

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.**



Drass PACA

Cire Sud



Liste des auteurs

L. Pascal¹, M-O Rambourg Schepens¹, J-L Lasalle²

¹ Département santé environnement, InVS, Saint-Maurice

² Cire Sud, Marseille

Rédaction du rapport

M-O Rambourg Schepens, L. Pascal, J-L Lasalle

Comité de lecture du rapport

Pr J-P Daures (DIM, CHU Nîmes) ; Dr H. Isnard (Cire Ile-de-France) ; Pr M. Polak (Unité d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Necker, Paris) ; Dr E. Robert-Gnansia (Institut européen des génomutations, Lyon)

Remerciements

Pr M. Averous et Dr C. Lopez (Service d'urologie infantile, CHU Montpellier) ; Pr P. Dujols et Dr F. Seguret (DIM, CHU Montpellier) ; Dr O. Bosc (Service d'urologie infantile, Clinique St Jean, Montpellier), Dr Vierrat (DIM, Clinique St Jean Montpellier) ; M. Babinot (EID Méditerranée) ; Dr F. Granier (Drass Languedoc-Roussillon) ; P. Germonneau (DSE, InVS) ; Dr P. Malfait (Cire Sud, Marseille) ; C. Lorente (DSE, InVS) ; Dr G. Salines (DSE, InVS)

F. Franke (Cire Sud, Marseille), J. Nicolau (SSI, InVS), E. Bertrand (DFD, InVS) pour leur appui statistique, informatique et documentaire.

Sommaire

Liste des acronymes

Résumé

1. Introduction	5
2. Les malformations congénitales des organes génitaux externes masculins	6
2.1. Organogenèse de l'appareil urogénital externe masculin	6
2.2. Anomalies du développement des organes sexuels masculins et féminins	7
2.2.1. Classification	7
2.2.2. Description des principales anomalies des organes génitaux externes masculins.....	8
2.3. Etiologie des malformations génitales masculines	12
2.3.1. Facteurs génétiques	12
2.3.2. Perturbateurs endocriniens	13
2.4. Facteurs de risque reconnus.....	13
2.4.1. Facteurs d'origine parentale	14
2.4.2. Recours aux techniques de procréation assistée	14
2.4.3. Facteurs exogènes.....	15
3. Problématique locale	18
3.1. Saisine	18
3.2. Matériel et méthode	18
3.3 Description des cas du professeur Sultan.....	20
3.4. Investigation du signal environnemental.....	23
3.4.1. Démoustication du littoral méditerranéen.....	23
3.4.2. Réponse à la saisine	25
4. Etude des malformations génitales opérées du garçon à partir des données du PMSI	27
4.1. Introduction	27
4.2. Matériel et Méthodes	27
4.2.1 Définition de cas.....	27
4.2.2. Sélection des données	28
4.2.3. Analyse.....	30
4.3. Résultats.....	32

4.3.1. Cryptorchidies	32
4.3.1.1. Description des séjours	32
4.3.1.2. Taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie	36
4.3.2. Hypospadias	42
4.3.2.1. Description des séjours	44
4.3.2.2. Taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias	46
4.4. Discussion	51
4.4.1. Discussion des résultats	51
4.4.2. Interprétation des résultats	55
5. Conclusion	60

Bibliographie

Annexe 1

Saisine de l'InVS par la DGS

Annexe 2

Protocole d'étude

Annexe 3

Définition de cas

Annexe 4

Tableaux descriptifs des interventions pour cryptorchidies

Annexe 5

Tableaux descriptifs des interventions pour hypospadias

Liste des acronymes

ATIH	Agence technique de l'information hospitalière
CdAM	Classification des actes médicaux
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMD	Catégories majeures de diagnostic
CTIP	Centre de traitement de l'information du PMSI
DA	Diagnostic associé
DES	Diéthylstilbestrol
DP	Diagnostic principal
EID Méditerranée	Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen
DGS	Direction générale de la santé
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
Insee	Institut national de statistiques et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
MG	Malformations génitales
OMS	Organisation mondiale de la santé
Paca	Provence-Alpes-Côte-d'Azur
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RSA	Résumé de sortie anonyme
RSS	Résumé de sortie standardisé

Résumé

Suite au signalement par le professeur Charles Sultan, endocrinologue pédiatrique au CHU de Montpellier, d'une augmentation du nombre de cas de malformations graves affectant l'appareil génital masculin (hypospadias, cryptorchidies, micropénis, pseudohermaphrodisme), observés dans son service depuis deux ans, la DGS a saisi l'InVS afin d'investiguer cette problématique. En outre le professeur Sultan a remarqué que ces cas «survenaient dans des familles d'agriculteurs ou de personnes potentiellement exposées à des produits chimiques». Compte tenu des données issues d'études expérimentales mettant en évidence les propriétés toxiques de certains xénobiotiques pour la fonction de reproduction, la première partie de l'étude a porté sur l'étude descriptive approfondie de ces cas, avec recherche d'une exposition environnementale particulière. Par ailleurs une évaluation de la plausibilité d'une relation entre les cas signalés et les épandages d'insecticides effectués en 2000, dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus West Nile a été effectuée.

La seconde partie de l'étude a consisté à déterminer si la présence d'un excès de malformations congénitales de l'appareil génital masculin dans la population du Languedoc-Roussillon était plausible en comparant la prévalence dans cette région à la moyenne nationale. La prévalence a été approchée par les données d'hospitalisations pour les cryptorchidies et les hypospadias de tous types, opérés dans les services de chirurgie pédiatrique des établissements de soins publics et privés. Les cas ont été recensés à partir du PMSI de 1998 à 2001. Un cas correspond à un séjour pour intervention chirurgicale d'une cryptorchidie ou d'un hypospadias chez un enfant âgé de moins de 7 ans au 31 décembre 2001, résidant dans la région considérée. Les séjours ont été décrits en fonction de l'âge au moment de l'intervention et du codage des diagnostics. Des taux bruts de malformations opérées pour 1000 garçons ont été calculés. Des taux standardisés sur l'âge ont été calculés avec la population française comme population de référence et comparés au taux moyen estimé pour la France.

Les taux d'intervention standardisés sur l'âge varient dans chaque région de 17 à 32 pour 10 000 pour les cryptorchidies et de 4,9 à 12,8 pour 10 000 pour les hypospadias. Ils sont relativement stables sur la période 1998-2001 avec cependant une variabilité géographique.

Concernant la région Languedoc-Roussillon, les taux de malformations opérées des organes génitaux externes sont proches des taux moyens calculés pour la France pour les hypospadias et les cryptorchidies. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer l'augmentation temporelle du nombre de cas, signalée entre 1998 et 2000 au CHU de Montpellier, comme des variations locales de l'offre de soins et de pratiques chirurgicales ou encore la notoriété croissante du service d'endocrinologie pédiatrique de cet établissement. En outre, l'étude descriptive de ces cas n'a pu mettre en évidence une exposition particulière, ni identifier de facteurs de risque spécifiques liés à l'environnement, sur la base des données d'exposition transmises.

Enfin, il est à préciser qu'aucun épandage pour la démoustication n'est autorisé en Camargue, zone protégée, y compris pour la lutte contre le virus West Nile.

1. Introduction

Le 21 décembre 2001, le professeur Charles Sultan, endocrinologue pédiatrique au CHU de Montpellier a fait part à la Direction générale de la santé (DGS) de ses préoccupations concernant un nombre croissant de cas de malformations congénitales graves affectant l'appareil génital masculin, observés dans son service depuis deux ans. Le professeur Sultan a remarqué que ces cas « survenaient dans des familles d'agriculteurs ou de personnes potentiellement exposées à des produits chimiques ».

Compte tenu des données issues d'études expérimentales *in vitro* et *in vivo* mettant en évidence les propriétés toxiques de certains xénobiotiques¹ pour la fonction de reproduction, le 26 décembre 2001 la DGS saisit l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin d'investiguer ces cas et d'en évaluer les relations avec les épandages d'insecticides mis en œuvre dans le cadre de la lutte contre le virus West Nile en Languedoc-Roussillon.

Le premier objectif de cette étude est de déterminer si la présence d'un excès de malformations congénitales de l'appareil génital masculin dans la population du Languedoc-Roussillon est plausible. Le second objectif est d'évaluer spécifiquement la plausibilité d'une relation entre les cas de malformations congénitales signalés par le professeur Sultan et les épandages d'insecticides effectués en 2000 afin de lutter contre la propagation du virus West Nile.

Après un rappel de l'organogenèse de l'appareil reproducteur masculin, les principales malformations susceptibles d'affecter les organes génitaux externes sont décrites. Les différentes étiologies ainsi que les facteurs de risque actuellement reconnus sont ensuite présentés. Enfin, la problématique régionale est abordée : étude des cas transmis par le professeur Sultan, description des épandages de démoustication dans la lutte contre le virus West Nile et étude des taux d'hospitalisations relatives à deux types de malformations génitales en Languedoc-Roussillon avec comparaison à la moyenne nationale.

¹ Xénobiotique : substance étrangère à un organisme vivant.

2. Les malformations congénitales des organes génitaux externes masculins

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'incidence des malformations congénitales tous sites et toutes causes confondues est estimée à 2-3 % des naissances vivantes pour celles qui sont diagnostiquées à la naissance ou en période néonatale, elle est de l'ordre de 5 à 10 % pour les anomalies moins évidentes et pour les troubles du développement, détectés plus tardivement (WHO, 2001).

De nombreuses malformations peuvent affecter l'appareil génital masculin, se présentant de façon isolée ou associées entre elles, ou à d'autres malformations viscérales. Elles comprennent principalement : cryptorchidie uni ou bilatérale, hypospadias, courbure de la verge, transposition pénoscrotale, épispadias, micropénis, pénis bifide, anomalies du développement du scrotum (hémangiome, hydrocèle).

Les plus fréquentes sont la cryptorchidie, associée à un risque accru d'hypofertilité et de cancer testiculaire et l'hypospadias, à retentissement fonctionnel et psychologique graves dans les formes sévères.

2.1 Organogenèse de l'appareil urogénital externe masculin

L'organogenèse de l'appareil urogénital externe masculin suit un processus complexe impliquant des mécanismes génétiques, des mécanismes de différenciation cellulaire et tissulaire, ainsi que des mécanismes enzymatiques. Les différentes séquences du développement des organes sont régulées par de multiples signaux hormonaux qui doivent intervenir à des périodes critiques et à des niveaux de concentrations hormonales adéquats.

Au début de l'embryogenèse, les gonades sont indifférenciées chez les fœtus des deux sexes. Elles se développeront ultérieurement en appareil reproducteur féminin ou masculin, en fonction de la présence d'un chromosome X ou d'un chromosome Y sur le spermatozoïde haploïde fécondant. Chez le fœtus masculin, c'est le gène *SrY* (sex determining region of Y) porté par le chromosome Y qui permet la différenciation testiculaire de la gonade primitive vers la 7^{ème} semaine de gestation. D'autres gènes sont également impliqués dans la différenciation normale de l'appareil reproducteur masculin, dont principalement les facteurs de transcription, gènes homeobox (Hox), les gènes FGF (fibroblast growth factor) et le gène Shh (Sonic hedgehog).

Le tubercule génital apparaît vers la 3^{ème} semaine ; puis se forment latéralement les plis urétraux auxquels sont attachés les bourrelets génitaux ou labio-scrotaux. Dans le développement de type masculin, le tubercule génital s'allonge entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine, pour former le pénis entraînant avec lui les plis urétraux qui forment les berges de la gouttière urétrale. Cette gouttière s'étend sur toute la longueur de la face inférieure du pénis mais n'atteint pas l'extrémité distale. A la fin du 3^{ème} mois, les deux plis urétraux fusionnent, formant ainsi le canal de l'urètre pénien. L'extrémité distale de l'urètre balanique se forme au cours du 4^{ème} mois ; le méat urétral définitif apparaît plus tardivement. Le scrotum se développe à partir des bourrelets génitaux.

Dans le même temps, débute le développement dans les cordons testiculaires, des cellules de Sertoli primitives qui synthétisent la MIS (Müllerian inhibiting substance), substance qui provoque la résorption du canal de Müller. Les cellules de Leydig se différencient ensuite à partir du stroma et commencent à synthétiser la testostérone vers la 8^{ème} semaine, en réponse à la stimulation par la LH. La testostérone est transformée par la 5 α -réductase en dihydrotestostérone, plus active au niveau des cellules cibles. Cette production d'androgènes stimule en retour la différenciation et la multiplication des cellules de Leydig, ce qui permet le développement de l'épididyme et des vésicules séminales à partir du canal de Wolf, des canaux déférents et des glandes annexes de l'appareil génital masculin. Les testicules commencent leur descente dans le canal inguinal pendant le 6^{ème} mois de la vie fœtale pour se trouver en position scrotale peu de temps avant la naissance.

La détermination mâle du cerveau (« l'empreinte ») est sous la dépendance des androgènes sécrétés pendant la vie fœtale et en période néonatale ; ceux-ci assurent la masculinisation du cerveau et des fonctions hypothalamiques, ce qui a pour conséquences l'induction d'un mode de sécrétion en continu de LH et FSH (et non pas cyclique, caractérisant le sexe féminin) et la détermination d'un comportement sexuel de type masculin.

Après la naissance, les androgènes stimulent la poursuite de la croissance et maintiennent la fonction sécrétoire des glandes.

(Drews, 1994)

2.2 Anomalies du développement des organes sexuels masculins et féminin

2.2.1 Classification

Selon Drews (1994), les anomalies de la différenciation sexuelle chez le fœtus masculin et féminin peuvent être classées selon qu'elles sont liées au :

- sexe chromosomique : division erronée des chromosomes sexuels ; mosaïque ; perte de l'Y ; translocation sur un chromosome X de la séquence déterminante du testicule ; mutation du gène srY,
- sexe gonadique : anomalies du tissu testiculaire,

- sexe somatique : défaut de sécrétion de MIS et de testostérone ; anomalie de la 5 α -réductase de type 2 ; altérations portant sur les enzymes indispensables à la biosynthèse de la testostérone (17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, 17 β -hydroxylase, 17,20-lyase) ; anomalie des récepteurs des androgènes ; formation endogène d'androgènes dans les surrénales (syndrome génito-surrénal) ; exposition à des xénobiotiques pendant la vie fœtale,
- anomalies centrales de la détermination : identité sexuelle discordante (transexualité) ; altérations dans les rythmes sécrétoires d'origine centrale.

2.2.2. Description des principales anomalies des organes génitaux externes masculins

Hypospadias

- **Description anatomo-clinique**

L'hypospadias est dû à l'absence de fermeture de la gouttière urétrale qui s'effectue à la 11^{ème} semaine de gestation par la fusion des plis urétraux ainsi qu'à l'absence de canalisation du gland. Il se traduit par des abouchements anormaux de l'urètre sur la face ventrale de la verge ou au niveau du scrotum, voire du périnée. Lorsque la fusion des plis urétraux fait totalement défaut, le méat urétral apparaît sous la forme d'une fente sagittale occupant toute la longueur du pénis.

L'hypospadias est souvent associé à des malformations de la verge pouvant gêner la miction et ultérieurement l'activité sexuelle. Les malformations suivantes sont les plus fréquemment rencontrées : prépuce incomplet, sténose du méat (plus fréquente dans les formes antérieures), déviation du raphé médian, enlèvement de la verge dans le scrotum, micropénis par hypoplasie des corps caverneux et enfin courbure de la verge (sa fréquence augmente avec la gravité de l'hypospadias).

Il n'existe pas de classification standard des différents types d'hypospadias. La plus couramment utilisée est celle présentée par Duckett (1998) ; elle est basée sur la position anatomique du méat après correction de la courbure de la verge.

Les hypospadias sont classés en fonction des localisations suivantes : glandulaire ou balanique, coronal ou balanopréputial, pénien distal, pénien moyen, pénien proximal, pénoscrotal, scrotal et périnéal. Ces localisations sont regroupées en :

- **Hypospadias antérieurs** : formes balaniques et balano-préputiales représentant 50 % des cas ;
- **Hypospadias moyens** : formes péniennes distales, moyennes et proximales représentant 30 % des cas ;

- **Hypospadias postérieurs** : formes péno-scrotales, scrotales et périnéales représentant 20 % des cas.

Certaines malformations, comme la hernie inguinale ou la cryptorchidie, sont plus fréquemment associées à un hypospadias. Khuri *et al.* (1981) retrouve une incidence de 9 % pour ces deux types de malformations chez les patients porteurs d'un hypospadias, Cerasaro *et al.* (1986) une incidence de 18 %. Ces deux études montrent que l'augmentation de la fréquence des malformations associées est liée à la sévérité des hypospadias.

