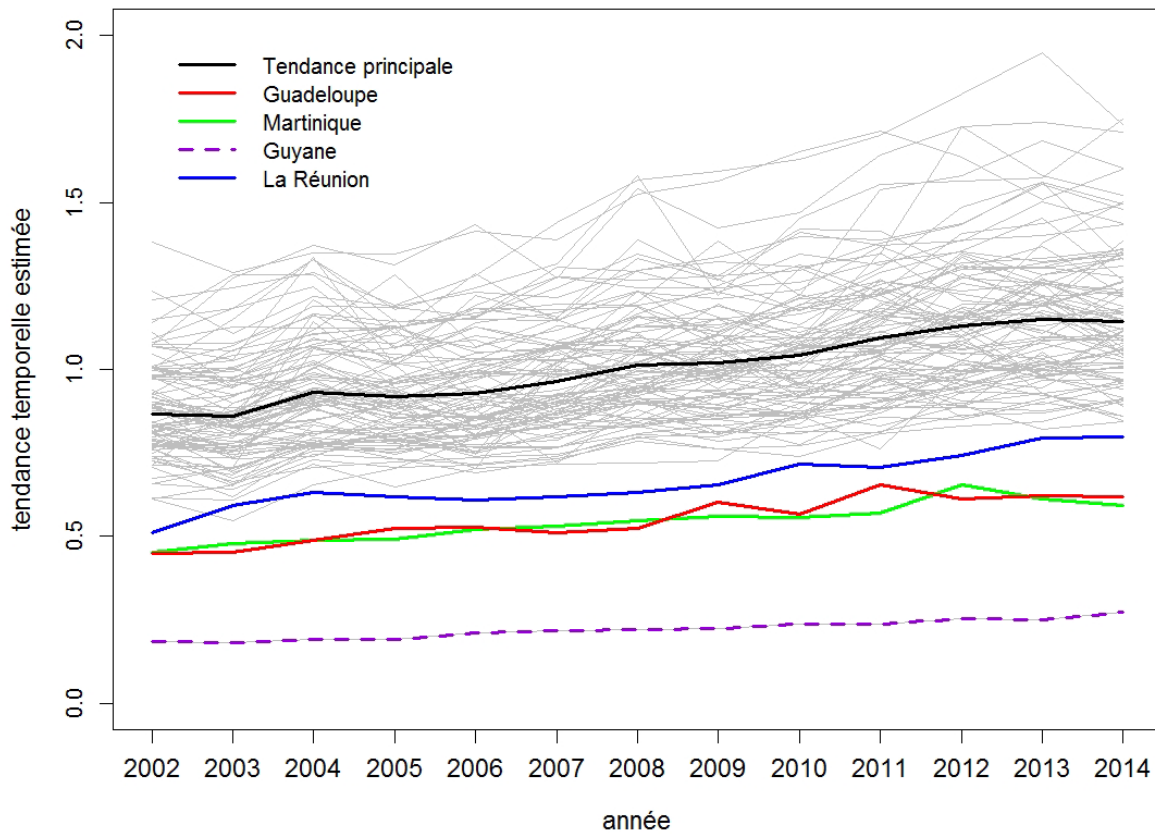
Tendances temporelles des risques de cryptorchidies opérées avant 7 ans tous types par département par rapport à la courbe de la tendance nationale, France entière, 2002-2014. Source PMSI.



Les courbes en couleur identifient certains départements métropolitains

I FIGURE 5 I

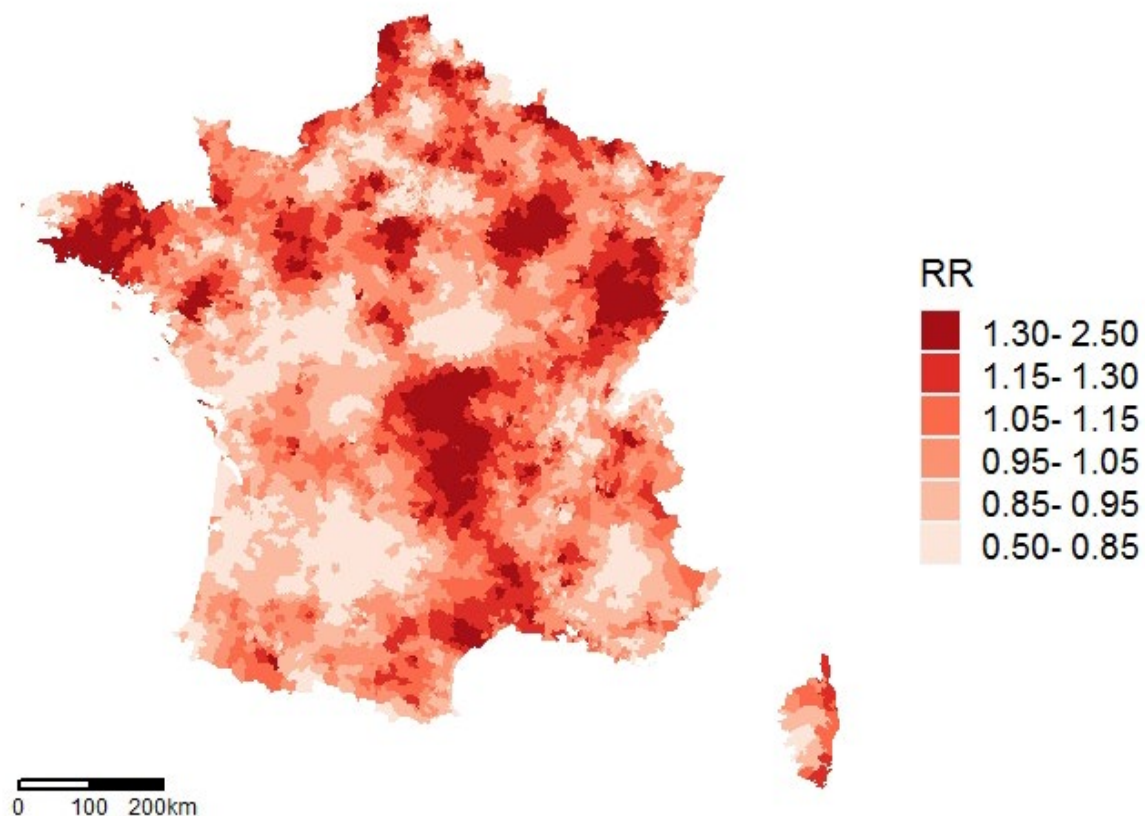
Tendances temporelles des risques de cryptorchidies opérées avant 7 ans tous types par département par rapport à la courbe de la tendance nationale, France entière, 2004-2014. Source PMSI.



Les courbes en couleur identifient les départements ultra-marins.

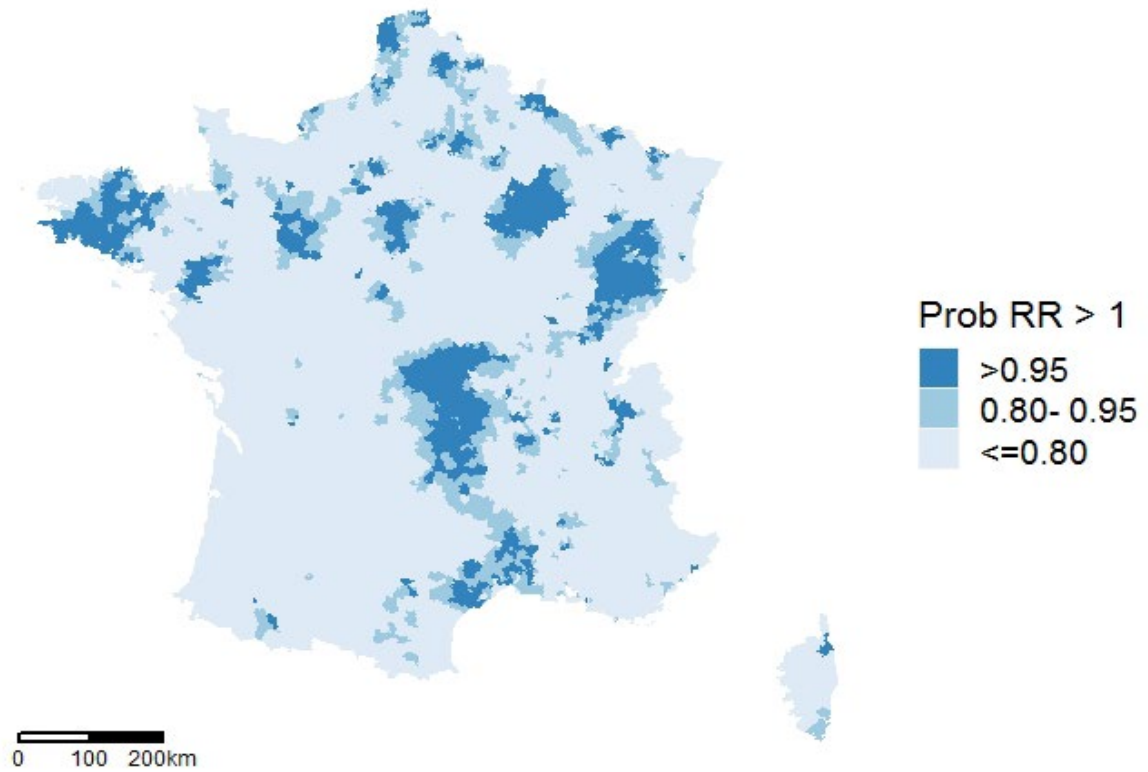
I FIGURE 6A I

Risques relatifs (RR) de cryptorchidies opérées avant 7 ans, tous types et tous âges, estimés à échelle du code postal, modèle BYM, France métropolitaine, 2002-2014. Source PMSI



I FIGURE 6B I

Probabilité que les risques relatifs (RR) estimés à l'échelle du code postal soient supérieurs à 1 pour les cryptorchidies opérées tous types et tous âges, France métropolitaine, 2002-2014. Source PMSI



I TABLEAU N°3 I

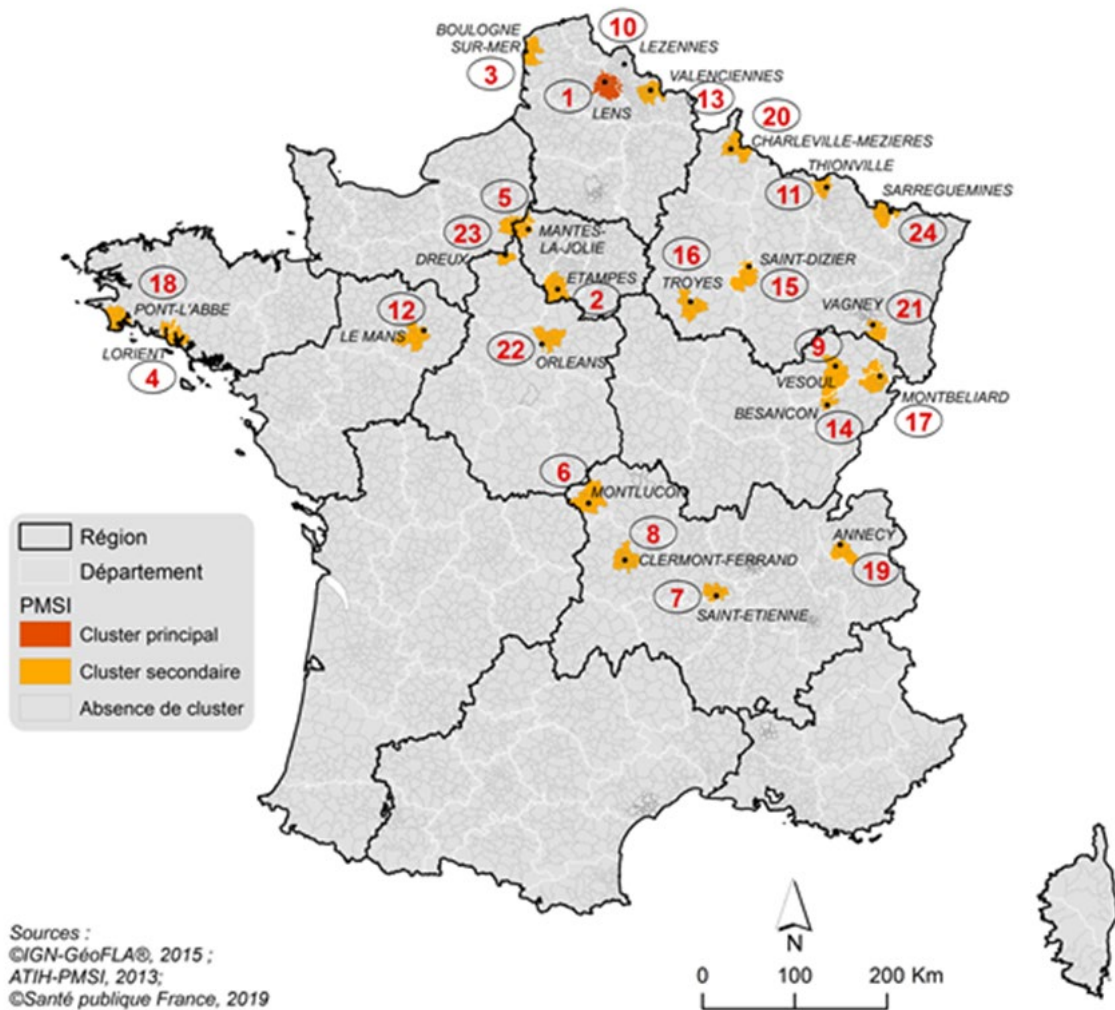
Liste ordonnée des clusters de cryptorchidies opérées avant 7 ans tous types détectés en France Métropolitaine, période 2002-2014. Nombre de cas observés, excès de cas par rapport au nombre de cas attendus, risque relatif, localisation et superficie. France entière, 2002-2014. Source PMSI

| N° du cluster | Nombre de cas | Excès de cas | RR | Ville la plus peuplée du cluster (N hab 2013) | Superficie du cluster (km ²) |
|---------------|---------------|--------------|------|---|--|
| 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 (21 500) et Forbach (21 500) | 510 |
| Total | 9024 | 3315 | | | 13395 |