La fréquence de l'hypospadias à la naissance est très variable selon les études et est évaluée entre 1/1 000 et 8/1 000 nouveaux-nés selon les pays (ICBDMS, 2002) ; Duckett (1998) rapporte une incidence de 1/300 nouveaux-nés masculins aux USA.

- **Traitement**

La chirurgie du pénis hypospade est délicate et doit être réalisée par un opérateur entraîné. Grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie du pénis hypospade basée sur le concept de la gouttière urétrale, les techniques chirurgicales ont beaucoup évolué ces dernières années notamment avec l'introduction par Snodgrass de l'incision de la plaque urétrale. Les formes mineures sont le plus souvent opérées en un temps, les techniques en plusieurs temps sont plutôt réservées aux formes sévères et multi-opérées. Enfin le traitement hormonal préopératoire permettrait de mieux préparer la cicatrisation des pénis opérés (Duckett, 1998 ; Paparel *et al.*, 2001).

La correction chirurgicale vise à obtenir un bon résultat fonctionnel et esthétique et se déroule classiquement en trois temps : correction de la coudure pénienne, reconstruction de l'urètre manquant (urétroplastie) et reconstruction de la face ventrale de la verge (méatoplastie, glanuloplastie). Les techniques chirurgicales sont nombreuses et le type d'intervention varie selon le type anatomique de l'hypospadias et de la sévérité de l'atteinte. Les principales complications sont les mauvais résultats esthétiques, les fistules urétrales, les sténoses urétrales, les coudures péniennes persistantes, les infections et les complications liées aux techniques chirurgicales elles-mêmes. Le taux de complications peut varier de 5 à 70 % selon la technique utilisée, la sévérité de l'hypospadias et la pratique du chirurgien (Duckett 1998, Andersen *et al.*, 2001 ; Paparel *et al.*, 2003 ; Zeidan *et al.*, 2003).

L'âge idéal pour l'intervention semble se situer entre 1 et 2 ans. Certains praticiens opèrent plus précocement, entre 6 et 12 mois, pour diminuer le retentissement de la malformation sur l'image corporelle et le retentissement psychologique.

Cryptorchidie

- **Description clinique**

La migration testiculaire débute dès le 3^{ème} mois de gestation, le canal inguinal est franchi au 6^{ème} mois et le testicule atteint le scrotum au 8^{ème} mois.

La cryptorchidie se définit comme une anomalie de migration du testicule le long de son trajet normal de descente entre la région rétro-péritonéale et la région inguinale. Très rarement il s'agit d'une ectopie testiculaire au sens strict, le testicule n'ayant pas suivi le trajet physiologique, il peut alors être retrouvé en position périnéale, pubienne, crurale ou controlatérale.

La cryptorchidie est caractérisée par l'absence du testicule dans une bourse (unilatérale) ou les deux bourses (bilatérale). Les cryptorchidies avec testicules palpables représentent 80 % des cas. Le diagnostic différentiel est le testicule oscillant qui correspond à un réflexe crémasterien exagéré. Dans ce cas, le testicule est descendu dans le scrotum, mais se retire dans le canal inguinal à la moindre stimulation.

Scorer (1964) dans une étude portant sur 3 500 nouveaux-nés de sexe masculin considère qu'un testicule est descendu dans le scrotum s'il est retrouvé à plus de 4 cm de la crête pubienne pour un enfant né à terme. Une cryptorchidie est diagnostiquée chez environ 20 % des prématurés et 3 % des nouveaux-nés à terme. Dans 70 % des cas diagnostiqués à la naissance, le ou les testicules migrent vers le scrotum spontanément au cours des trois premiers mois de vie. A l'âge d'1 an, 0,8 % des enfants présentent une cryptorchidie.

Le fait que la migration testiculaire puisse se poursuivre jusqu'à l'âge d'1 an est remis en question par des publications récentes. Wenzler *et al* (2004), dans une étude portant sur 1 235 enfants vus en chirurgie urologique, rapporte qu'aucune descente spontanée n'a été constatée après l'âge de 6 mois. De plus dans cette étude la proportion de migration testiculaire spontanée est de seulement 6,9 % chez les enfants réexaminés à l'âge d'un an ou plus tard mais l'étude porte uniquement sur les enfants adressés en consultation dans le service.

Les cryptorchidies sont généralement diagnostiquées à la naissance mais la découverte peut être plus tardive. Dans ce cas, il peut s'agir soit d'un retard de diagnostic soit d'une cryptorchidie acquise secondairement. Une étude portant sur la surveillance pendant 8 ans (1993-2000) de 261 garçons présentant une cryptorchidie a montré une distribution bimodale de l'âge au moment du diagnostic (2 ans et 8,5 ans) et a estimé le nombre de cryptorchidies acquises à trois fois le nombre de cryptorchidies congénitales (Hack *et al.*, 2003).

Les pathologies les plus fréquemment associées à une cryptorchidie sont une hernie inguinale dans 3,5 à 20 % des cas suivant les études, une hydrocèle pour 14,2 % des nouveaux-nés et 6,1 % à l'âge de 3 mois et un hypospadias dans 2,7 à 5,7 % des cas (Gruner *et al.* 1992).

- **Traitement**

Le traitement hormonal qui consiste en une série d'injections de gonadotrophines chorioniques (HCG) dont le dosage dépend de l'âge est peu employé en raison de l'inconstance de son efficacité. Il semble être plus efficace vers l'âge de cinq ans (Gruner *et al.*, 1992).

Le traitement chirurgical est proposé soit après traitement médical, soit en première intention. Dans le cas d'une cryptorchidie avec testicule palpable, le premier temps de l'intervention est la réalisation d'un examen sous anesthésie générale pour éliminer le diagnostic de testicule oscillant. L'orchidopexie par voie inguinale permet la descente et la fixation du testicule dans la bourse. Si le testicule est non palpable, une exploration laparoscopique permet un diagnostic rapide et fiable. Bugel (1998) rapporte une étude prospective menée par le Groupe d'études en coeliochirurgie infantile (GECI) sur 232 cas qui retrouve 36 % de testicules intra-abdominaux, 1 % d'agénésie complète, 14 % de cordons borgnes et 49 % de pédicules et déférents pénétrant l'anneau inguinal.

L'âge idéal de l'intervention se situe entre 2 et 3 ans, voire moins de 2 ans pour certains. Cette intervention précoce permettrait peut-être de limiter l'hypofertilité liée à des lésions histologiques de la lignée germinale. Cependant, il arrive que l'intervention soit encore effectuée tardivement, certains enfants étant adressés en consultation vers 5-6 ans.

L'association à une hernie inguinale constitue un cas particulier. En raison du risque d'étranglement herniaire, l'intervention doit être précoce même dans les premiers mois après la naissance.

Micropénis

A la naissance, la taille normale du pénis est d'environ 3 cm. On parle de micropénis quand, la taille après étirement est inférieure de 2,5 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne pour l'âge, c'est-à-dire quand le pénis d'un nouveau-né mesure moins de 2,5 cm. Les principales étiologies sont une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire, une insuffisance testiculaire, un syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes ou l'origine peut être idiopathique. Le traitement est pharmacologique et consiste en l'injection de testostérone retard à partir de l'âge de 3 mois. Le traitement peut être entrepris jusqu'à l'âge de 6 ans, mais à des doses plus fortes (Lee *et al.*, 1980 ; Menon *et al.*, 2000).

Epispadias

L'épispadias est caractérisé par l'abouchement du méat urétral sur la face dorsale du pénis. Dans sa forme majeure, il est associé à l'exstrophie vésicale. Les mécanismes aboutissant à cette malformation sont différents de ceux impliqués dans la formation d'un hypospadias.

Pseudohermaphrodisme masculin

Dans cette anomalie, le caryotype est habituellement 46, XY mais l'aspect des organes génitaux externes est ambigu. Tous les types d'états intersexuels peuvent se rencontrer ; ainsi par exemple, dans la forme complète du syndrome d'insensibilité aux androgènes, l'individu de caryotype 46, XY présente un phénotype féminin.

2.3 Etiologie des malformations génitales masculines

L'étiologie des malformations génitales masculines reste souvent indéterminée et la plupart des cas d'hypospadias, par exemple, sont diagnostiqués comme idiopathiques. Elle est probablement multifactorielle impliquant l'intervention de facteurs d'origine intrinsèque et extrinsèque (Silver, 2000 ; Baskin *et al.*, 2001). De nombreux mécanismes ont été proposés, dont certains ont pu être confirmés chez l'homme et/ou reproduits expérimentalement.

Sharpe *et al.* (2003) et Skakkebaek (2003), s'appuyant sur des études expérimentales et épidémiologiques, suggèrent que les malformations affectant les organes génitaux externes masculins ainsi que les altérations fonctionnelles de l'appareil reproducteur se révélant à l'âge adulte, seraient la conséquence de perturbations au niveau de la programmation du développement des gonades pendant la vie embryonnaire. Certaines anomalies se produisant dans différentes séquences du processus de maturation et de prolifération des cellules de Sertoli (et des cellules de Leydig), impliquées dans la sécrétion des androgènes, pourraient expliquer la survenue de ces pathologies. Ainsi, cancer testiculaire, altérations de la qualité du sperme, cryptorchidies et hypospadias constitueraient les symptômes d'une seule et même entité : le syndrome de dysgénésie testiculaire.

2.3.1 Facteurs génétiques

Théoriquement, toute altération affectant les gènes impliqués dans le développement de l'appareil urogénital masculin peut provoquer la formation d'un hypospadias. Des formes familiales d'hypospadias ont été décrites, causées par des mutations du gène codant pour la 5 α -réductase de type 2 ; ces cas sont cependant rares (Frydman *et al.*, 1985).

Des mutations des récepteurs des androgènes sont responsables des syndromes partiel ou complet d'insensibilité aux androgènes pouvant se traduire dans la forme complète par un phénotype féminin chez le sujet affecté par cette mutation. Des mutations portant sur les cofacteurs de transcription seraient également à l'origine de ces syndromes. Des anomalies de la transconformation du récepteur des androgènes lors de la liaison à la testostérone ou la dihydrotestostérone ont également été décrites à l'origine de malformations génitales (Baskin *et al.*, 2001 ; Sultan *et al.*, 2002).

Des mutations portant sur le gène codant pour le récepteur de LH peuvent être à l'origine d'une hypoplasie des cellules de Leydig, se traduisant par un pseudohermaphrodisme masculin (Martens *et al.*, 2002).

2.3.2 Perturbateurs endocriniens

De nombreux xénobiotiques sont capables d'interférer avec le fonctionnement normal du système endocrinien. Ces substances, d'origine naturelle ou de synthèse, largement répandues dans l'environnement et soupçonnées d'être à l'origine de troubles de la reproduction et de malformations affectant l'appareil génital mâle dans la faune sauvage, ont suscité une somme considérable de travaux de recherche durant ces vingt dernières années (WHO, 2002).

Ces xénobiotiques peuvent agir au niveau des récepteurs hormonaux, mais aussi au niveau de la synthèse, du transport, du métabolisme et de l'élimination des hormones naturelles et il est difficile de faire la distinction entre des effets primaires, directs ou indirects, et des effets secondaires résultant d'une cascade d'événements, dont la traduction peut parfois se manifester tardivement, lorsque l'individu a atteint l'âge adulte. Si de nombreuses données sont maintenant disponibles sur les événements impliqués dans la réponse hormonale au niveau moléculaire, les relations entre ces événements et l'apparition d'effets adverses potentiels dans un organisme vivant sont mal connues. En outre, la réponse peut être modulée en fonction de la dose ; ainsi par exemple, certains phyto-oestrogènes se comportent *in vitro* comme des inhibiteurs de l'aromatase (hormone qui convertit la testostérone en 17 β -estradiol) à de faibles concentrations mais ont des propriétés œstrogène-like à des concentrations plus élevées (Almstrup *et al.*, 2002). Par ailleurs les individus sont exposés à des mélanges complexes de xénobiotiques ; ces mélanges sont susceptibles de moduler les effets propres de chaque substance, soit en les potentialisant (additivité, synergie) soit en les antagonisant. Tout ceci rend extrêmement délicate l'extrapolation de données *in vitro* à de potentiels effets *in vivo*, ainsi que les extrapolations à l'espèce humaine à partir de données expérimentales *in vivo*, forcément limitées.

La notion de « susceptibilité génétique » pouvant conduire à la survenue de malformations congénitales commence à apparaître dans la littérature (Baskin *et al.*, 2001 ; Manson & Carr, 2003). Ainsi les polymorphismes génétiques, qui peuvent moduler l'impact des facteurs environnementaux sur le génome, expliqueraient les différences interindividuelles observées dans la susceptibilité aux perturbateurs endocriniens rencontrés dans l'environnement.

2.4 Facteurs de risque reconnus

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence les facteurs de risque de survenue de cryptorchidie et d'hypospadias. Dans leur étude cas/témoin incluant 6 177 cryptorchidies, 1 345 hypospadias et 23 273 témoins, utilisant les données du registre danois, Sloth Weidner *et al.* (1999) ont montré l'existence de facteurs de risques communs, mais aussi de facteurs distincts pour ces deux types de malformation. L'association forte existant entre ces deux malformations chez le même sujet (risque de cryptorchidie chez un sujet porteur d'hypospadias OR 3,31 ; IC 95 % 2,44-4,48 ; risque d'hypospadias chez un sujet présentant une cryptorchidie OR 2,94 ; IC 95 % 2,33-3,72) est en

faveur de facteurs génétiques et/ou environnementaux communs. En outre, on retrouve plus fréquemment la même malformation chez un autre membre de la fratrie : le risque de cryptorchidie est multiplié par 4 lorsqu'un frère aîné présente cette malformation et le risque d'hypospadias se trouve multiplié par 10 si un aîné est hypospade.

Un petit poids de naissance chez un nouveau-né à terme et la prématurité (à l'origine d'un petit poids de naissance) constituent des facteurs de risques reconnus, ce qui suggère qu'hypospadias, cryptorchidie et retard de croissance *in utero* partageraient un facteur commun intervenant en début de grossesse. Cette hypothèse est renforcée par l'étude du risque de survenue de ces deux malformations dans les grossesses gémellaires : le risque est inversement corrélé au poids de naissance (Sloth Weidner *et al.*, 1999).

2.4.1 Facteurs d'origine parentale

Un certain nombre de facteurs de risque de survenue d'hypospadias et de cryptorchidies liés aux parents ont été identifiés.

Ainsi, l'âge de la mère supérieur à 35 ans, la primiparité et le tabagisme pendant la grossesse ont pu être associés à un risque accru d'hypospadias et de cryptorchidie par certains auteurs (Fisch *et al.*, 2001 ; Biggs *et al.*, 2002). Cette association n'a cependant pas été retrouvée par d'autres (Sloth Weidner *et al.*, 1999). L'âge de la puberté, l'obésité maternelle, la menace d'avortement constituent des facteurs de risque reconnus. Par ailleurs, l'analyse des grandes séries d'hypospadias a montré un excès d'accouchement par césarienne. Enfin, la naissance antérieure d'un enfant mort-né s'avère être un facteur de risque uniquement pour l'hypospadias (OR 2,02 ; IC 95 % 1,26-3,25) (Sloth Weidner *et al.*, 1999).

Les facteurs de risque d'hypospadias d'origine paternelle comprennent les malformations scrotales et testiculaires ainsi qu'une mobilité réduite et des altérations morphologiques des spermatozoïdes (Fritz et Czeizel, 1996).

2.4.2 Recours aux techniques de procréation assistée

L'étude de Silver *et al.*, (1999) a montré un risque 5 fois plus élevé d'hypospadias chez les garçons nés après fécondation *in vitro* (FIV). Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène serait l'administration de progestérone pour maintenir la grossesse. En effet, la progestérone étant un excellent substrat pour la 5 α -réductase, elle agirait comme un inhibiteur compétitif de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, indispensable au développement normal de l'urètre. Bien que les expérimentations animales aient confirmé cette hypothèse, la plupart des études épidémiologiques n'ont pu montrer une relation entre l'exposition à la progestérone pendant le premier trimestre de la grossesse et la survenue d'hypospadias (Manson & Carr, 2003).

Le risque accru de survenue d'hypospadias observé après FIV pourrait être lié à des troubles endocriniens sous-jacents, responsables de l'hypofertilité maternelle et/ou paternelle ou encore à des

anomalies endocriniennes chez le fœtus, plus fréquemment observées dans les couples hypofertiles (Silver, 2000). Une étude cas/témoins incluant 8 000 sujets, publiée par Kallen *et al.* en 1986, montre que la fertilité est inversement corrélée à l'hypospadias et vient en partie étayer cette hypothèse.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la tendance à l'augmentation des hypospadias observée dans certains pays - si cette tendance se confirme - pourrait être la transmission accrue à la descendance d'anomalies génétiques (affectant le métabolisme des androgènes, mutations du récepteur des androgènes, ...) en raison de l'amélioration des techniques chirurgicales de cure d'hypospadias et par l'augmentation du recours à la FIV chez les couples hypofertiles (Fritz et Czeizel, 1996 ; Silver, 2000).