I FIGURE 7 I

Localisation des 24 clusters de cryptorchidies opérées tous types, avec la ville la plus peuplée de chaque cluster, France métropolitaine, 2002-2014. Source PMSI

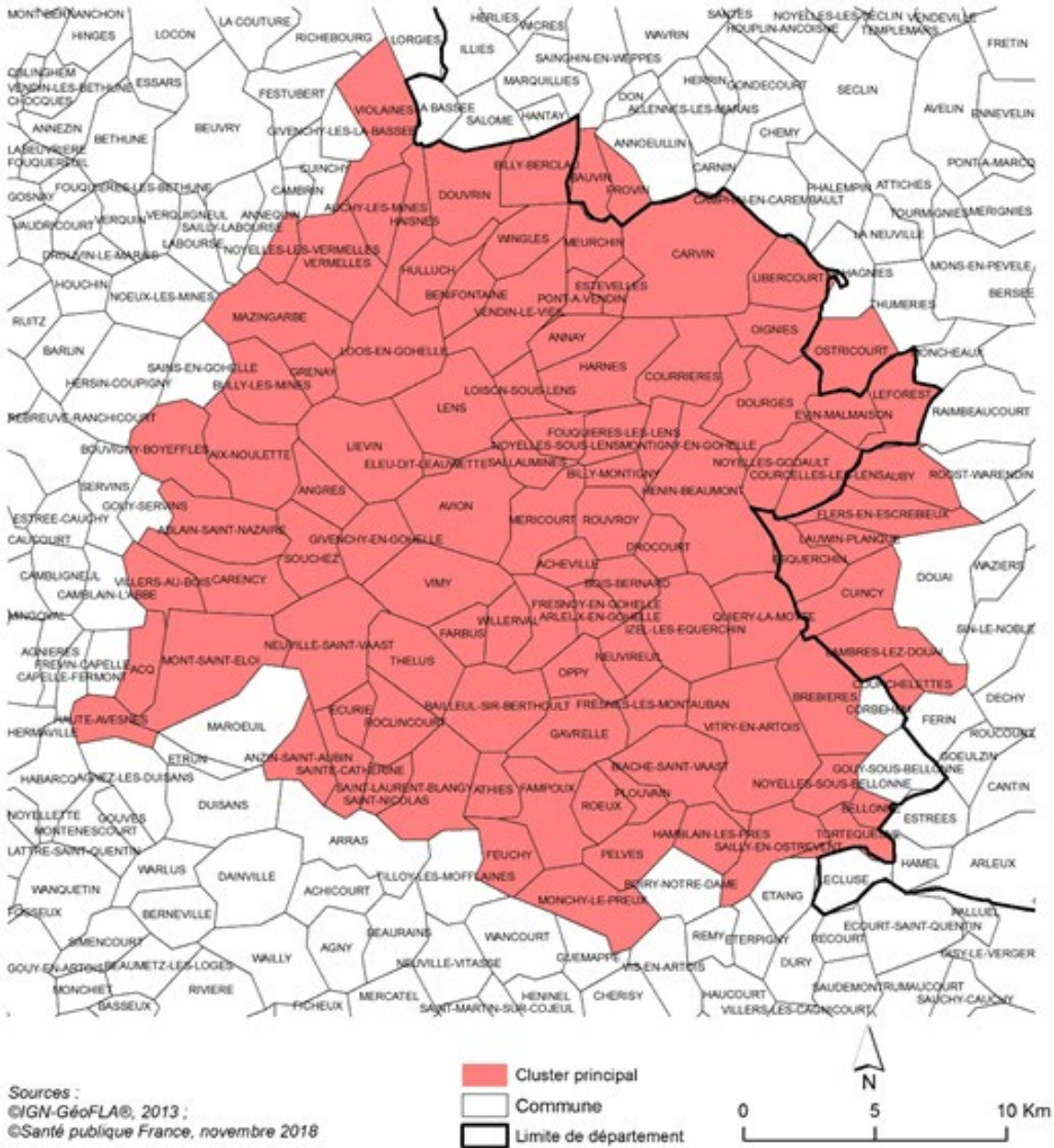
Clusters de cryptorchidies par zonage PMSI France métropolitaine, période 2002 - 2014



I FIGURE 8 I

Carte du cluster principal de cryptorchidies opérées tous types

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



I TABLEAU 4 I

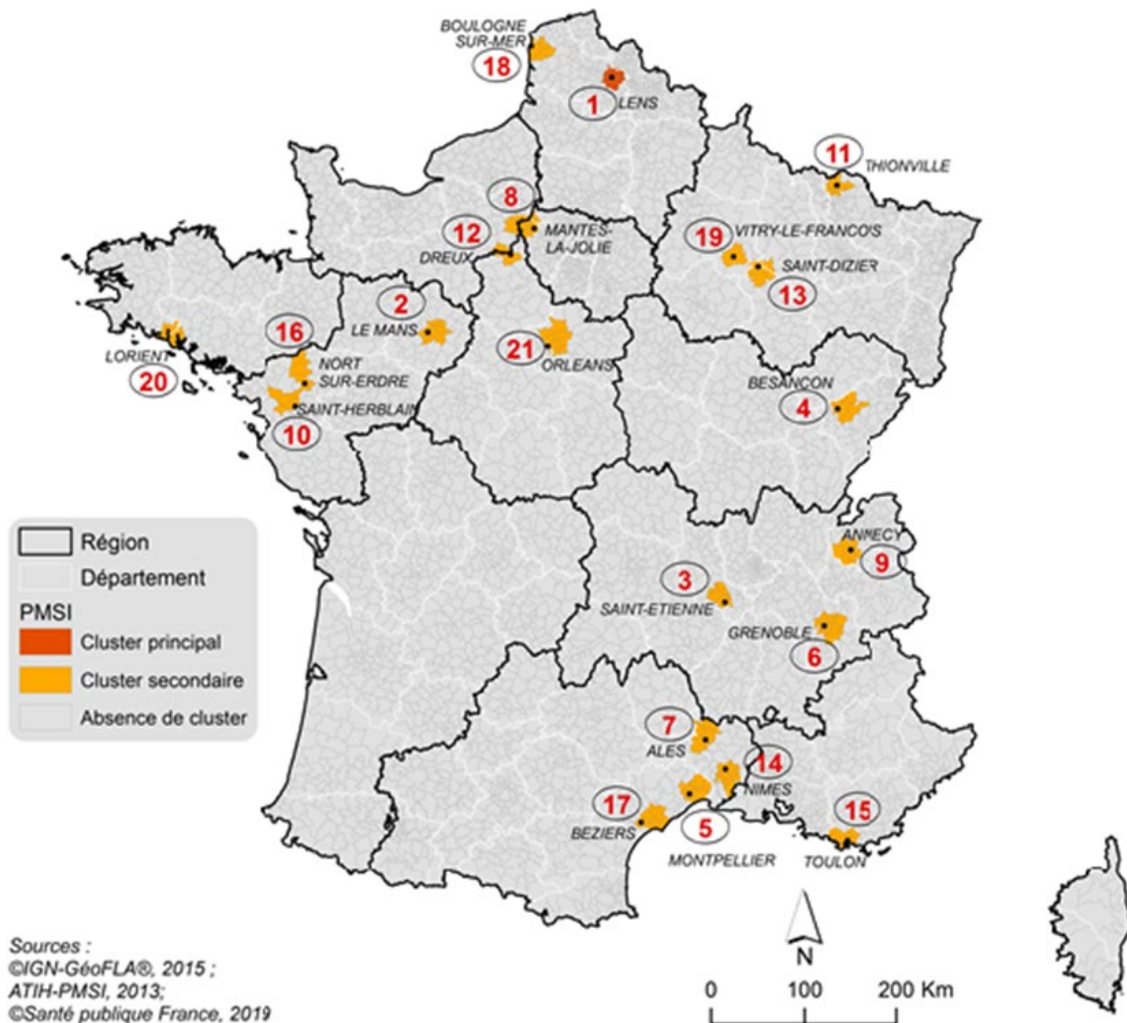
Clusters de cryptorchidies bilatérales opérées avant 7 ans. En rouge les nouvelles zones de cluster détectées par rapport aux clusters de cryptorchidies opérées tous types. France entière, 2002-2014. Source PMSI

| N° du cluster | Nombre de cas | Excès de cas | RR | Ville la plus peuplée du cluster (N hab 2013) | Superficie en km2 |
|---------------|---------------|--------------|------|---|-------------------|
| 1 | 340 | 271 | 5,07 | Lens (34 190) | 426 |
| 2 | 134 | 99 | 3,84 | Le Mans (143 240) | 602 |
| 3 | 146 | 100 | 3,23 | Saint-Étienne (170 049) | 431 |
| 4 | 104 | 79 | 4,13 | Besançon (115 879) | 708 |
| 5 | 178 | 107 | 2,50 | Grenoble (150 424) | 756 |
| 6 | 175 | 105 | 2,54 | Montpellier (264 538) | 662 |
| 7 | 73 | 57 | 4,59 | Alès (40 851) | 744 |
| 8 | 107 | 74 | 3,25 | Mantes la Jolie (42 727) | 706 |
| 9 | 104 | 72 | 3,24 | Annecy (51 012) | 647 |
| 10 | 94 | 67 | 3,42 | Saint-Herblain (43 082) | 587 |
| 11 | 91 | 65 | 3,50 | Thionville (40 950) | 411 |
| 12 | 66 | 52 | 4,58 | Dreux (30 536) | 392 |
| 13 | 50 | 42 | 5,98 | St Dizier (24 825) | 621 |
| 14 | 109 | 71 | 2,91 | Nîmes (144 940) | 650 |
| 15 | 138 | 82 | 2,48 | Toulon (163 974) | 474 |
| 16 | 48 | 39 | 5,46 | Nord-sur-Erdre (7 970) | 675 |
| 17 | 81 | 57 | 3,40 | Béziers (71 432) | 662 |
| 18 | 74 | 50 | 3,06 | Boulogne-sur-Mer (42 680) | 501 |
| 19 | 28 | 24 | 6,32 | Vitry-le-François (13 106) | 442 |
| 20 | 61 | 41 | 3,02 | Lorient (57 408) | 489 |
| 21 | 91 | 49 | 2,17 | Orléans (114 185) | 848 |
| Total | 2292 | 1603 | | | 11 728 |

I FIGURE 9 I

Localisation des 21 clusters de cryptorchidies bilatérales opérées, avant 7 ans avec la ville la plus peuplée de chaque cluster, France, 2004-2014. Source PMSI

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



Références bibliographiques

1. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, Berard E, Mas JC, Bornebush L, *et al.* Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *International journal of andrology*. 2011;34(5 Pt 2):e499-510.
2. Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2396-401.
3. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, *et al.* Risk factors for cryptorchidism. *Nature reviews Urology*. 2017;14(9):534-48.
4. Wohlfahrt-Veje C, Boisen KA, Boas M, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, *et al.* Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *International journal of andrology*. 2009;32(4):423-8.
5. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *The Journal of urology*. 2006;176(2):734-7.
6. Toppari J, Rodprasert W, Virtanen HE. Cryptorchidism --disease or symptom? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(2):72-6.
7. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.
8. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, *et al.* Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev*. 2016;96(1):55-97.
10. Le Moal J, Sharpe RM, Jvarphirgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, *et al.* Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):76-83.
11. Le Moal J., Rigou A., De Crouy-Chanel P., Gorla S., Rolland M., Wagner V. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;22-23:452-63.
12. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Human reproduction update*. 2001;7(3):282-6.
13. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, *et al.* Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004;363(9417):1264-9.
14. McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, Longnecker MP. Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer. *International journal of epidemiology*. 2006;35(3):787-95.
15. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Henriksen TB, Olsen J, Christensen K, *et al.* Cryptorchidism concordance in monozygotic and dizygotic twin brothers, full brothers, and half-brothers. *Fertility and sterility*. 2010;93(1):124-9.

16. Damgaard IN, Jensen TK, Nordic Cryptorchidism Study G, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, *et al.* Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PloS one.* 2008;3(8):e3051.
17. Moller H, Skakkebaek NE. Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer.* 1996;66(3):287-93.
18. Lejeune C. Precarity and prematurity. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 2008;21:344-8.
19. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang WB, Zheng H, *et al.* Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one.* 2015;10(3):e0119006.
20. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocrine reviews.* 2008;29(5):560-80.
21. Virtanen HE, Adamsson A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Molecular and cellular endocrinology.* 2012;355(2):208-20.
22. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, *et al.* Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(11):E1757-67.
23. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian journal of andrology.* 2010;12(2):152-6.
24. Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Birth defects in children of men exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie.* 2018;73(5):399-407.
25. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, *et al.* Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environmental health : a global access science source.* 2009;8:37.
26. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human reproduction.* 2011;26(1):235-44.
27. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, *et al.* Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human reproduction.* 2008;23(8):1708-18.
28. Yablokov AV. 5. Nonmalignant diseases after the Chernobyl catastrophe. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1181:58-160.
29. Murase K, Murase J, Machidori K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K. Nationwide Increase in Cryptorchidism After the Fukushima Nuclear Accident. *Urology.* 2018;118:65-70.
30. Rambourg M, Pascal L, Lasalle J. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Etude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données du PMSI de 1998 à 2001. Saint Maurice, France: Santé publique France; 2004. p. 84.
31. Suzan F, Paty AC, Gomes Do Esperito SE. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011(7-8-9):103-6.