2.4.3 Facteurs exogènes

Oestroprogestatifs

L'administration de progestatifs seuls pendant la grossesse ou en association avec des oestrogènes (contraceptifs oraux) en début de grossesse, a été rendue responsable de survenue d'hypospadias par certains auteurs (Aarskog, 1979). D'autres études plus récentes n'ont pas confirmé l'effet des oestroprogestatifs (Raman-Wilms *et al.*, 1995 ; Mayr *et al.*, 1999).

Clomifène

L'administration accidentelle de clomifène au début du 1^{er} trimestre de la grossesse a été signalée dans 2 cas d'hypospadias, mais il n'y a pas d'argument pour conclure à une liaison causale (Briggs *et al.*, 1998).

Diéthylstilbestrol (DES)

L'exposition au DES *in utero* a été associée à la survenue de cryptorchidies, d'hypospadias, de micropénis, de kystes de l'épididyme, de séminomes et possiblement des altérations de la spermatogénèse (Giusti *et al.*, 1995 ; Briggs *et al.*, 1998 ; Swan, 2000).

Médicaments divers

Le risque d'hypospadias est accru chez les enfants de mère épileptique, et une association préférentielle est reconnue avec l'exposition *in utero* à deux antiépileptiques : le valproate de sodium et la carbamazépine. D'autres médicaments comme la codéine ou certains analgésiques ont parfois été associés au risque d'hypospadias, mais ces associations n'ont pas été confirmées par les études ultérieures (Briggs *et al.*, 1998 ; North et Golding, 2000).

Infections

La survenue d'une infection virale (infection grippale) pendant le premier trimestre de la grossesse pourrait constituer un facteur de risque (North et Golding, 2000).

Régime alimentaire

Une étude longitudinale anglaise portant sur 7 928 garçons a montré un risque accru d'hypospadias chez les garçons dont la mère avait une alimentation végétarienne (OR 4,99 ; IC 95 % 2,1-11,88). Cette même étude a montré une plus grande proportion d'enfants hypospades chez les mères qui consommaient du soja (riche en phytoestrogènes), mais de façon non significative (North et Golding, 2000).

Exposition professionnelle

Un grand nombre d'études épidémiologiques conduites ces vingt dernières années se sont intéressées aux relations entre malformations congénitales (tous sites et tous types) et exposition professionnelle. Garcia, en 1998 a effectué une revue de 34 d'entre elles qui étudiaient spécifiquement les effets potentiels de l'exposition professionnelle aux produits phytosanitaires. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de cette revue. Quelques études plus récentes ont cependant pu rapporter des associations positives entre l'exposition professionnelle de la mère aux produits phytosanitaires dans le mois précédant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse et la survenue de malformations chez le nouveau-né, principalement des malformations affectant le squelette et le système nerveux central (Garcia *et al.*, 1999 ; Engel *et al.*, 2000). Les études tentant de montrer un lien entre l'exposition paternelle aux produits phytosanitaires pendant les 3 mois précédant la conception et le début de la grossesse, et la survenue de malformations congénitales ne sont pas concluantes (Garcia *et al.*, 1998).

Une des difficultés réside dans l'étude même de ces pathologies qui sont variées, parfois rares et difficiles à diagnostiquer. De plus, l'exposition à certains xénobiotiques pourrait induire des avortements spontanés de fœtus malformés, qui ne sont pas diagnostiqués et par conséquent jamais enregistrés. L'autre difficulté est liée à l'estimation de l'exposition, caractérisée le plus souvent de façon sommaire par le lieu de résidence et/ou la catégorie socio-professionnelle (Vrijheid *et al.*, 2003). Or l'exposition doit être décrite le plus précisément possible pour les deux parents car certains xénobiotiques sont susceptibles d'induire leurs effets avant la conception chez le père et/ou pendant les « fenêtres » critiques du développement fœtal, qui peuvent être de courte durée (quelques semaines). En outre, les individus sont rarement exposés dans leur profession à une seule substance mais plutôt à des mélanges. Ces difficultés méthodologiques sont encore accrues lorsque les données d'exposition sont recueillies rétrospectivement. Tout ceci souligne la nécessité de mettre en place des études capables de caractériser et d'évaluer précisément l'exposition, avant de tenter d'établir des relations avec la survenue de malformations congénitales.

Conclusion

L'étiologie des malformations des organes génitaux externes masculins est multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque cliniques ont été identifiés, en particulier retard de croissance intra-utérin et hypofertilité d'origine paternelle et/ou maternelle imposant le recours aux techniques de procréation

assistée. Des regroupements de cas familiaux sont également bien documentés, suggérant des facteurs de risque à la fois d'origine génétique et d'origine environnementale. Plusieurs types de mutations portant sur les gènes impliqués dans l'activité et le métabolisme des androgènes ont déjà été identifiés, permettant de déterminer des sous-groupes de population génétiquement susceptibles. Le rôle précis de l'exposition aux multiples substances possédant des propriétés de perturbateur endocrinien présentes dans l'environnement reste encore à définir. Les études les plus récentes émettent l'hypothèse de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec une substance (ou un mélange de substances) à propriétés de perturbateur endocrinien, qui pourrait à partir d'un certain seuil, conduire au développement d'une ou plusieurs malformations génitales. Des études d'épidémiologie moléculaire conduites chez les sujets porteurs de malformations des organes génitaux externes permettraient de mieux identifier les sous-groupes prédisposés et viendraient en partie étayer cette hypothèse.

3. Problématique locale

3.1 Saisine (reproduite en annexe 1)

Le 21 décembre 2001, le professeur Charles Sultan, endocrinologue pédiatrique au CHU de Montpellier signale au directeur général de la Santé un regroupement de 11 cas de malformations affectant les organes génitaux externes de nouveau-nés de sexe masculin, recensés par son service en un an.

Ces malformations graves (hypospadias, cryptorchidie, micropénis, pseudohermaphrodisme) lui paraissent être observées en nombre anormal, 3 à 4 fois supérieur à ce qui est attendu habituellement, et les cas semblent tous avoir en commun le fait de survenir dans des familles d'agriculteurs ou de personnes potentiellement exposées à des produits chimiques. De plus, les investigations effectuées chez ces 11 cas révèlent une absence de perturbations des fonctions endocrines et un profil génétique normal.

Un certain nombre de publications internationales faisant état de relations entre l'exposition environnementale à des produits chimiques (perturbateurs endocriniens), dont les pesticides, et une augmentation de l'incidence de certains troubles de la reproduction, le directeur général de la Santé demande à l'InVS d'investiguer ce groupement de cas dans le temps et dans l'espace afin d'établir s'il s'agit d'un cluster, d'une part en population générale et d'autre part chez les enfants d'agriculteurs. Par ailleurs, la survenue de ces cas paraissant concomitante du renforcement de la démoustication en prévention de la propagation du virus West Nile en 2000, se pose la question de la plausibilité d'une relation entre ces malformations et les épandages d'insecticides en Camargue. Enfin, la dernière question de la saisine porte sur le type d'études épidémiologiques à mettre en place afin d'explorer le lien entre exposition aux pesticides et malformations congénitales.

3.2 Matériel et méthode (protocole reproduit en annexe 2)

La méthodologie mise en œuvre s'appuie sur les guides de référence utilisés pour la prise en charge des agrégats spatio-temporels qui comprend plusieurs étapes de décision : enquête préliminaire, évaluation des cas et de l'exposition, évaluation de l'occurrence d'un agrégat (MMWR, 1990).

La première étape consiste en une vérification préliminaire de l'excès de cas, de l'existence ou non d'une surexposition aux pesticides des populations concernées, de la plausibilité d'un lien entre exposition et survenue de ces malformations congénitales.

Etude descriptive des cas à l'origine de la saisine

Une étude descriptive précise des cas a été effectuée à partir des données issues des dossiers médicaux, transmis par le professeur Sultan. Parallèlement, des informations sur les épandages réalisés en Languedoc-Roussillon pour la démoustication dans un but de confort ont été recueillies auprès de l'Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée). Enfin, la toxicité pour la reproduction des produits utilisés et la plausibilité d'une exposition *in utero* des cas rapportés ont été examinées.

Vérification de l'excès de malformations génitales en Languedoc-Roussillon

Un travail préalable d'identification des sources de données pouvant être sollicitées sur la région (examens médicaux obligatoires du nourrisson, registres) et des incidences de référence pouvant être utilisées a été effectué. La région Languedoc-Roussillon ne disposant pas d'un registre de malformations congénitales, une estimation de la prévalence des malformations génitales (MG) dans cette région était difficile. En outre, tous les registres français (et européens) ne travaillent pas de façon standardisée, certains n'enregistrant pas les cryptorchidies.

Afin de pouvoir identifier les cas et dans un souci d'exhaustivité, il a été décidé d'étudier uniquement les MG traitées par la chirurgie, les cas étant obtenus à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), extraites de la base nationale des résumés de sortie anonymes (RSA). En se référant au registre Centre-Est (Rhône-Alpes-Auvergne-Bourgogne), ces malformations, majoritairement des cryptorchidies et des hypospadias de tous types, représentent 75,5 % environ de l'ensemble des malformations congénitales de l'appareil génital masculin ; les autres MG, à type de micropénis isolé, pseudohermaphrodisme, n'étant pas systématiquement traitées par la chirurgie pendant la petite enfance n'entrent donc pas dans cette étude.

Une étude de la qualité des données du PMSI a été effectuée au préalable, afin d'évaluer la fiabilité du codage des séjours (concordance entre le nombre d'interventions, obtenu auprès des services de chirurgie urologique concernés et les données de la base RSA) ainsi que pour établir une définition de cas qui tienne compte des différentes techniques chirurgicales d'une part et de la variabilité du codage de ces interventions d'autre part. A cet effet, les chirurgiens spécialisés en urologie pédiatrique des principaux établissements de soins publics et privés de la région Languedoc-Roussillon ont été consultés et la définition de cas a été établie sur les codes « actes », sur une sous-sélection établie à partir des diagnostics et non pas sur les codes « diagnostic », sujets à variation lors du codage.

L'étude a porté sur la période débutant le 01/01/1998, date des premiers cas signalés par le professeur Sultan, et se terminant le 31/12/2001, dernière année de disponibilité des données du PMSI.

Le risque de MG en Languedoc-Roussillon a été estimé par le calcul du rapport du nombre d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et pour hypospadias de tous types chez les sujets résidant dans la région et pendant la période d'étude, au nombre d'interventions attendu dans cette population en référence à l'incidence nationale. Cette analyse a été également réalisée pour toutes les régions métropolitaines.

Cette étude est présentée dans le chapitre 4.

Etude spécifique de l'incidence chez les enfants d'agriculteurs

Ce type d'étude est difficile à mettre en place rapidement car toutes les données nécessaires ne sont pas disponibles à l'heure actuelle. Il s'agit notamment de la distribution des naissances agriculteurs/non agriculteurs dans la zone et sur la période d'étude et de l'incidence des malformations étudiées chez les agriculteurs français.

3.3 Description des cas du professeur Sultan

Le service d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Montpellier reçoit des enfants en hospitalisation et en consultation. Ces jeunes patients sont adressés par les pédiatres, les chirurgiens et urologues pédiatriques de Montpellier et de sa région. En 2000 et 2001, le professeur Sultan a recensé dans son service 13 cas de malformations de l'appareil génital chez le petit garçon à type de micropénis, verge coudée, hypospadias, cryptorchidie uni- ou bilatérale et pseudohermaphrodisme. Sur ces 13 cas, 12 enfants sont nés entre juillet 1998 et février 2001 ; un cas, né en janvier 1991, a été intégré à cette série.

Ces cas, présentés dans le tableau 1, ont fait l'objet d'une description clinique précise et d'exams paracliniques : caryotype et bilan hormonal (dosage plasmatique de la testostérone avant et après stimulation à l'HCG). Le professeur Sultan a mené un interrogatoire auprès de la famille au moment de la consultation portant sur la profession des parents, le lieu de résidence pendant la grossesse, la recherche d'antécédents familiaux de MG ainsi que la survenue d'une affection aiguë et la prise de médicaments pendant la grossesse.

Tableau 1 : Description des cas du professeur Sultan

N° de dossier	Année de naissance	Lieu résidence durant la grossesse	Profession mère	Profession père	Type de malfo	Examens paracliniques	Affection aiguë/médic pendant la grossesse
1	1991	13000	Sécrétaire médicale	Chef de culture viticole	Verge coudée courte Palum face antérieure Cryptorchidie unilat D	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non
2	1999	66000	Mère au foyer (milieu rural)	W en milieu agricole ?	Micropénis Hypospadias balanique	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non
3	2001	30000	Mère au foyer (milieu rural)	Ouvrier agroalimentaire (désinfection du matériel)	Micropénis	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Trinordiol (4 semaines) Antibiothérapie pour salpingite
4	2000	34000	Enseignante	Ingénieur agronome	Micropénis Verge coudée Hypospadias balanique	Caryotype : normal + bras court du 3 Dosage hormonal normal	Non
5	1999	34000	W en milieu agricole	W en milieu agricole	Micropénis Verge coudée Hypospadias périnéoscrotal Microtestis	Non renseigné	Non
6	2001	34000	Employée de maison	Salarié dans exploitation fruitière	Micropénis Verge coudée Hypospadias pénien	Caryotype normal	Non
7 (jumeau de 8)	2000	30000	Employée de banque	Instituteur	Cryptorchidie bilat	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Clomifène
8 (jumeau de 7)	2000	30000	Employée de banque	Instituteur	Hypospadias pénien médian Coudure du gland Hypertrophie du tablier préputial	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Clomifène
9	2000	84000	Sécrétaire (W à prox.d'une station d'épuration)	W dans une entreprise de transport	Micropénis Hypospadias Cryptorchidie bilat	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non
10	1998	07000	Mère au foyer	Maçon	Micropénis Hypospadias postérieur	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non
11	1999	30000	Mère au foyer	Agriculteur	Micropénis Cryptorchidie	Caryotype normal	Non

N° de dossier	Année de naissance	Lieu résidence durant la grossesse	Profession mère	Profession père	Type de malfo	Examens paracliniques	Affection aiguë/médic pendant la grossesse
					unilat G	Dosage hormonal normal	
12	1999	34000	Mère au foyer	Agriculteur	Micropénis Verge coudée Hypospadias post	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non renseigné
13	1999	30000	Mère au foyer	Peintre	Micropénis Cryptorchidie unilat G	Caryotype normal Dosage hormonal normal	Non

L'observation, à la naissance, d'une ou de plusieurs malformations associées des organes génitaux externes, voire d'une ambiguïté sexuelle requiert la prise en charge immédiate du nouveau-né. Les investigations comprennent un examen clinique, un bilan hormonal, génétique et radiologique afin d'en déterminer l'étiologie et orienter l'approche thérapeutique. L'examen clinique permet de localiser les testicules ou d'en confirmer l'absence, le caryotype assure la détermination génotypique du sexe, le test de stimulation à la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) évalue la fonction testiculaire. Des examens complémentaires sont effectués à la recherche de mutations du gène srY, WTI, du gène codant pour la 5 α - réductase, d'un déficit en 21-hydroxylase (P450 cyp21). A l'issue de ces investigations, un diagnostic peut être porté : syndrome d'insensibilité aux androgènes, hyperplasie surrénale congénitale, dysgénésie testiculaire, altération de la synthèse de testostérone.

Les deux types d'examens paracliniques (caryotype et test de stimulation à l'HCG) pratiqués chez ces enfants sont revenus normaux chez tous les cas (à l'exception du cas n° 5 qui n'est pas renseigné), ce qui exclut a priori certaines étiologies de MG masculines. Cependant, aucune information n'a été transmise sur les examens complémentaires éventuellement pratiqués, à la recherche de mutations sur certains gènes.

Dans cette série, on retrouve une prise médicamenteuse chez la mère pour 3 cas : poursuite d'un traitement contraceptif en début de grossesse dans un cas et prise d'inducteur d'ovulation dans deux cas - des jumeaux – qui constituent des facteurs de risque de MG connus, bien que parfois contestés. En revanche, la profession des parents n'est pas décrite de façon suffisamment précise pour évaluer l'environnement professionnel et l'exposition à des substances spécifiques, *a posteriori*. Par ailleurs, il apparaît difficile de mettre en évidence une augmentation du nombre de ces cas, en l'absence de données de référence fiables (par exemple, nombre de consultations/hospitalisations dans le service d'endocrinologie pédiatrique sur les années antérieures).