32. Buisson G. Redressements du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations PMSI. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2005.
33. Blangiardo M, Cameletti M. Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
34. Besag J, York J, Mollie A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *AnnInstStatistMath*. 1991;43(1):1-59.
35. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 1995;14(21-22):2433-43.
36. Knorr-Held L. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 2000;19(17-18):2555-67.
37. Leroux B., Lei X., Breslow N. Statistical models in epidemiology, the environment and clinical trials. Estimation of disease rates in small areas: a new mixed model for spatial dependence. New York: Springer Verlag; 1999 1999.
38. Riebler A, Sorbye SH, Simpson D, Rue H. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(4):1145-65.
39. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1997;26(6):1481-96.
40. Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *International journal of health geographics*. 2005;4:11.
41. Kulldorff M. Information Management Services Inc. SaTScan v9.1 : Software for the spatial, temporal and space-time statistics 2015 [19/12/2016]. Available from: <http://www.satscan.org/>
42. Takahashi K, Yokoyama T, Tango T. FlexScan v3.1.2: software for the flexible scan statistic Japan: National Institute of Public Health; 2013. Available from: <https://sites.google.com/site/flexscansoftware/download>
43. Association Française d'Urologie. Ectopie testiculaire ou cryptorchidie 2011. Available from: <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/ectopie-testiculaire/main.pdf>.
44. Société Française de Chirurgie Pédiatrique. Intervention pour ectopie testiculaire 2011. https://www.chirpediatric.fr/upload/documents/fiches_public/Ectopie_testiculaires.pdf.
45. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(8):723-31.
46. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice, France. Septembre 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr>
47. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les retardateurs de flamme bromés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 Saint-Maurice, France. Septembre 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr>
48. Roudier C BM, Coquet S, Kairo C, Fillol C, Lasalle JL, *et al.* . Pertinence d'une surveillance épidémiologique autour des grands bassins industriels. Étape 1 : recensement des bassins industriels et bilan des études menées. . Saint-Maurice, France: Santé publique France, Juillet 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr>
49. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56(2):147-67.

50. Pizent A, Tariba B, Zivkovic T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012;63 Suppl 1:35-46.
51. Virtanen HE, Koskenniemi JJ, Sundqvist E, Main KM, Kiviranta H, Tuomisto JT, *et al.* Associations between congenital cryptorchidism in newborn boys and levels of dioxins and PCBs in placenta. *International journal of andrology.* 2012;35(3):283-93.

ANNEXES

Annexe 1. Codes diagnostiques retenus pour la sélection des cas

1) Diagnostic (principal, relié ou associé) ayant un code de la CIM10 suivant:

Codes spécifique de la cryptorchidie :

- Q53 Cryptorchidies
- Q530 Testicule en situation anormale
- Q531 Cryptorchidies unilatérale
- Q532 Cryptorchidies bilatérale
- Q539 Cryptorchidies sans précision

Codes non spécifiques de la cryptorchidie :

- Q55 Autres malformations congénitales des organes de l'homme
- Q550 Absence et aplasie du testicule
- Q551 Hypoplasie du testicule et du scrotum
- Q552 Autres malformations congénitales du testicule et du scrotum
- Q554 Autres malformations congénitales du canal déférent, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate
- Q556 Autres malformations

2) Acte chirurgical ou diagnostique pour cure de cryptorchidie ayant au moins un code de la nomenclature CDAM suivant :

- N348 Mise en place isolée d'une prothèse testiculaire
- N379 Orchidectomie ou pulpectomie bilatérale
- N796 Orchidopexie unilatérale pour cryptorchidie, ectopie palpable
- N797 Orchidopexie unilatérale pour cryptorchidie, ectopie non palpable
- N798 Orchidopexie bilatérale pour cryptorchidie, ectopie palpable
- N799 Orchidopexie bilatérale pour cryptorchidie, ectopie non palpable
- N803 Exploration abdominale pour cryptorchidie avec orchidectomie
- N804 Exploration abdominale pour cryptorchidie + autotransplantation d'1 testicule
- N807 Orchidopexie isolée
- N809 Orchidectomie isolée
- N812 Orchidectomie avec mise en place prothèse
- N341 SU94 Acte supprimé (orchidopexie unilatérale pour cryptorchidie)
- N345 SU94 Acte supprimé (orchidopexie isolée unilatérale)
- N376 SU94 Acte supprimé (orchidopexie bilatérale pour cryptorchidie)

3) Acte chirurgical ou diagnostique pour cure de cryptorchidie ayant au moins un code de la nomenclature CCAM suivant :

- JHDA001 Orchidopexie par abord scrotal
- JHEA010 Détorsion du cordon spermatique avec orchidopexie unilatérale ou bilatérale par abord direct
- JHFA003 Orchidectomie pour cryptorchidie abdominale, par laparotomie
- JHFC001 Orchidectomie pour cryptorchidie abdominale, par cœlioscopie
- ELSA001 Ligature ou section du pédicule [spermatique] pour cryptorchidie, par laparotomie

| | |
|---------|--|
| ELSC001 | Ligature ou section du pédicule [spermatique] pour cryptorchidie, par coéloscopie |
| JHEA001 | Abaissement et fixation d'un testicule ectopique non palpable, par abords inguinal et scrotal |
| JHEA002 | Abaissement et fixation d'un testicule ectopique palpable, par abords inguinal et scrotal |
| JHEA004 | Abaissement et fixation d'un testicule ectopique non palpable, par coéloscopie et abord inguinoscrotal |
| JHEA012 | Autotransplantation du testicule |
| JHFA005 | Orchidectomie, par abord inguinal |
| JHFA006 | Orchidectomie avec pose de prothèse testiculaire, par abord inguinal |
| JHFA008 | Orchidectomie élargie au cordon spermatique [Orchiépididymectomie], par abord inguinal |
| JHFA017 | Orchidectomie, par abord scrotal |

Algorithme de décision

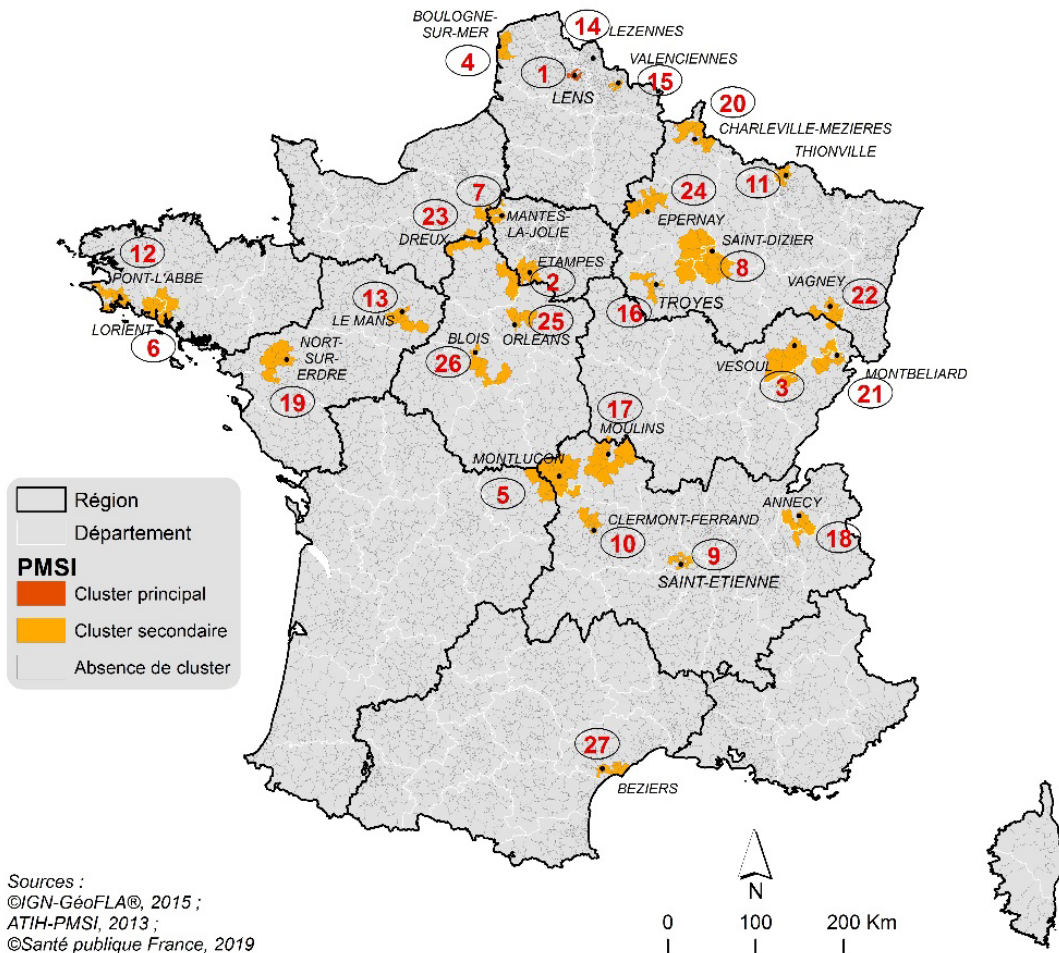
| Spécifique | Diagnostic en code CIM10 | | | | Acte chirurgical | | |
|------------|--------------------------|------|------|------|------------------|--------------------------|------------------------------|
| | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | Code acte | Classification | Inclusion retenue |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N796 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N797 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N798 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N799 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N803 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N804 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N341 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | N376 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | JHFA003 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | JHFC001 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | ELSA001 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | ELSC001 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | JHEA001 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | JHEA002 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | Q550 | Q551 | Q552 | Q554 | JHEA004 | Code acte spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | N379 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | N807 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | N809 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | N812 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | N345 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHDA001 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHEA010 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHEA012 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHFA005 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHFA006 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q53 | | | | | JHFA008 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |
| Q54 | | | | | JHFA017 | Code acte non spécifique | Chirurgie pour cryptorchidie |

Sélection des cas incidents

Dans une dernière étape, nous avons sélectionné la première hospitalisation pour chaque séjour, en chaînant les séjours d'un même patient grâce à son identifiant.

Annexe 2. Détection des clusters de cryptorchidies opérées tous types au moyen de FlexScan

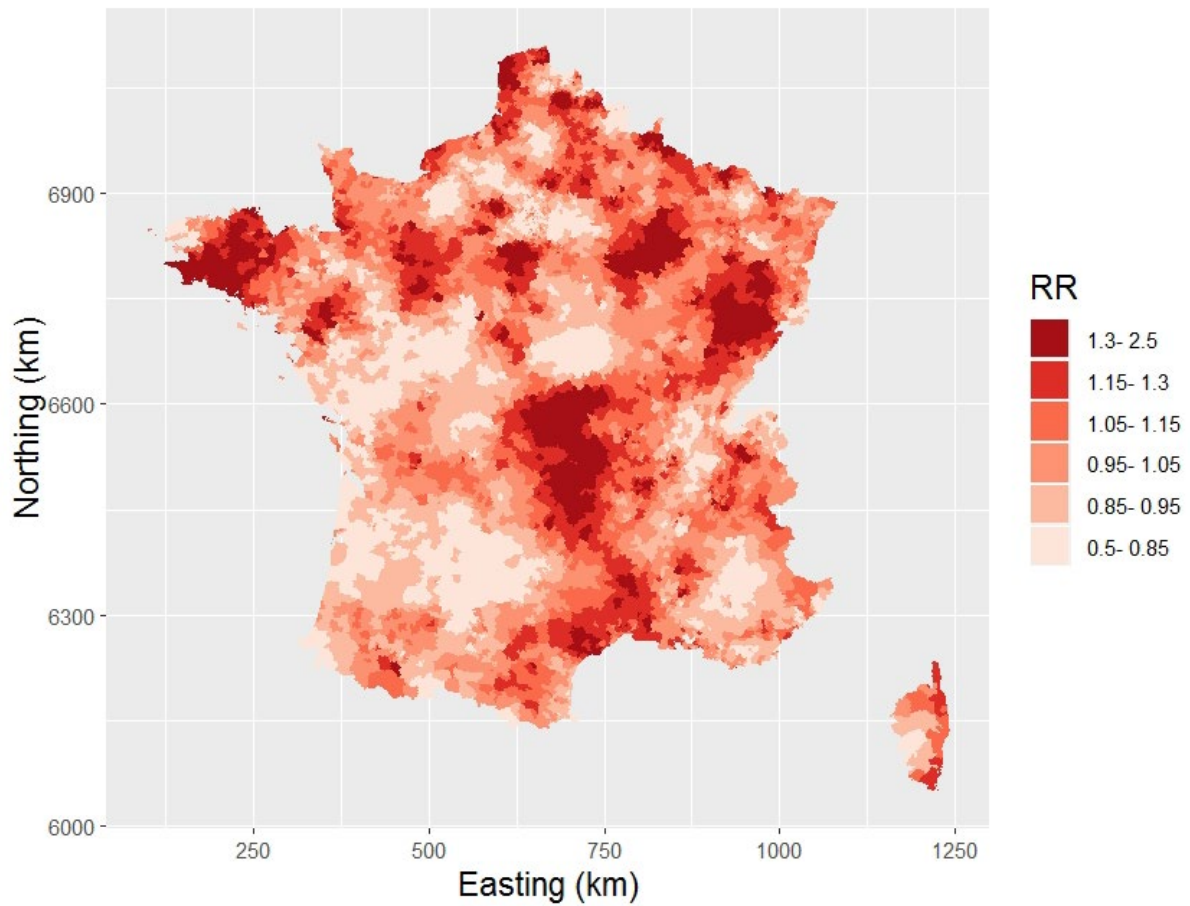
Clusters de cryptorchidies par zonage PMSI France métropolitaine, période 2002 - 2014