En conclusion, l'étude descriptive de ces 13 cas n'a pas permis de mettre en évidence une exposition particulière, ni d'identifier de facteurs de risque spécifiques liés à l'environnement, sur la base des données d'exposition qui ont été transmises par le professeur Sultan.

3.4 Investigation du signal environnemental

3.4.1 Démoustication du littoral méditerranéen

Objectifs et actions

En 1958, afin de favoriser le développement économique et touristique du littoral méditerranéen (celui-ci étant à cette époque envahi de moustiques), les Conseils généraux des départements de l'Hérault, du Gard et des Bouches-du-Rhône ont décidé la création de l'Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée). En 1963, les départements de l'Aude et des Pyrénées-Orientales les rejoignent.

Depuis 1982, date du désengagement de l'Etat, l'EID Méditerranée est exclusivement financée par les collectivités décentralisées : les cinq Conseils généraux et le Conseil Régional du Languedoc-Roussillon. L'EID Méditerranée est un service public, opérateur des collectivités territoriales.

L'objectif premier de l'EID Méditerranée était de réduire la nuisance des moustiques à un seuil tolérable pour la population. La démoustication qu'elle met en œuvre est un contrôle de la population des insectes et non une éradication.

A cette action première est venue s'ajouter des préoccupations environnementales :

- contrôle de nuisances biologiques (chironomes, ragondins) ;
- protection du littoral (restauration des cordons lagunaires) ;
- suivis écologiques et gestion des milieux naturels ;
- communication et éducation à l'environnement.

La démoustication du littoral méditerranéen est actuellement mise en œuvre sur 215 communes depuis l'étang de Berre jusqu'à la frontière espagnole à l'exception de la Camargue, parc naturel régional protégé (figure 3). Son action concerne le milieu rural (environ 10 000 hectares de zones humides sont traités deux à trois fois par an) et le milieu urbain (caves, vides sanitaires, fosses septiques, égouts...où 95 000 sites larvaires ont été recensés sur 500 hectares).

Figure 3 : Zone d'action de l'EID Méditerranée



Source : EID Méditerranée

Produits utilisés

Pour contrôler la multiplication des moustiques, l'EID Méditerranée est amenée à utiliser 10 insecticides pour leur action larvicide, adulticide ou mixte. Les sept substances actives qui les composent peuvent être regroupées en trois grandes catégories (tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des substances actives par catégories

Organophosphorés	Pyréthrinoïdes	Biologiques
Téméphos	Deltaméthrine	Bacillus Sphaerius
Fénitrothion	Esbiothrine	Bacillus Thuringiensis H14
Chorypyrifos éthyl		

L'évolution annuelle des quantités d'insecticides utilisés dépend essentiellement de la météorologie et plus particulièrement de la pluviométrie qui favorise l'éclosion des moustiques (tableau 3). On peut noter que :

- l'utilisation des pyréthrinoïdes est marginale. Il s'agit de produits adulticides ;

- concernant les organophosphorés, l'utilisation du téméphos tend à se développer depuis 1999 au dépend du fénitrothion ;
- l'utilisation des substances biologiques tend à se développer.

Ces évolutions sont amenées à se poursuivre.

Tableau 3 : Evolution annuelle des quantités de substances actives utilisées par l'EID Méditerranée – 1995/2001 (exprimées en kilogrammes)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Bacillus Sphaericus	544,1	322,9	264,5	210,5	93,5	54,1	54,6
Bacillus Thuringiensis H14	52,7	114,6	25,9	3 608,1	1 673,3	6 404,9	9 712,7
Téméphos	704,4	882,0	1 058,4	2 599,0	4 172,5	3 966,2	5 061,0
Fénitrothion	11 807,2	16 414,6	14 894,4	6 506,0	14 859,1	11 323,5	5 485,9
Chlorpyrifos éthyl	1,2	2,3	0,9	0,5	0,1	0,0	0,0
Deltaméthrine	6,3	9,8	4,8	4,0	9,8	4,0	3,1
Esbiothrine	1,9	2,4	1,4	1,1	3,2	1,3	1,0

La période de traitement s'étend principalement d'avril à octobre mais elle peut également évoluer d'une année sur l'autre suivant la pluviométrie.

Concernant plus spécifiquement les traitements pour lutter contre la propagation du virus West-Nile, l'EID Méditerranée précise qu'ils ont concerné :

- l'année 2000 uniquement ;
- les départements de l'Hérault et du Gard, sur des surfaces traitées limitées (220 hectares dans l'Hérault et 320 hectares dans le Gard) figurant déjà dans la liste des sites suivis par l'EID. Méditerranée ;
- un seul produit (larvicide à base de téméphos).

3.4.2 Réponse à la saisine

Parmi les substances actives suspectées d'être des perturbateurs endocriniens et recensées dans le rapport du Comité de la prévention et de la précaution (CPP, 2002), seul le chlorpyrifos a été utilisé par l'EID Méditerranée en quantités minimales (maximum de 2,3 kg en 1996) et ne l'est plus depuis l'année 2000.

Il est à préciser en outre, qu'aucun épandage pour la démoustication n'est autorisé en Camargue, zone protégée, y compris pour la lutte contre le virus West Nile.

L'étude du lieu de résidence des parents des 13 cas signalés par le professeur Sultan montre qu'ils sont répartis de façon aléatoire sur la région Languedoc-Roussillon, certains d'entre eux ne résidant pas dans les zones traitées par l'EID Méditerranée. En conséquence, il paraît peu plausible d'établir un lien entre l'augmentation temporelle du nombre des cas, signalée par le professeur Sultan entre 1998 et 2000 et les épandages d'insecticides dans le cadre de la démoustication en Languedoc-Roussillon.

La dernière requête de la saisine portait sur un programme de recherche à mettre en œuvre sur la problématique « pesticides et troubles de la reproduction en France ». Plusieurs programmes de recherche sur la problématique « pesticides et santé », principalement en milieu professionnel sont en cours de réalisation. Pour ce qui concerne la population générale, l'étude TIMOUN que l'INSERM (U 435) mettra prochainement en place explorera spécifiquement les conséquences des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal en Guadeloupe dans une cohorte de 1200 femmes enceintes et 300 nouveaux-nés. Par ailleurs, l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) a pour objectif de rassembler toutes les bases de données disponibles et devra, à terme, évaluer l'exposition des populations. D'une façon plus générale, l'étude des facteurs déterminants pré et postnataux du développement et de la santé de l'enfant sont explorés par l'étude EDEN (INSERM-IFR69) ainsi que l'étude PELAGIE (INSERM-U 435) qui s'intéresse plus spécifiquement aux relations entre pollutions environnementales et reproduction en Bretagne. Enfin, l'Observatoire de la fertilité vient de démarrer un programme visant à mieux connaître la fertilité en France ; il étudiera la relation potentielle avec l'exposition à certains facteurs environnementaux par l'alimentation et l'eau potable.

4. Etude des malformations génitales opérées du garçon à partir des données du PMSI

4.1. Introduction

L'objectif de cette étude est de déterminer si l'hypothèse d'un excès de malformations génitales dans la population d'enfants du Languedoc-Roussillon par rapport aux données française est plausible. Il a été décidé d'approcher cette prévalence en analysant les données d'hospitalisations pour malformations génitales. Toutes les malformations génitales ne donnaient pas lieu à une hospitalisation, mais il est apparu après avoir consulté les chirurgiens de la région que les patients porteurs d'une cryptorchidie ou d'un hypospadias étaient majoritairement opérés. Les MG retenues dans cette étude étaient donc les cryptorchidies et les hypospadias de tous types, opérés dans les services de chirurgie pédiatrique des différents établissements de soins publics et privés ayant une activité de court séjour.

4.2. Matériel et méthodes

Les cas ont été identifiés à partir du PMSI qui a pour objectif l'analyse médico-économique de l'activité hospitalière à des fins budgétaires.

Les données sont recueillies de manière continue et standardisée et permettent d'identifier les pathologies qui sont traitées dans les établissements. Chaque séjour hospitalier génère la création d'un résumé de sortie standardisé (RSS) contenant des informations médico-administratives. Les pathologies sont codées à l'aide de la classification internationale des maladies de l'OMS 10^{ème} révision (CIM10) depuis 1997. Trois types de diagnostics sont codés : un diagnostic principal et, si nécessaire, un diagnostic relié et/ou des diagnostics associés. Les actes diagnostiques ou thérapeutiques sont codés à partir de la classification des actes médicaux (CdAM). Ces RSS sont transformés en RSA avant d'être transmis aux tutelles administratives. Les bases régionales de RSA sont centralisées à l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) afin de constituer une base nationale de données.

4.2.1. Définition de cas

Les données du PMSI concernant des séjours et non des patients, l'estimation précise d'une incidence ou d'une prévalence annuelle de cas de MG est difficile. En effet, en l'absence d'une identification univoque de chaque patient, il n'est pas possible de déterminer le premier séjour d'un patient pour la pathologie étudiée ni d'identifier les réadmissions d'un patient au cours d'une même

année. Depuis l'année 2001, chaque séjour comporte un numéro identifiant le patient. Cette nouvelle variable n'a pas été analysée car elle n'était pas présente pour toute la période, mais il sera intéressant de la prendre en compte dans les futures études.

Cependant, dans le cas de pathologies opérées, la prévalence ou l'incidence peut être approchée en sélectionnant les séjours correspondants à une intervention chirurgicale précise à partir d'une combinaison de diagnostics et d'actes chirurgicaux. Mouquet *et al.* dans une étude publiée en 2002 sur l'analyse des séjours chirurgicaux pour pathologie cancéreuse montrent que pour les localisations cancéreuses traitées assez systématiquement par la chirurgie, le nombre de séjours chirurgicaux est très proche du nombre de cas incidents (34 154 vs 33 405 pour les cancers colo-rectaux, 27 832 vs 26 474 pour les cancer de la prostate). Les hypospadias et cryptorchidies étant traités plutôt par chirurgie, cette approche a été retenue pour notre étude.

Après validation de la sélection des codes de diagnostics et d'actes chirurgicaux par des chirurgiens urologues pédiatriques, la définition d'un cas correspond à un séjour pour intervention chirurgicale d'une cryptorchidie (CIM10 : codes de la série Q53 ou Q550-Q552) ou d'un hypospadias (CIM10 : codes de la série Q54) chez un enfant âgé de moins de 7 ans au 31/12/2001, résidant dans la région considérée (Annexe 3).

La période d'étude débute le 01/01/1998, date des premiers cas signalés par le professeur Sultan, et se termine le 31/12/2001, dernière année de disponibilité des données du PMSI. La tranche d'âge 0-6 ans a été retenue pour tenir compte de la variabilité des pratiques chirurgicales. L'analyse par région a concerné toutes les interventions chirurgicales pour les enfants résidents incluant celles pratiquées dans un établissement hospitalier d'une autre région. L'analyse a été faite sur la commune de résidence, à défaut de connaître le lieu de naissance.

4.2.2. Sélection des données

Les données issues de la base nationale du PMSI public et privé pour la période 1998-2001, concernent les séjours d'enfants de moins de 7 ans pour lesquels étaient codés en diagnostic principal (DP), relié ou associé (DA) un code de la série Q53 (cryptorchidie), Q54 (hypospadias) ou Q550 - Q552 (absence et aplasie du testicule, autres malformations congénitales du testicule et du scrotum) associés aux codes d'actes suivants : N796, N797, N798, N799, N802, N803, N804, N807, N809, N310, N311, N312, N568, N282, N272, N283, N284, N769 (Annexe 3).

En raison de l'absence de transmission de données de certains semestres pour quelques établissements hospitaliers, les données ont été redressées en remplaçant le semestre manquant par celui de l'année précédente ou de l'année suivante (tableau 4).

Tableau 4 : Modalités de remplacement des données manquantes pour certains établissements hospitaliers en France – 1998/2001

Etablissements	Semestres manquants	Remplacés par
CHU de Rouen	2 ^{ème} semestre 1999	2 ^{ème} semestre 1998
Clinique Rhône Durance	2 ^{ème} semestre 2000	2 ^{ème} semestre 1999
Clinique Pasteur-Evreux	1 ^{er} semestre 1998	1 ^{er} semestre 1999
Centre médical du Mantois	1 ^{er} et 2 ^{ème} semestre 2001	1 ^{er} et 2 ^{ème} semestre 2000
Clinique Saint Vincent-Carcassone	1 ^{er} et 2 ^{ème} semestre 1998	1 ^{er} et 2 ^{ème} semestre 1999

Les séjours correspondant aux critères suivants ont été exclus de l'analyse :

- les séjours des malades résidant dans les départements et territoires d'outre-mer (DOM-TOM), compte-tenu d'une exposition à un environnement potentiellement très différent de la France métropolitaine, d'une part et du fait que l'ethnicité pourrait constituer un facteur de risques de ce type de malformations, d'autre part (746 séjours concernés),
- les séjours de personnes résidant à l'étranger et venant se faire traiter en France, pour les mêmes raisons,
- les séjours avec un code géographique inconnu ou imprécis puisqu'il n'était pas possible de les classer dans l'une des 22 régions françaises. Ces séjours représentaient moins de 2 % du total des séjours, sauf pour les 3 établissements suivants : Centre hospitalo-universitaire de Nantes (1^{er} semestre 2001), Centre Hospitalier du Mans (année 1999), Centre Hospitalier de Valence (1^{er} semestre 2001).

Au total 1 140 séjours ont été exclus de la base de données soit environ 3 % du nombre total de séjours.

• Constitution de la base de données des séjours pour cryptorchidies opérées

Cette sélection a été établie en retenant les séjours correspondant aux critères suivants :

- séjours pour lesquels est codé en diagnostic principal, relié ou associé un code de la série Q53 (cryptorchidie) ou les codes Q550-Q551-Q552 (autres malformations congénitales des testicules et du scrotum) ;
- séjours pour lesquels est codé un acte de la liste suivante : N796, N797, N798, N799, N802, N803, N804, N807, N809 ;
- séjours appartenant aux catégories majeures de diagnostic (CMD) suivantes :

- CMD 11 : affections du rein et des voies urinaires à l'exception des séjours pour intervention majeure sur la vessie,
 - CMD 12 : affections de l'appareil génital masculin,
 - CMD 24 : Séances et séjours de moins de 24 heures,
 - CMD 23 : Facteurs influant l'état de santé et autres motifs de recours aux soins. Seuls les séjours ayant un diagnostic principal d'hydrocèle congénitale ont été retenus,
 - CMD 6 : Affections du tube digestif à l'exception des séjours pour interventions majeures sur le colon et l'intestin,
- les séjours appartenant à d'autres CMD représentaient peu de cas et ont été retenus ou non en fonction de la cohérence des actes et des diagnostics codés pour chaque séjour.

- **Constitution de la base de données des séjours pour hypospadias opérés**

Cette sélection a été établie en retenant les séjours correspondant aux critères suivants :

- séjours pour lesquels est codé en diagnostic principal un code de la série Q54 (hypospadias) ;
- séjours pour lesquels est codé un acte de la liste suivante : N310, N311, N312, N568, N282, N272, N283, N284, N769 ;
- séjours appartenant aux CMD suivantes :
 - CMD 11 : affections du rein et des voies urinaires,
 - CMD 12 : affections de l'appareil génital masculin,
 - CMD 24 : séances et séjours de moins de 24 heures.

4.2.3. Analyse

L'analyse a été conduite séparément pour les hypospadias et les cryptorchidies. L'étude descriptive a permis d'analyser la répartition des séjours en fonction de l'âge au moment de l'intervention et du codage des diagnostics.

Pour chaque région, des taux bruts d'interventions chirurgicales de MG pour 1000 garçons âgés de moins de 7 ans ont été calculés. La population choisie comme dénominateur pour chaque région est le nombre de garçons résidents de moins de sept ans calculé pour chaque année à partir des données du recensement de 1999 redressées au 1^{er} janvier de chaque année. Les données pour l'année 1998 résultent d'une interpolation entre les recensements de 1990 et 1999 et celles de l'année 2000 et 2001 correspondent aux projections omphales de l'Institut national de statistiques et des études économiques (Insee).

De même, des taux standardisés sur l'âge ont été calculés en utilisant la méthode de standardisation directe avec la population française comme population de référence.

L'estimation de la sur-incidence des interventions chirurgicales pour hypospadias ou cryptorchidie par rapport à la moyenne de la France a été obtenue en calculant le *standardized incidence ratio* (SIR) de chaque région après standardisation indirecte. Le SIR est le rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus. Un excès de malformations génitales était considéré significatif si l'intervalle de confiance à 95 % du SIR ne contenait pas la valeur 1. L'intervalle de confiance a été calculé selon la formule présentée par Bouyer (Bouyer, 1995).