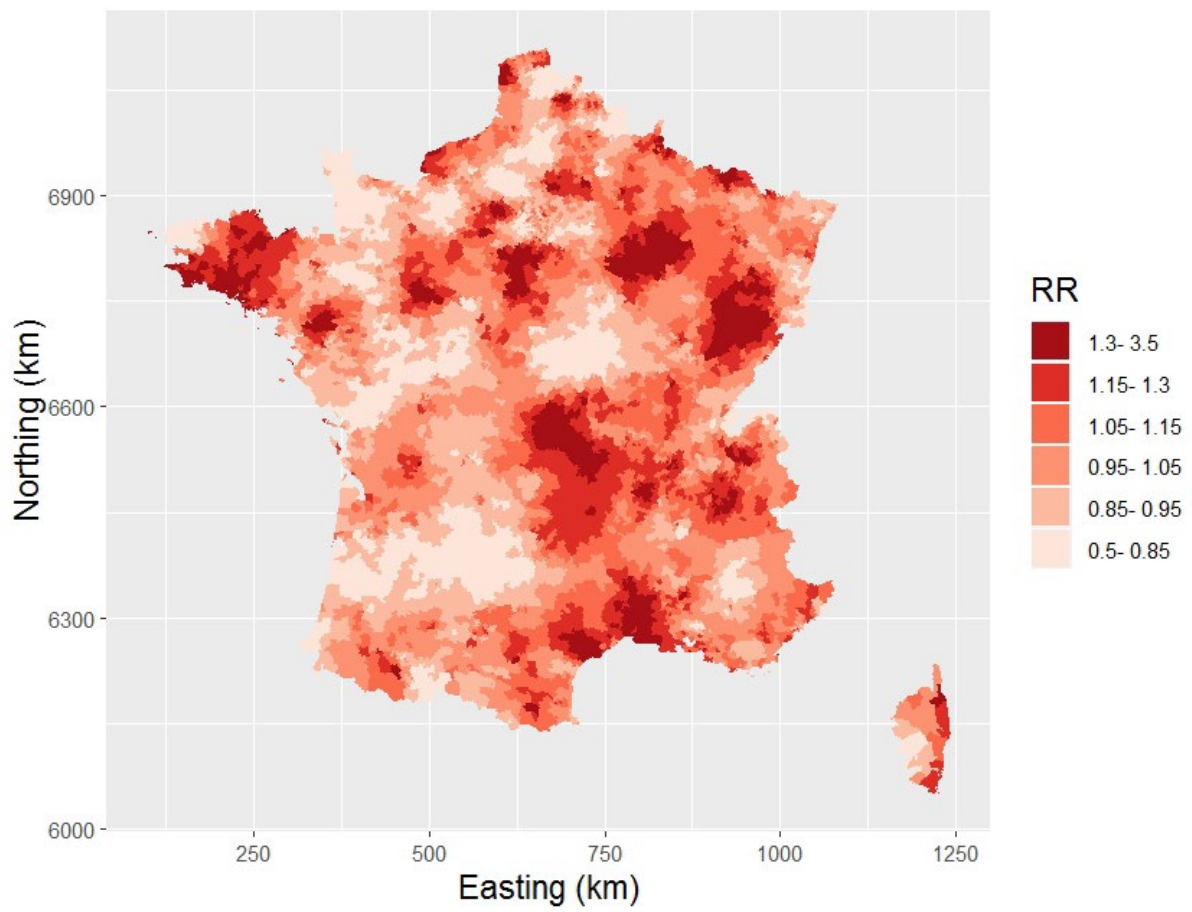
Annexe 3 Comparaison des motifs géographiques tous âges et 1-3 ans (cryptorchidies tous types)