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels ACCESS® version 2002 et SPSS® version 11.0.1.

4.3. Résultats

4.3.1. Cryptorchidies

En France pour la période 1998-2001, 24 266 séjours ont concerné une intervention chirurgicale pour cryptorchidie : 5 787 en 1998, 6 138 en 1999, 6 076 en 2000 et 6 265 en 2001. La répartition par région du nombre de séjours pour cryptorchidies opérées figure dans le tableau 5.

Tableau 5 : Nombre de séjours pour cryptorchidies opérées, par région et par année, France 1998 – 2001*

Région	1998	1999	2000	2001	1998-2001
Alsace	198	185	200	185	768
Aquitaine	238	233	236	200	907
Auvergne	102	127	115	111	455
Basse-Normandie	142	144	166	177	629
Bourgogne	147	175	136	153	611
Bretagne	289	287	308	329	1 214
Centre	199	220	219	233	871
Champagne-Ardenne	180	181	160	194	715
Corse	18	24	16	18	76
Franche-Comté	127	155	144	155	581
Haute-Normandie	181	194	206	195	776
Ile-de-France	990	1 184	1 122	1 155	4 451
Languedoc-Roussillon	201	193	236	278	908
Limousin	32	47	40	41	160
Lorraine	295	304	303	355	1 257
Midi-Pyrénées	209	223	218	226	876
Nord-Pas-de-Calais	559	491	530	511	2 091
Pays-de-Loire	323	314	362	339	1 338
Picardie	177	208	183	213	781
Poitou Charentes	162	155	176	174	667
Provence-Alpes-Côte d'Azur	479	484	405	465	1 833
Rhône-Alpes	539	610	595	558	2 302
France	5 787	6 138	6 076	6 265	24 266

* Les données concernant la Corse et le Limousin sont à considérer avec précaution en raison du faible nombre de cas observés.

4.3.1.1. Description des séjours

- **Age au moment de l'intervention**

L'intervention chirurgicale est réalisée, le plus fréquemment, entre 2 et 3 ans quelle que soit l'année étudiée (tableau 6). On peut cependant noter une tendance à l'augmentation du nombre d'interventions entre 1 et 2 ans, passant de 14,3 % du total des interventions en 1998 à 17,9 % en 2001. Cette tendance, si elle se confirme, pourrait correspondre à la prise en compte de recommandations formulées par des urologues pédiatriques d'opérer avant l'âge de 2 ans pour diminuer les complications tardives d'hypofertilité.

Tableau 6 : Répartition des interventions pour cryptorchidies, par âge et par année, France
1998 – 2001

Age	1998		1999		2000		2001	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
0	314	5,4	317	5,2	308	5,1	321	5,1
1	828	14,3	934	15,2	1 025	16,9	1 121	17,9
2	1 375	23,8	1 388	22,6	1 427	23,4	1 569	25,1
3	914	15,8	975	15,9	951	15,7	955	15,2
4	745	12,9	823	13,4	782	12,9	756	12,1
5	800	13,8	815	13,3	761	12,5	754	12,0
6	811	14,0	886	14,4	822	13,5	789	12,6
Total	5 787		6 138		6 076		6 265	

L'analyse par région montre que pour la majorité d'entre elles la fréquence maximale des interventions se situe aussi entre 2 et 3 ans. Cependant, pour les régions Corse et Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca), les interventions semblent être effectuées plus précocement, entre 1 et 2 ans, avec une proportion d'interventions chez les moins de 1 an un peu plus élevée en Paca que dans les autres régions. En revanche, dans la région Nord-Pas-de-Calais, les interventions réalisées après l'âge de 6 ans sont majoritaires (Annexe 4).

- **Répartition des diagnostics de cryptorchidies et malformations congénitales des testicules et du scrotum**

23 773 séjours comprennent un ou plusieurs codes diagnostic de cryptorchidie et 818 (3,4 %) au moins un code diagnostic de malformations congénitales des testicules et du scrotum (325 séjours comportent à la fois les deux types de codages). Le diagnostic de testicule en situation anormale représente 48,7 % des diagnostics (tableau 7). La fréquence des cryptorchidies unilatérales est d'environ 34,6 % et celle des cryptorchidies bilatérales de 9,8 %. La proportion de codes imprécis (Q539) est inférieure à 5 %. L'aplasie et l'hypoplasie du testicule représentent 2,2 % des diagnostics. Concernant le codage du diagnostic principal, la majorité des séjours (87,2 %) comportent un code de cryptorchidie ou d'aplasie et hypoplasie testiculaire ; 9,5 % des séjours ont un code de hernie

inguinale cette pathologie étant fréquemment associée aux cryptorchidies. Pour les séjours restants, les diagnostics principaux correspondent pour 2,9 % des séjours à une pathologie urogénitale (phimosis, hydrocèle, hypospadias essentiellement), à une pathologie herniaire autre qu'inguinale (0,2 %) et à d'autres malformations associées (0,2 %).

Tableau 7 : Répartition en pourcentage des types de diagnostics de cryptorchidies et d'atteintes des testicules et du scrotum, France 1998 – 2001*

Code CIM10	Libellé	DP et/ou DA*	%	DP	%
Q530	Testicule en position anormale	11 832	48,7	10 207	42,1
Q531	Cryptorchidie unilatérale	8 396	34,6	7 169	29,5
Q532	Cryptorchidie bilatérale	2 369	9,8	2 212	9,1
Q539	Cryptorchidie	1 176	4,8	1 043	4,3
Q550	Absence congénitale ou aplasie du testicule	427	1,8	317	1,3
Q551	Hypoplasie du testicule et du scrotum	87	0,4	34	0,1
Q552	Malformation congénitale du testicule et du scrotum	304	1,3	182	0,8

* certains séjours peuvent avoir plusieurs codes Q53 ou Q55 en diagnostic principal (DP) et diagnostics associés (DA).

La répartition des diagnostics est relativement stable sur les quatre années de la période d'étude (tableau 8).

Tableau 8 : Répartition en pourcentage des types de diagnostics de cryptorchidies et d'atteintes des testicules et du scrotum, par année*, France 1998 – 2001*

Code CIM10	Libellé	1998	1999	2000	2001
Q530	Testicule en position anormale	50,0 %	49,3 %	48,7 %	47,1 %
Q531	Cryptorchidie unilatérale	34,1 %	34,4 %	34,5 %	35,4 %
Q532	Cryptorchidie bilatérale	8,8 %	10,0 %	9,8 %	10,4 %
Q539	Cryptorchidie	4,7 %	4,6 %	5,1 %	5,0 %
Q550	Absence congénitale ou aplasie du testicule	1,9 %	1,5 %	1,8 %	1,8 %
Q551	Hypoplasie du testicule et du scrotum	0,5 %	0,2 %	0,3 %	0,4 %
Q552	Malformation congénitale du testicule et du scrotum	1,1 %	1,3 %	1,3 %	1,2 %

* certains séjours peuvent avoir plusieurs codes Q53 ou Q55 en diagnostic principal (DP) et diagnostics associés (DA).

La fréquence du code Q530 (testicule en position anormale) augmente sensiblement avec l'âge, à l'inverse des cryptorchidies unilatérales. Les aplasies testiculaires diminuent surtout après 3 ans (Annexe 4).

Les pratiques de codage concernant les diagnostics de cryptorchidies sont différentes suivant les régions (Annexe 4). La fréquence du diagnostic de testicule en situation anormale (Q530) varie de 28,8 % en région Centre à 95,7 % en Auvergne. Le diagnostic de cryptorchidie unilatérale (Q531) varie de 21,4 % à 66,9 % et celui de cryptorchidie bilatérale (Q532) de 4,2 % à 35,7 %. Ces variations observées dans le codage des cryptorchidies montrent les difficultés de choix et de hiérarchisation des codes notamment entre le code très général Q530 et les codes de cryptorchidies. Cette variabilité rend difficile l'analyse des différents types diagnostics, l'étude doit donc concerner les cryptorchidies dans leur ensemble

- **Pathologies les plus fréquemment associées aux cryptorchidies**

L'association à un diagnostic de hernie inguinale est fréquente et retrouvée pour 4 451 séjours soit 18,3 %. Il faut noter que le diagnostic de hernie inguinale est codé en diagnostic principal pour 52 % de ces séjours. Les interventions pour cryptorchidies et hernies inguinales associées sont très fréquentes chez les enfants de moins d'1 an puisque cela concerne 63 % des séjours dans cette tranche d'âge. Ensuite, la fréquence de l'association avec une hernie inguinale diminue fortement avec l'âge, passant de 21,8 % pour les garçons de 1 à 2 ans à 10,9 % pour les garçons de 6 à 7 ans.

En revanche, les autres pathologies associées classiquement décrites sont peu codées probablement car elles ne font pas l'objet d'une intervention chirurgicale concomitante. La fréquence d'une association à un hypospadias est de 0,3 %, à une hydrocèle congénitale de 1,5 % et à une malformation congénitale de l'appareil urinaire de 0,5 %.

4.3.1.2. Taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies

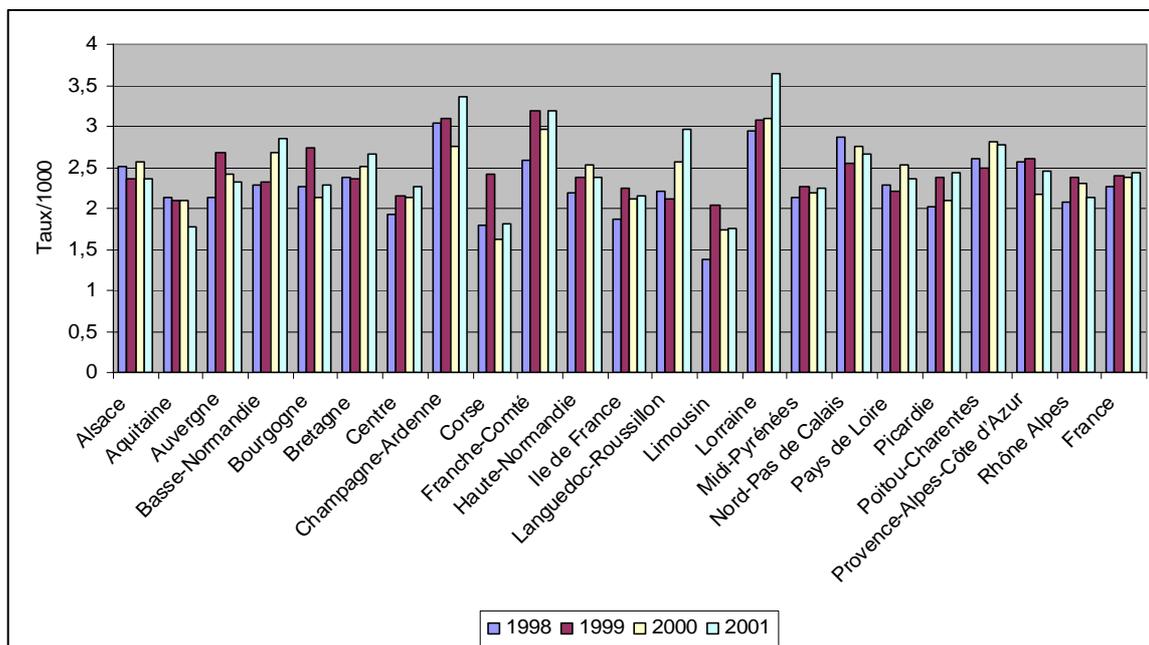
- **Taux bruts par région**

Les taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie ont été calculés pour 1 000 garçons pour chaque région, par année et pour la période 1998-2001 (tableau 9 et figure 4). Ils varient de 1,72/1000 en Limousin à 3,19/1000 en Lorraine. Trois régions présentent des taux élevés (Lorraine, Champagne-Ardennes et Franche-Comté), alors que pour la Corse, le Limousin et l'Aquitaine, les taux sont assez bas. Les taux ont tendance à augmenter régulièrement depuis quatre ans en Basse-Normandie et Lorraine et plus récemment en Bretagne et Languedoc-Roussillon, alors qu'ils tendent à diminuer en Aquitaine et dans une moindre mesure en Rhône-Alpes. Ces tendances sont significatives pour la Basse-Normandie seulement.

Tableau 9 : Taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies,
par région et par an, France 1998 – 2001

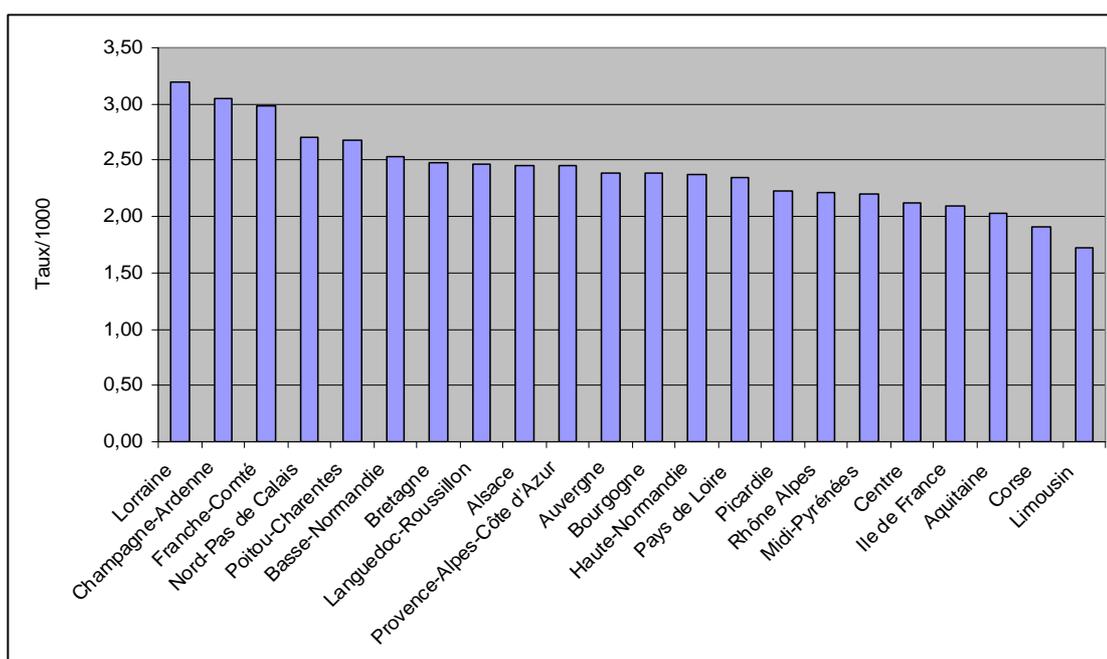
Région	1998	1999	2000	2001	1998-2001
Alsace	2,51	2,36	2,56	2,35	2,45
Aquitaine	2,14	2,09	2,10	1,77	2,03
Auvergne	2,13	2,67	2,42	2,32	2,38
Basse-Normandie	2,28	2,32	2,68	2,85	2,53
Bourgogne	2,27	2,73	2,13	2,29	2,38
Bretagne	2,38	2,35	2,51	2,66	2,48
Centre	1,93	2,15	2,14	2,26	2,12
Champagne-Ardenne	3,03	3,09	2,75	3,35	3,05
Corse	1,80	2,42	1,62	1,82	1,91
Franche-Comté	2,58	3,18	2,97	3,18	2,98
Haute-Normandie	2,18	2,37	2,53	2,38	2,37
Ile de France	1,87	2,25	2,12	2,15	2,10
Languedoc-Roussillon	2,20	2,12	2,56	2,97	2,47
Limousin	1,38	2,03	1,73	1,76	1,72
Lorraine	2,94	3,07	3,10	3,64	3,19
Midi-Pyrénées	2,13	2,26	2,19	2,24	2,20
Nord-Pas de Calais	2,87	2,54	2,76	2,66	2,71
Pays de Loire	2,28	2,21	2,53	2,35	2,34
Picardie	2,01	2,38	2,10	2,43	2,23
Poitou-Charentes	2,61	2,50	2,82	2,77	2,68
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2,57	2,61	2,17	2,46	2,45
Rhône Alpes	2,08	2,37	2,30	2,13	2,22
France	2,26	2,40	2,37	2,43	2,37

Figure 4 : Taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies par région et par an, France 1998 – 2001



Les taux bruts moyens d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies calculés pour la période d'étude sont représentés par ordre décroissant sur la figure 5. En région Languedoc–Roussillon ce taux (2,47/1000) est supérieur au taux moyen pour la France (2,37/1000).