1) Risques relatifs : cartes rouges

Cryptorchidies opérées tous types et tous âges

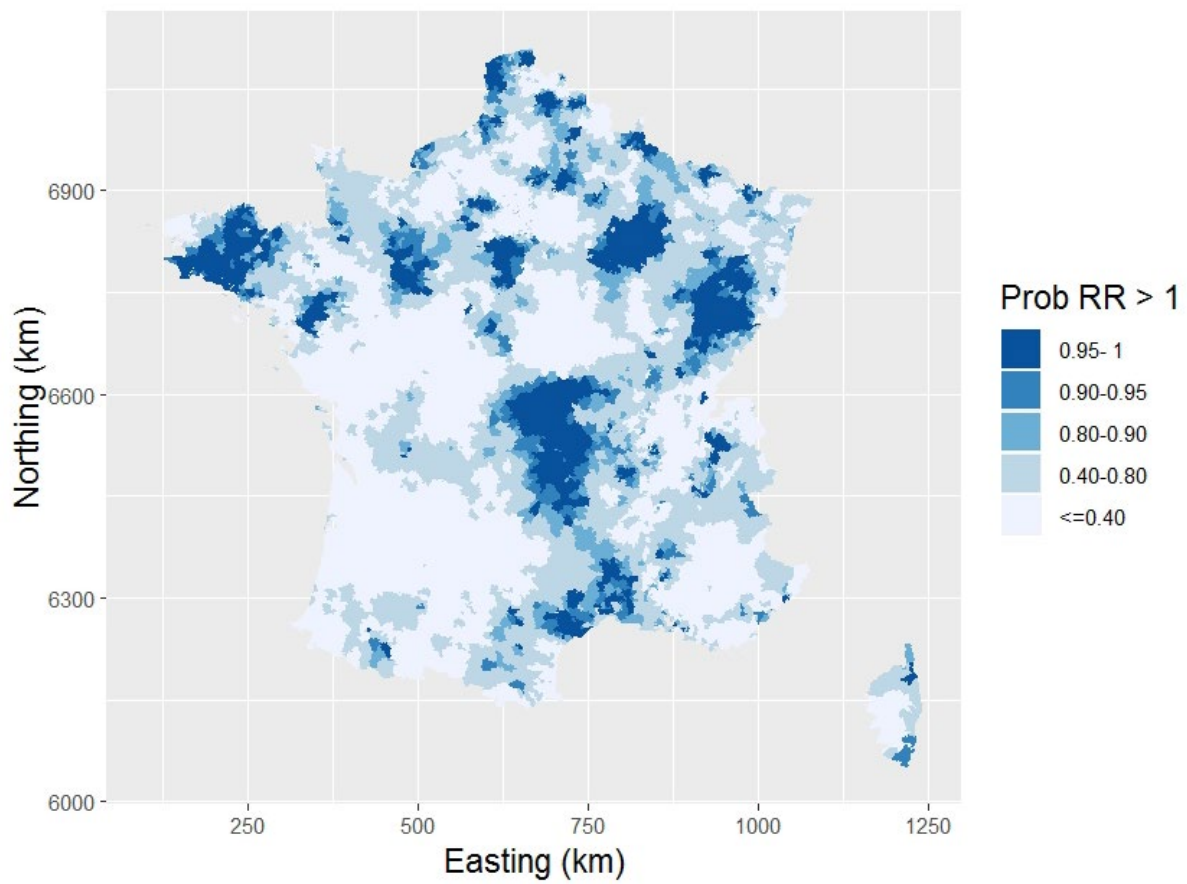


Cryptorchidies opérées tous types 1-3 ans

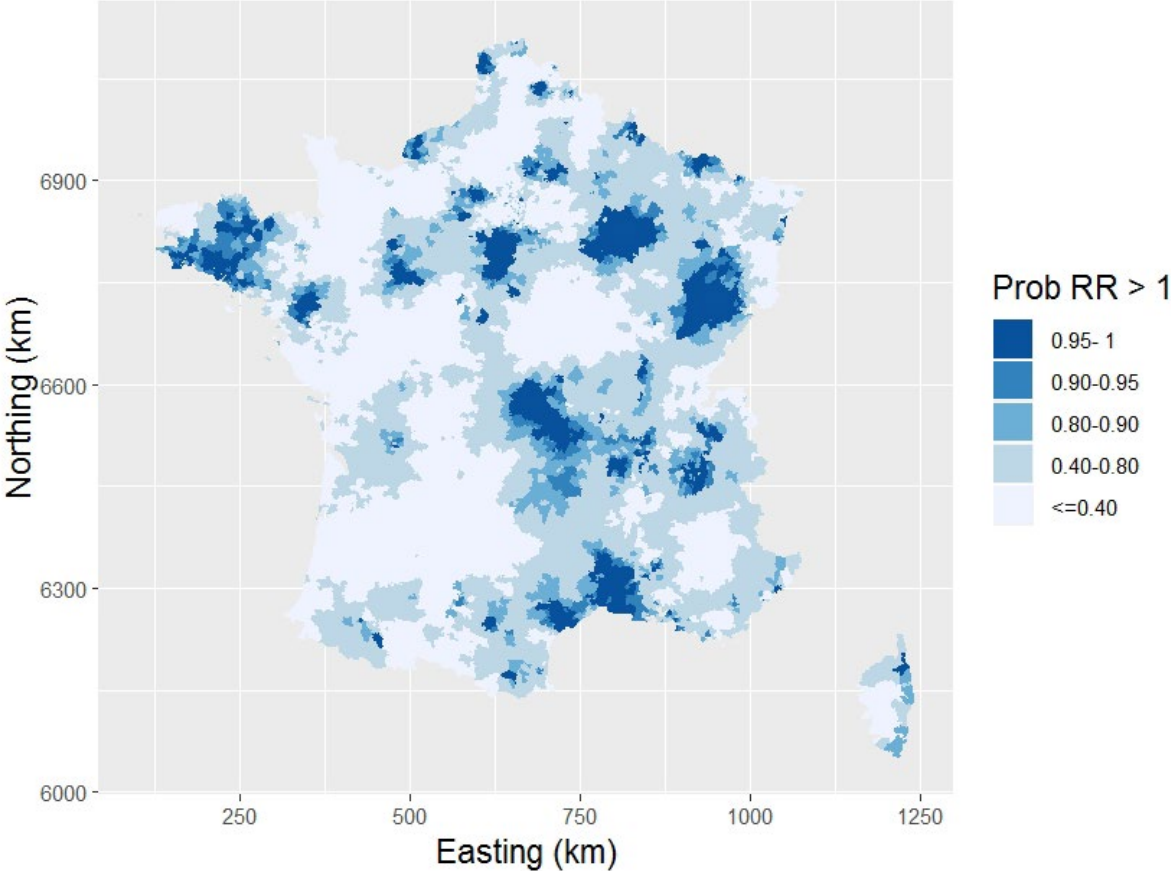


2) Probabilités que le RR de cryptorchidie opérée soit >1

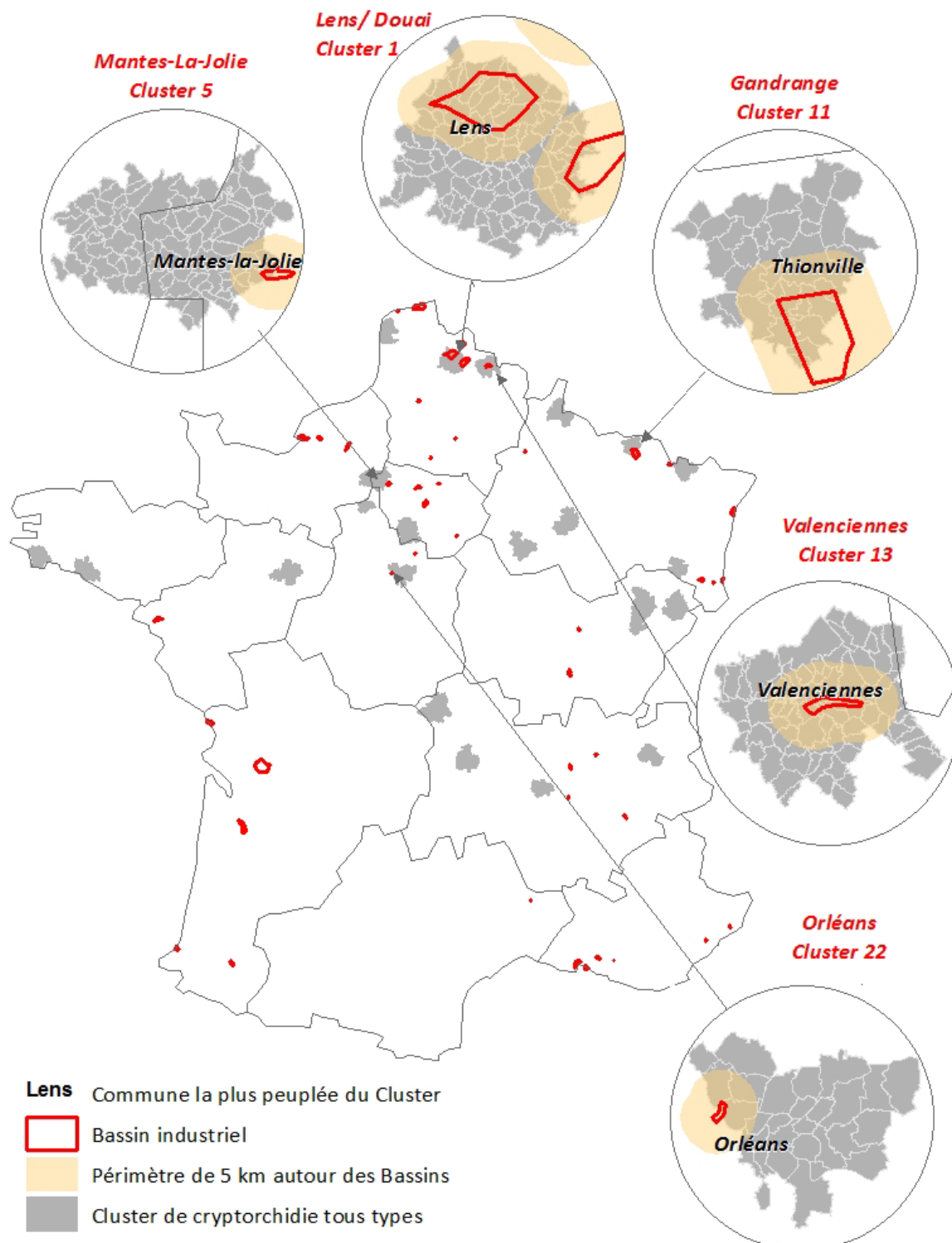
Cryptorchidies opérées tous types et tous âges



Cryptorchidies opérées tous types 1-3 ans



Annexe 4. Clusters de cryptorchidies tous types et bassins industriels, France métropolitaine, 2002-2014. Source PMSI



Source : SpF, cluster communes 2002-2014