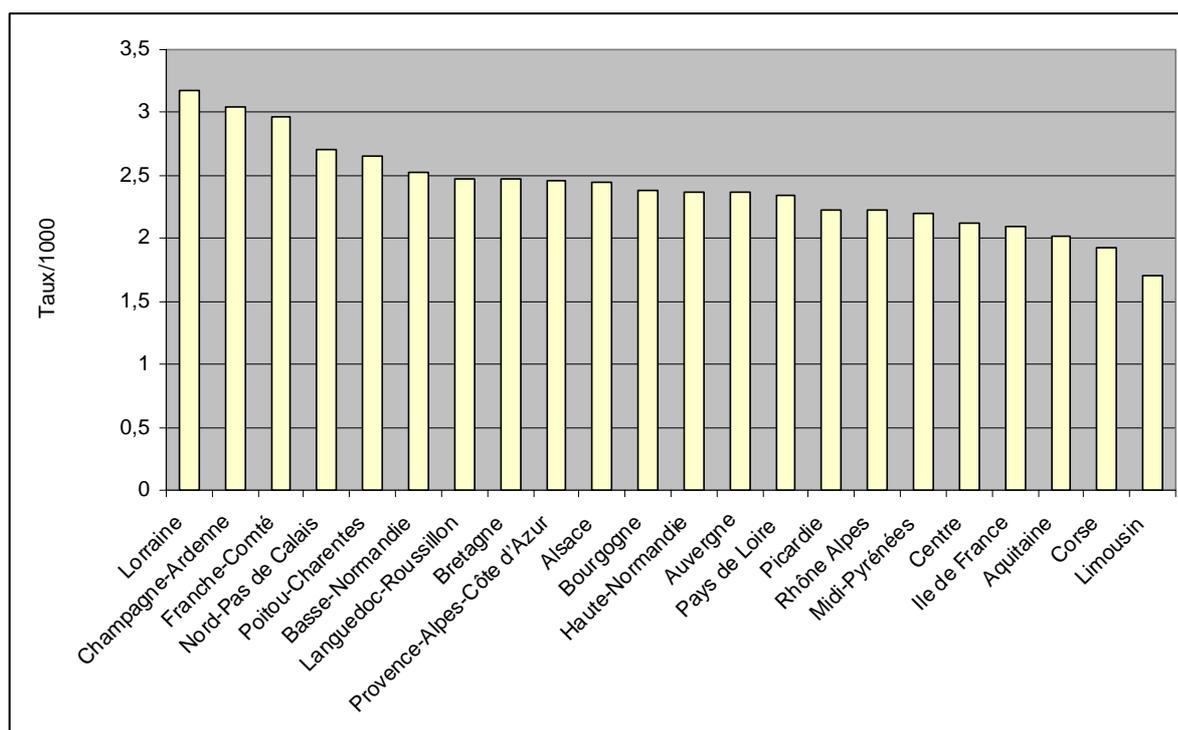
Figure 5 : Taux bruts moyens d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies par région, France 1998 – 2001



- Taux standardisés sur l'âge par région

Les taux régionaux ont été standardisés par rapport à la structure d'âge de la population française des garçons âgés de moins de 7 ans. Les taux standardisés d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies calculés pour la période d'étude sont représentés par ordre décroissant sur la figure 6. Les taux bruts et standardisés moyens de cryptorchidies opérées ne sont pas statistiquement différents (Annexe 4).

Figure 6 : Taux standardisés moyens d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies par région, France 1998 – 2001



- **Estimation d'une sur-incidence régionale d'intervention chirurgicale de cryptorchidies par rapport au taux moyen de la France**

Si l'on compare les nombres observés aux nombres attendus d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies de chaque région après standardisation indirecte sur les taux pour la France, cinq régions présentent un excès de cryptorchidies opérées significatif : Lorraine, Champagne–Ardennes, Franche-Comté, Nord-Pas-de-Calais et Poitou-Charentes. Six régions présentent un taux significativement inférieur au taux national : Rhône-Alpes, Midi-Pyrénées, Centre, Ile-de-France, Aquitaine, Limousin. Aucune différence significative n'est retrouvée pour les autres régions (tableau 10, figure 7).

Il n'est pas mis en évidence d'excès de cas de cryptorchidies opérées pour la région Languedoc-Roussillon.

Tableau 10 : Comparaison des nombres observés et attendus d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies par région, France 1998 – 2001

Région	Observé	Attendu	SIR*	IC 95 %**	Significativité***
Lorraine	1 257	935	1,34	1,27 - 1,42	S+
Champagne-Ardenne	715	554	1,29	1,20 - 1,39	S+
Franche-Comté	581	463	1,26	1,16 - 1,36	S+
Nord-Pas-de-Calais	2 091	1 827	1,14	1,10 - 1,19	S+
Poitou-Charentes	667	592	1,13	1,04 - 1,22	S+
Basse-Normandie	629	589	1,07	0,99 - 1,15	NS
Bretagne	1 213	1 161	1,04	0,99 - 1,11	NS
Languedoc-Roussillon	908	870	1,04	0,98 - 1,11	NS
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 833	1 766	1,04	0,99 - 1,09	NS
Alsace	768	743	1,03	0,96 - 1,11	NS
Bourgogne	455	453	1,00	0,91 - 1,10	NS
Auvergne	611	608	1,00	0,93 - 1,09	NS
Haute-Normandie	776	776	1,00	0,93 - 1,07	NS
Pays-de-la-Loire	1 338	1 354	0,99	0,94 - 1,04	NS
Picardie	781	828	0,94	0,88 - 1,01	NS
Rhône-Alpes	2 302	2 456	0,94	0,90 - 0,98	S-
Midi-Pyrénées	876	942	0,93	0,87 - 0,99	S-
Centre	871	973	0,90	0,84 - 0,96	S-
Ile-de-France	4 451	5 002	0,89	0,86 - 0,92	S-
Aquitaine	907	1 060	0,86	0,80 - 0,91	S-
Corse	76	94	0,81	0,64 - 1,01	NS
Limousin	160	220	0,73	0,62 - 0,85	S-

* Standardized incidence ratio

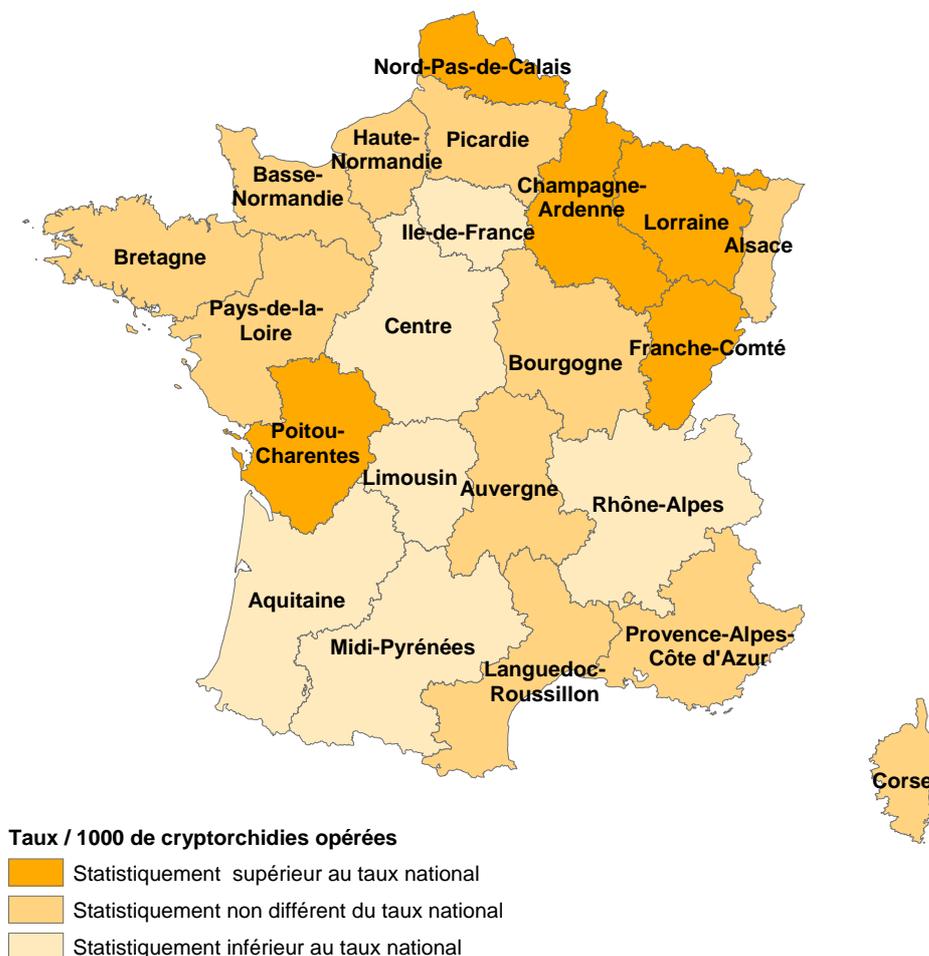
** Intervalle de confiance à 95%

*** S+ Taux standardisé régional significativement supérieur au taux de la France

NS Taux standardisé régional non différent du taux de la France

S- Taux standardisé régional significativement inférieur au taux de la France

Figure 7 : Répartition géographique des taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies, France 1998 – 2001



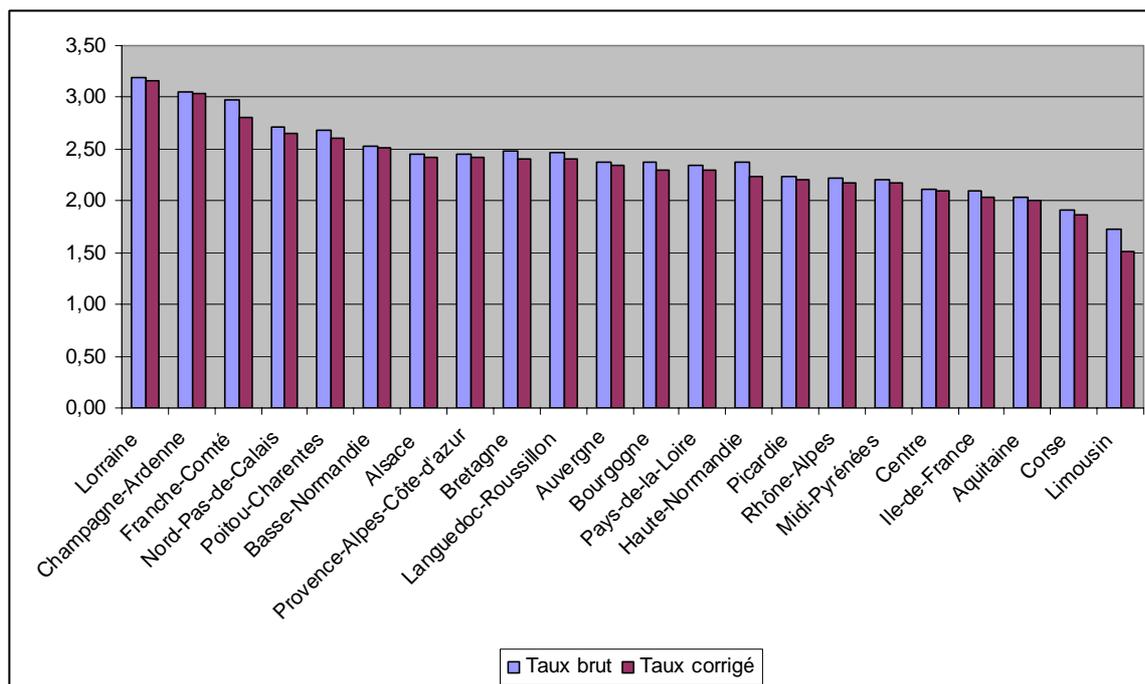
- **Etude particulière sur les cryptorchidies bilatérales**

Les cryptorchidies bilatérales sont parfois opérées en deux temps. Dans ce cas les patients peuvent éventuellement être sélectionnés deux fois pendant la période d'étude. Au total 2 369 séjours comportaient un code de cryptorchidie bilatérale (Q532).

Les séjours potentiellement en doublon étaient ceux pour lesquels un seul code d'acte pour orchidopexie unilatérale a été retrouvé (les séjours avec 2 codes d'orchidopexie unilatérale ou un code d'orchidopexie bilatérale sont exclus).

On retrouve 544 séjours qui sont répartis sur toute la France. L'analyse des données sans ces séjours ne montre pas de modification notable sur les taux bruts d'intervention pour cryptorchidie sauf pour la Franche-Comté et le Limousin (figure 8). Ces séjours ont été conservés dans l'analyse.

Figure 8 : Taux bruts et standardisés moyens d'interventions chirurgicales pour cryptorchidies bilatérales par région, France 1998 – 2001



4.3.2 Hypospadias

En France pour la période 1998-2001, 10 157 séjours ont concerné une intervention chirurgicale pour hypospadias : 2 309 en 1998, 2 600 en 1999, 2 603 en 2000 et 2 645 en 2001. La répartition par région du nombre de séjours pour hypospadias opérés figure dans le tableau 11.

Tableau 11 : Nombre de séjours pour hypospadias opérés par régions et par année, France**1998 – 2001***

Région	1998	1999	2000	2001	1998-2001
Alsace	94	85	97	112	388
Aquitaine	96	113	110	119	438
Auvergne	41	48	47	57	193
Basse-Normandie	63	57	50	48	218
Bourgogne	51	65	57	50	223
Bretagne	101	100	117	121	439
Centre	81	81	63	80	305
Champagne-Ardenne	50	51	66	58	225
Corse	3	7	5	4	19
Franche-Comté	34	35	39	52	160
Haute-Normandie	91	85	94	82	352
Ile-de-France	503	630	591	564	2 288
Languedoc-Roussillon	73	85	80	70	308
Limousin	19	16	16	19	70
Lorraine	94	107	80	107	388
Midi-Pyrénées	92	110	122	91	415
Nord-Pas-de-Calais	184	195	197	195	771
Pays-de-Loire	73	81	98	122	374
Picardie	69	64	89	70	292
Poitou-Charentes	42	59	62	60	223
Provence-Alpes-Côte d'Azur	223	249	226	251	949
Rhône-Alpes	232	277	297	313	1 119
France	2 309	2 600	2 603	2 645	10 157

*Les données concernant la Corse et le Limousin sont à considérer avec précaution en raison du faible nombre de cas observés.

4.3.2.1. Description des séjours

- **Age au moment de l'intervention**

L'âge médian au moment de l'intervention est de 1 an. En France, l'intervention chirurgicale survient le plus fréquemment entre 1 et 2 ans et cela, quelle que soit l'année (tableau 13).

Tableau 13 : Répartition des interventions pour hypospadias par âge et par année, France
1998 – 2001

Age	1998		1999		2000		2001	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
0	361	15,6	407	15,6	385	14,8	457	17,3
1	829	35,9	930	35,8	987	37,9	1007	38,1
2	508	22,0	566	21,8	556	21,4	529	20,0
3	248	10,7	269	10,3	290	11,1	272	10,3
4	159	6,9	198	7,6	176	6,8	169	6,4
5	120	5,2	135	5,2	109	4,2	128	4,8
6	84	3,7	95	3,7	100	3,8	83	3,1

Pour la majorité des régions, la fréquence maximale des interventions se situe entre 1 et 2 ans (Annexe 5). En revanche, pour les régions Basse-Normandie, Poitou-Charentes et Paca, les interventions sont réalisées plus fréquemment avant l'âge de 1 an, alors que pour le Limousin, les interventions sont plutôt réalisées entre 2 et 4 ans.

- **Répartition des diagnostics**

Dans cette étude, le diagnostic le plus fréquemment codé est celui d'hypospadias pénien (Q541) représentant, en moyenne de 1998 à 2001, plus de 48 % des diagnostics (tableau 14). Les hypospadias balaniques (Q540) représentent environ 1/3 des interventions et les cas sévères d'hypospadias (Q542-Q543) 3,4 à 4,8 % des interventions. Enfin, il faut noter la proportion non négligeable de codes imprécis (Q548-Q549) variant de 16,4 % en 1998 à 12 % en 2001.

Tableau 14 : Répartition en pourcentage des types de diagnostics d'hypospadias par années.**France 1998 – 2001**

Code	Libellé	1998	1999	2000	2001
Q540	Hypospadias balanique	29,2	33,8	31,5	27,7
Q541	Hypospadias pénien	49,0	47,7	49,0	52,2
Q542	Hypospadias pénoscrotal	2,6	2,6	3,4	3,9
Q543	Hypospadias périnéal	0,9	1,5	1,3	1,0
Q544	Chordée congénitale	0,8	0,7	0,4	0,9
Q548	Hypospadias autres	1,1	1,2	2,3	2,3
Q549	Hypospadias sans précision	16,4	12,5	12,1	12,0

La proportion d'interventions pour hypospadias péniens diminue avec l'âge passant de 54 % pour les garçons de moins d'un an à 44,2 % pour les garçons de 6 ans (tableau 15). C'est le cas aussi pour les hypospadias très sévères opérés en majorité avant l'âge de 3 ans. En revanche, la fréquence des interventions pour hypospadias balaniques augmente avec l'âge.

Tableau 15 : Répartition des types de diagnostics d'hypospadias par âge.**France 1998 – 2001**

Libellé du diagnostic	Pourcentages d'interventions pour hypospadias						
	Age exact en années						
	0	1	2	3	4	5	6
Hypospadias balanique	28,3	28,0	31,5	33,8	37,1	33,3	36,2
Hypospadias pénien	54,8	51,2	47,9	47,9	41,0	45,5	44,2
Hypospadias pénoscrotal	3,7	4,5	2,1	1,4	1,9	2,7	1,4
Hypospadias périnéal	1,6	1,5	1,1	0,4	0,8	0,4	1,4
Chordée congénitale	0,7	0,6	0,5	0,8	1,3	0,8	0,3
Hypospadias autres	1,0	1,7	2,2	2,1	1,9	1,0	2,7
Hypospadias sans précision	9,9	12,5	14,7	13,6	16,0	16,3	13,8

Les pratiques de codage concernant les diagnostics d'hypospadias sont différentes suivant les régions (annexe 5). Il existe une variabilité importante pour le diagnostic « hypospadias sans précision » (Q549), la fréquence variant de 1,2 % pour la Basse-Normandie à 53,4 % pour la Picardie. Ce codage imprécis pourrait correspondre plutôt à des hypospadias péniens et très sévères puisque parallèlement, la proportion de ces types d'hypospadias est plus faible dans ces régions. Le codage des hypospadias balaniques est également variable d'une région à l'autre, de 12,6 % en Aquitaine à 46,8 % en Haute-Normandie. Ces variations observées dans le codage des hypospadias peuvent être attribuées, soit à des erreurs de classification, soit à une augmentation de la fréquence de tel ou tel type d'hypospadias dans certaines régions. De la même façon que pour les

cryptorchidies, ces MG doivent donc être étudiés dans leur globalité. Il n'est donc pas possible d'analyser plus particulièrement les hypospadias sévères (Q541-Q543) pour permettre une comparaison avec les cas des registres de malformations congénitales.

4.3.2.2. Taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias

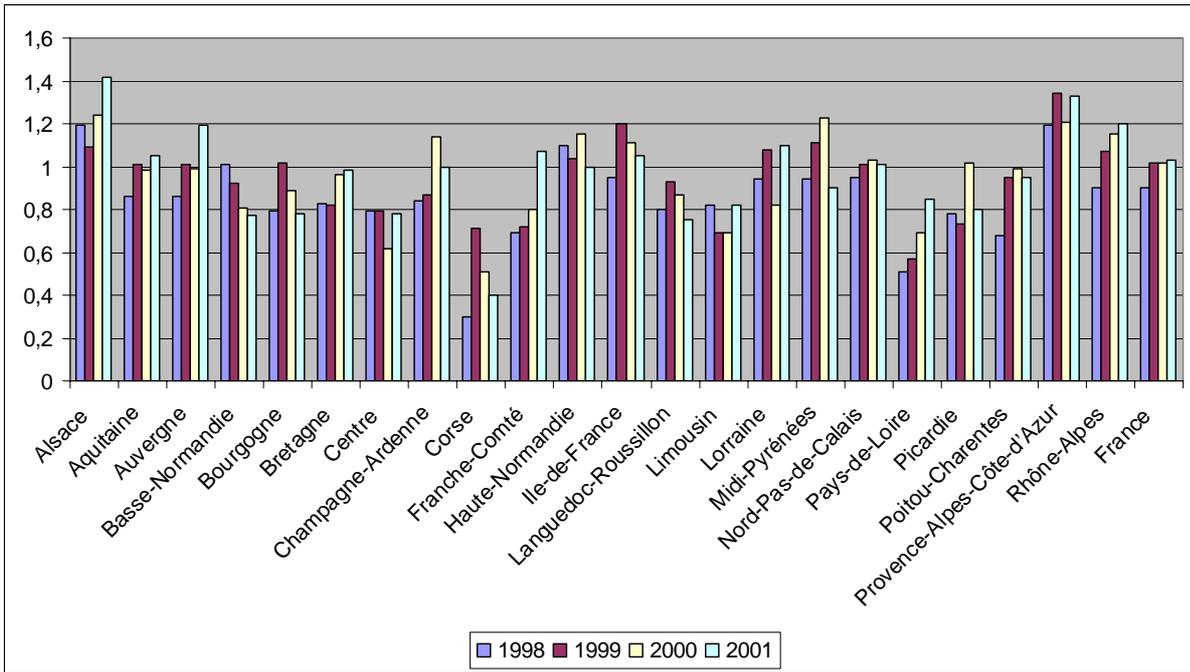
- **Taux bruts par région**

Les taux bruts d'interventions pour hypospadias ont été calculés pour 1000 garçons par région, par année et pour la période 1998-2000 (tableau 16 et figure 9). Ils varient de 0,47/1000 pour la Corse à 1,27/1000 pour la région Paca. Le taux moyen pour la France pour la période 1998-2001 est d'environ 1/1000, stable durant les trois dernières années. La Basse-Normandie est la seule région pour laquelle le taux diminue significativement depuis 1998. En revanche, le taux augmente en Alsace depuis trois ans et se situe parmi les taux les plus élevés en France avec la région Paca ainsi qu'en Rhône-Alpes. On note aussi une augmentation régulière des taux de 1998 à 2001 dans les régions Pays-de-la-Loire et Franche-Comté, mais ceux-ci restent inférieurs au taux moyen calculé pour la France. Ces tendances à l'augmentation sont significatives pour les régions Pays-de-la-Loire et Rhône-Alpes.

**Tableau 16 : Taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias,
par région et par an, France 1998 – 2001**

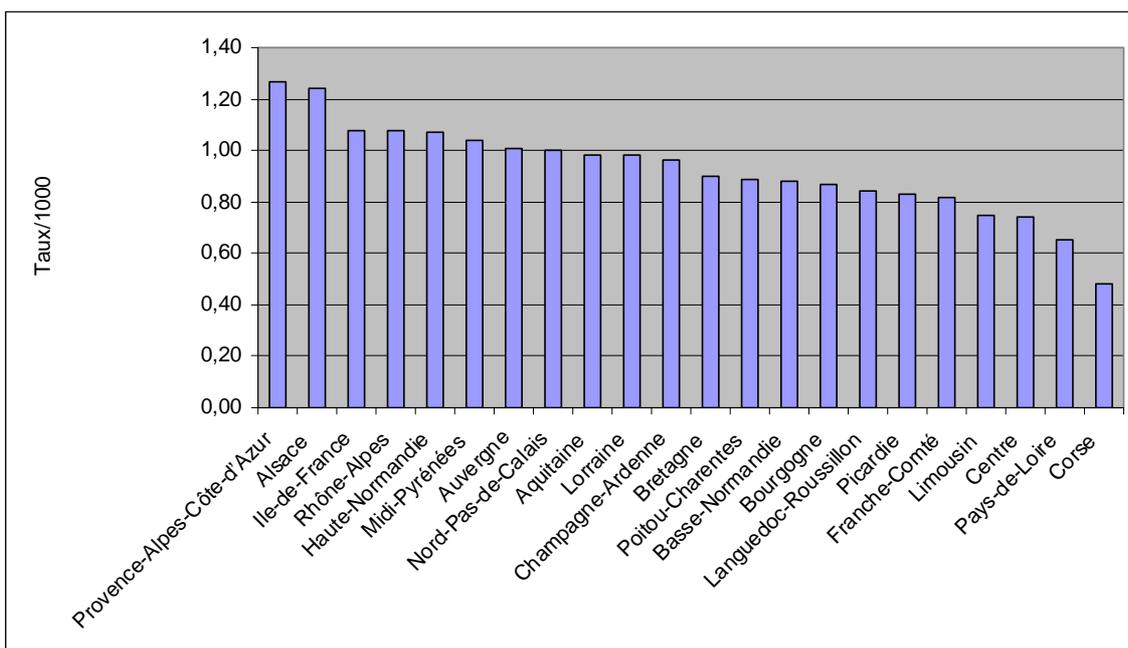
Région	1998	1999	2000	2001	1998-2001
Alsace	1,19	1,09	1,24	1,42	1,24
Aquitaine	0,86	1,01	0,98	1,05	0,98
Auvergne	0,86	1,01	0,99	1,19	1,01
Basse-Normandie	1,01	0,92	0,81	0,77	0,88
Bourgogne	0,79	1,02	0,89	0,78	0,87
Bretagne	0,83	0,82	0,96	0,98	0,90
Centre	0,79	0,79	0,62	0,78	0,74
Champagne-Ardenne	0,84	0,87	1,14	1,00	0,96
Corse	0,30	0,71	0,51	0,40	0,48
Franche-Comté	0,69	0,72	0,80	1,07	0,82
Haute-Normandie	1,10	1,04	1,15	1,00	1,07
Ile-de-France	0,95	1,20	1,11	1,05	1,08
Languedoc-Roussillon	0,80	0,93	0,87	0,75	0,84
Limousin	0,82	0,69	0,69	0,82	0,75
Lorraine	0,94	1,08	0,82	1,10	0,98
Midi-Pyrénées	0,94	1,11	1,23	0,90	1,04
Nord-Pas-de-Calais	0,95	1,01	1,03	1,01	1,00
Pays-de-Loire	0,51	0,57	0,69	0,85	0,65
Picardie	0,78	0,73	1,02	0,80	0,83
Poitou-Charentes	0,68	0,95	0,99	0,95	0,89
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1,19	1,34	1,21	1,33	1,27
Rhône-Alpes	0,90	1,07	1,15	1,20	1,08
France	0,90	1,02	1,02	1,03	0,99

Figure 9 : Taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias, par région et par an, France 1998 – 2001



Les taux bruts calculés pour la période d'étude sont représentés par ordre décroissant dans la figure 10. En région Languedoc–Roussillon, ce taux (0,84/1000) est légèrement inférieur au taux moyen pour la France.

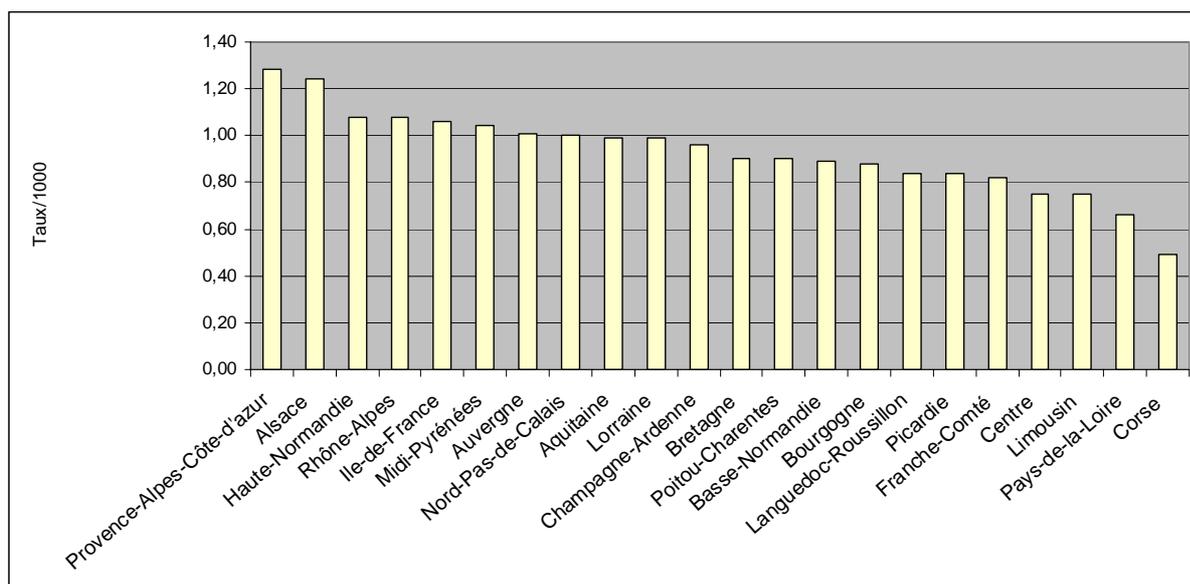
Figure 10 : Taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias par région, France 1998 – 2001



- **Taux standardisés sur l'âge par région**

Les taux régionaux ont été standardisés par rapport à la structure d'âge de la population française des garçons âgés de moins de 7 ans. Les taux standardisés d'hypospadias opérés calculés pour la période d'étude sont représentés par ordre décroissant sur la figure 11. Les taux bruts et standardisés sont très proches et ne sont pas statistiquement différents (annexe 5)

Figure 11 : Taux standardisés moyens d'interventions chirurgicales pour hypospadias par région, France 1998 – 2001



- **Estimation d'une sur-incidence régionale d'intervention chirurgicale pour hypospadias par rapport au taux moyen de la France**

Si l'on compare les nombres observés aux nombres attendus d'interventions chirurgicales pour hypospadias de chaque région après standardisation indirecte sur les taux pour la France, cinq régions présentent un excès d'hypospadias opérés significatif : Provence-Alpes-Côte d'Azur, Alsace, Rhône-Alpes, Ile-de-France (tableau 17, figure 12).

Il n'est pas mis en évidence d'excès de cas d'hypospadias opérés pour la région Languedoc-Roussillon.

**Tableau 17 : Comparaison des nombres observés et attendus d'interventions chirurgicales
pour hypospadias par région, France 1998 – 2001**

Région	Observé	Attendu	SIR*	IC 95 %**	Significativité***
Provence-Alpes-Côte d'azur	949	736	1,29	1,21 - 1,37	S+
Alsace	388	310	1,25	1,13 - 1,38	S+
Rhône-Alpes	1 119	1 026	1,09	1,03 - 1,16	S+
Haute-Normandie	352	323	1,09	0,98 - 1,21	NS
Ile-de-France	2 288	2 136	1,07	1,03 - 1,12	S+
Midi-Pyrénées	415	392	1,06	0,96 - 1,17	NS
Auvergne	193	188	1,03	0,89 - 1,18	NS
Nord-Pas-de-Calais	771	763	1,01	0,94 - 1,08	NS
Lorraine	388	388	1,00	0,90 - 1,10	NS
Aquitaine	438	439	1,00	0,91 - 1,10	NS
Champagne-Ardenne	225	231	0,97	0,85 - 1,11	NS
Poitou-Charentes	223	246	0,91	0,79 - 1,03	NS
Bretagne	439	485	0,90	0,82 - 0,99	S-
Basse-Normandie	218	244	0,89	0,78 - 1,02	NS
Bourgogne	223	252	0,88	0,77 - 1,01	NS
Languedoc-Roussillon	308	361	0,85	0,76 - 0,95	S-
Picardie	292	344	0,85	0,75 - 0,95	S-
Franche-Comté	160	193	0,83	0,71 - 0,97	S-
Limousin	70	91	0,77	0,60 - 0,97	S-
Centre	305	404	0,75	0,67 - 0,84	S-
Pays-de-la-Loire	374	564	0,66	0,60 - 0,73	S-
Corse	19	38	0,49	0,30 - 0,77	S-

* Standardized incidence ratio

** Intervalle de confiance à 95%

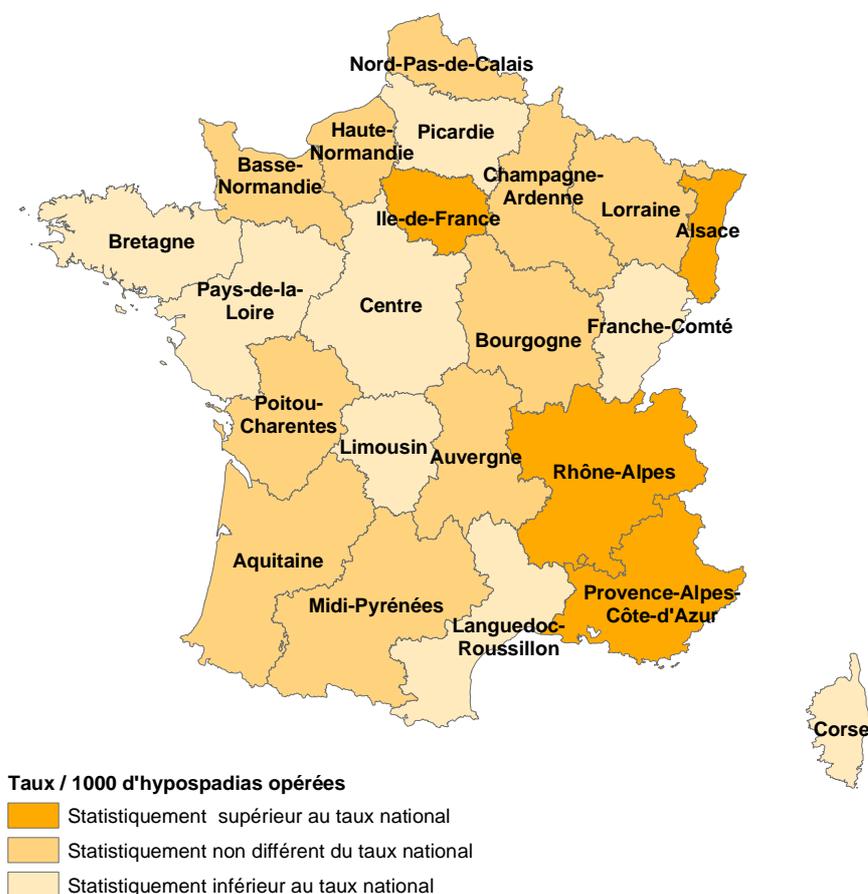
*** S+ Taux standardisé régional significativement supérieur au taux de la France

NS Taux standardisé régional non différent du taux de la France

S- Taux standardisé régional significativement inférieur au taux de la France

Figure 12 : Répartition géographique des taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias, France 1998 – 2001

Données cartographiques : IGN BDCARTO



4.4. Discussion

4.4.1. Discussion des résultats

- **Cryptorchidies**

Dans cette étude, les taux de cryptorchidies opérées standardisés sur l'âge varient de 17 à 32 pour 10 000 chez les garçons de moins de 7 ans. Ils sont relativement stables pendant la période 1998-2001 avec cependant une variabilité géographique. Les taux les plus élevés concernent des régions ayant une densité de population relativement élevée (Lorraine, Champagne–Ardennes, Franche-Comté, Nord-Pas-de-Calais, Poitou-Charentes). Il existe une tendance régulière à l'augmentation depuis 1998 pour deux régions (Basse-Normandie, Bretagne) et depuis 1999 pour le Languedoc-Roussillon, mais les taux actuels restent cependant inférieurs à ceux des régions citées précédemment.

Les données françaises de prévalence sont celles du registre de malformations congénitales de Paris qui donne des chiffres pour 10 000 naissances âgées de 36 semaines et plus (ICBDMS, 2002). Ce

chiffre varie de 8,5 pour la période 1980-1984 à 8,4 pour l'année 2000 avec des variations, notamment un maximum à 15,5 pour la période 1985-1989. Toutefois, la définition des cas et la population concernée étant très différentes, nos résultats sont difficilement comparables avec les chiffres du registre.

Dans la littérature internationale, la prévalence des cryptorchidies est généralement estimée à partir d'études de cohorte. Elle est d'environ 2,5 % à la naissance et diminue à 1 % au cours des trois premiers mois de vie (Gruner *et al.*, 1992 ; Berkowitz *et al.*, 1993 ; Kaleva *et al.*, 2001). D'autres études, de type cas-témoin, ont analysé des données hospitalières pour mettre en évidence d'éventuels facteurs de risques associés aux cryptorchidies (Sloth Weidner *et al.*, 1999 ; Mayr *et al.*, 1999 ; Upadhyay & Kothari, 2001). Les résultats de ces études sont difficilement comparables aux nôtres, du fait là aussi de l'absence de comparabilité des populations incluses dans la plupart des études.

Cependant, deux études menées en Grande Bretagne se sont intéressées aux hospitalisations pour orchidopexies. La première, analysant les données d'hospitalisation enregistrées pour la période 1962 à 1981, a montré un doublement des taux d'orchidopexies sur 20 ans (Chilvers *et al.*, 1984). L'analyse, réalisée pour les cohortes de naissance de 1952 à 1977, a permis de noter une augmentation du taux cumulé sur 15 ans d'orchidopexies de 1,4 % à 2,9 %, pour les garçons de moins de 15 ans. Les auteurs estiment que cette augmentation ne serait pas liée uniquement à l'augmentation de la prévalence des cryptorchidies. Selon eux, d'autres facteurs pourraient intervenir, en particulier l'augmentation des interventions pour testicules rétractiles liée à un mauvais diagnostic, les jeunes enfants étant opérés plus tôt et plus facilement pour prévenir la cancérisation ultérieure du testicule non descendu.

L'étude de Toledano (2003) réalisée plus récemment sur la période 1992-1998, a montré une diminution de 30 % des taux annuels d'orchidopexies, passant de 23,5 à 15,8 pour 10 000 garçons âgés de moins de 15 ans résidant dans les régions étudiées. Cette diminution serait nettement plus marquée pour les garçons âgés de 5 à 9 ans que pour ceux de moins de 5 ans. La méthodologie utilisée et les résultats obtenus se rapprochent de ceux de notre étude. De la même façon, les auteurs ont mis en évidence une variabilité géographique, les taux d'orchidopexies les plus élevés étant retrouvés en Ecosse et les plus faibles au nord de la Tamise.

Bien que cela ne soit pas l'objectif principal de l'étude, un certain nombre de caractéristiques concernant les interventions pour cryptorchidies a pu être analysé. En France, les interventions pour cryptorchidies sont effectuées principalement entre 2 et 3 ans, mais cette situation varie selon la région. Par exemple, dans le Nord-Pas-de-Calais, les interventions sont plus tardives avec un maximum pour les garçons âgés de 6 ans, phénomène qui pourrait être lié au retard du diagnostic et aux pratiques médicales. Il faut noter que pour toutes les régions, il existe une légère élévation du taux de cryptorchidies opérées à l'âge de 6 ans. Cela pourrait correspondre, soit à un rattrapage de

diagnostic effectué lors des examens obligatoires notamment avant l'entrée au cours préparatoire, soit à des cas de cryptorchidies apparus secondairement (Donaldson *et al.*, 1996 ; Mayr *et al.*, 1999). En effet, Donaldson *et al.* (1996) ont mis en évidence une augmentation significative des orchidopexies avant 2 ans, une diminution significative pour la classe d'âge 3-10 ans et une proportion constante pour les plus de 10 ans, élément qui serait en faveur d'une pathologie acquise secondairement. Enfin, les interventions effectuées avant l'âge d'1 an sont fréquemment motivées par la présence d'une hernie inguinale associée, cette particularité étant aussi retrouvée dans la littérature.

- **Hypospadias**

Dans cette étude, les taux standardisés sur l'âge varient de 4,9 à 12,8 pour 10 000 garçons de moins de 7 ans. Comme pour les cryptorchidies, il existe une variabilité géographique. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans des régions à forte densité de population (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Alsace, Rhône-Alpes, Ile-de-France). On note une tendance régulière à l'augmentation pour quatre régions (Franche comté, Pays de Loire, Bretagne, Auvergne), mais les taux actuels sont cependant inférieurs à ceux des régions citées précédemment.

Pour les mêmes raisons que pour les cryptorchidies, il est difficile d'établir une mise en perspective de nos résultats avec les chiffres des registres. Les données des trois registres français de malformations congénitales (Centre-Est, Paris, Strasbourg) sont disponibles (ICBDMS, 2002). La prévalence à la naissance est calculée pour 10 000 naissances incluant les naissances vivantes et les mort-nés. Pour le registre Centre-Est, la prévalence d'hypospadias augmente de 6,1 pour la période 1980-1984 à 12 en 2000. Pour le registre de Paris, la prévalence d'hypospadias à la naissance varie de 10,5 à 9,6 pour les mêmes périodes avec un maximum de 13,5 pour la période 1990-1994. Enfin le registre de Strasbourg présente les chiffres les plus élevés variant de 13,4 à 19,7 avec un maximum de 26,5 pour la période 1990-1994. En 20 ans, la prévalence des hypospadias à la naissance a doublé pour le registre Centre-Est. Pour les registres de Paris et de Strasbourg, après une augmentation jusqu'en 1994, la tendance semble être à la diminution. Malgré les différences de méthodes entre les études, les taux d'hypospadias les plus élevés concernent toujours le Bas Rhin. Nos résultats sont aussi difficilement comparables à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, la plupart des études estiment la prévalence d'hypospadias à la naissance, soit à partir de registres de malformations congénitales soit à partir d'études de cohorte. Trois études ont cependant analysé des données d'hospitalisation pour traitement chirurgical d'un hypospadias en sélectionnant les patients à partir d'une liste d'actes et de codes diagnostics.

En Finlande, Aho *et al.* (2000) ont réalisé une étude portant sur des cohortes de naissance de 1970 à 1986. Ils ont retrouvé, pour les garçons opérés d'un hypospadias avant l'âge de 9 ans, une prévalence cumulée de 28/10 000 naissances vivantes qui ne variait pas de façon significative dans le temps. Les auteurs précisait que leurs résultats étaient supérieurs à ceux obtenus à partir du

registre de malformations congénitales avant les années 1990 et du même ordre de grandeur à partir de l'année 1997. Cette augmentation progressive des chiffres du registre serait liée à une amélioration de l'exhaustivité du recueil. Cette étude montrait également une variabilité géographique, les prévalences d'hypospadias opérés pour 10 000 naissances variant de 21,4 à 31,9 suivant la zone géographique. Les niveaux les plus élevés étaient retrouvés dans les régions à forte activité industrielle et agricole avec une densité de population importante.

Une étude, réalisée à New York (Choi *et al.*, 2001) sur la période 1985-1993, a analysé les données issues du registre de malformations congénitales, d'une part et des données sur les hypospadias opérés provenant des établissements hospitaliers, d'autre part. Les taux d'incidence à la naissance calculés pour 10 000 naissances vivantes, variaient de 36,3 à 36,2 et ceux pour les hypospadias opérés de 6,9 à 5,1. Bien que les variations dans le temps soient stables et similaires, le taux d'hypospadias opérés était nettement inférieur au taux d'incidence à la naissance.

Enfin, une étude réalisée par Chambers & Malone (1999) dans deux villes anglaises à partir de données hospitalières a retrouvé un taux d'incidence d'hypospadias moyen pour 10 000 naissances de 38 pour Southampton et de 18,5 pour Portsmouth. En revanche, bien que le taux d'incidence obtenu par cette étude ne soit pas significativement différent de celui obtenu avec les données du registre national, les résultats étaient systématiquement plus élevés et plutôt en faveur d'une sous-déclaration au niveau du registre.

Certaines caractéristiques concernant les interventions pour hypospadias ont été étudiées. En France, les interventions pour hypospadias sont effectuées généralement entre l'âge d'1 et 2 ans. Les hypospadias pénis sont les plus fréquemment codés. Les formes mineures, si l'on considère la définition large, représentent environ 32 % des cas opérés et les formes sévères 68 %.

Certaines études permettent d'analyser la sévérité des hypospadias et le recours à la chirurgie. Une étude néerlandaise réalisée à Rotterdam (Pierik *et al.*, 2002) sur une cohorte de garçons entre 1998 et 2000 a retrouvé 23 % d'hypospadias glandulaires, le ratio cas mineurs/cas majeurs est donc beaucoup plus faible que celui admis habituellement (0,3 *versus* 3). La définition des cas mineurs et majeurs étant différente d'une étude à l'autre, les comparaisons s'avèrent toutefois difficiles. Le registre d'Atlanta, qui différencie les types d'hypospadias, retrouve quant à lui environ 75 % de formes mineures.

Il semble aussi exister des différences géographiques concernant la sévérité des cas selon les pays ou les régions. C'est le cas dans l'étude de Chambers & Malone (1999) puisque les cas mineurs représentent 90 % des hypospadias à Portsmouth et 66 % à Southampton.

4.4.2. Interprétation des résultats

L'interprétation des données d'admissions hospitalières pour approcher la prévalence des pathologies est complexe car l'activité hospitalière ne dépend pas uniquement de la prévalence de la maladie, mais aussi des pratiques médicales, de facteurs individuels (catégorie socio-professionnelle, distance par rapport à l'hôpital, préférences individuelles) et de facteurs liés au système de soins (offre et accessibilité, qualité des données hospitalières collectées). Les résultats peuvent être biaisés par un certain nombre de facteurs influençant la prévalence de la pathologie d'une part et la relation intervention/pathologie d'autre part.

- **Etude des variations temporo-spatiales**

Cryptorchidies

Paulozzi (1999) a analysé l'évolution des prévalences de cryptorchidies de plusieurs registres de malformations congénitales. Cette évolution est cependant assez variable selon les pays. Aux Etats-Unis, la prévalence augmente régulièrement et a doublé depuis vingt ans alors qu'au Canada, elle augmente depuis 1970 puis a tendance à diminuer à partir de 1985. En France et en Norvège, la prévalence est stable depuis 1980. En Angleterre, après une période d'augmentation, il existe une baisse brutale à partir de 1990, après l'introduction d'une liste d'exclusion modifiant la définition de cas. Il n'existe donc pas d'indication d'une augmentation forte de la prévalence des cryptorchidies, sauf aux USA.

L'augmentation des prévalences de cryptorchidies observées dans certains pays peut être en partie liée à une définition de cas insuffisamment précise et à une augmentation des notifications aux registres, elle-même liée à l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie avec un recours plus systématique au spécialiste.

En France, les chiffres disponibles proviennent d'un seul registre. Pour Paris, la prévalence est relativement stable avec une tendance à la diminution à partir des années quatre-vingt-dix.

Concernant la relation cryptorchidie/orchidopexie, plusieurs auteurs rapportent une discordance entre la prévalence des cryptorchidies et les taux d'orchidopexies, ces derniers étant plus élevés. Les prévalences obtenues à partir des registres de malformations congénitales pourraient être sous-estimées en raison d'un certain nombre de biais méthodologiques concernant le recueil des données.

Hypospadias

Plusieurs études internationales font état d'une augmentation des hypospadias depuis les années soixante-dix (Paulozzi, 1997 ; Paulozzi, 1999 ; ICBDM, 2002). Cette évolution est cependant assez variable selon les pays. Aux Etats-Unis, la prévalence augmente régulièrement et a doublé depuis vingt ans. En revanche, la prévalence des hypospadias sévères est plus faible et semble relativement stable mise à part une augmentation survenue de 1980 à 1985 pour le registre d'Atlanta. Paulozzi (1999) rapporte donc une augmentation importante de la prévalence des hypospadias pour les Etats-

Unis, les pays Scandinaves (excepté la Suède) et le Japon. Parmi les pays présentant une augmentation de la prévalence des hypospadias pour la période 1970-1980, il note une tendance à la diminution, selon les pays, à partir de la fin des années quatre-vingt.

L'augmentation des taux d'hypospadias observés dans certains pays peut être en partie liée à l'inclusion plus importante de cas mineurs d'hypospadias. Les classifications anatomiques n'étant pas standardisées, un léger changement dans la définition de cas peut entraîner une augmentation des chiffres d'un registre. La performance du système de surveillance peut aussi être améliorée par une augmentation des notifications.

Plusieurs études publiées très récemment remettent en question ces tendances à l'augmentation. C'est le cas de l'analyse effectuée par Martinez-Frias *et al.* en 2004 sur les données du registre espagnol qui compare les périodes 1978-1995 et 1996-2002. Cette étude révèle une diminution importante de la prévalence des hypospadias et ce dans les 17 régions d'Espagne, qui n'est pas attribuée à une baisse des notifications. L'étude de Carmichael *et al.* (2003) effectuée à partir des données de registres californiens et portant sur 5 838 naissances vivantes et enfants morts-nés entre 1984 et 1997, ne montre pas d'augmentation de la prévalence des hypospadias aussi bien pour les formes mineures que les formes sévères. Enfin l'étude de Dolk *et al.* (2004) conduite à partir des données du programme EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) pour 20 régions d'Europe, ne montre pas d'augmentation des taux de prévalence d'hypospadias de 1980 à 1999.

Certains auteurs (Aho *et al.*, 2000 ; Pierik *et al.*, 2002) estiment que des résultats plus précis sont obtenus par l'analyse de cohortes de naissances et des données hospitalières. Ainsi, au Pays-Bas, la prévalence des hypospadias à la naissance obtenue par l'analyse des données d'une cohorte est quatre fois plus élevée que celle obtenue à partir des données du registre. C'est aussi le cas en Finlande où une prévalence plus élevée est rapportée après prise en compte des données hospitalières. Pour Dolk *et al.* (2004), le recours aux données hospitalières et, notamment les interventions, permettrait d'améliorer le recensement des cas dans les registres.

Concernant la relation hypospadias/intervention chirurgicale, plusieurs auteurs rapportent une discordance entre la prévalence des hypospadias et le taux d'hypospadias opérés. Pour l'étude américaine de Choi *et al.* (2001), les taux d'hypospadias opérés sont très inférieurs et cela serait lié au fait que les hypospadias mineurs ne sont pas fréquemment opérés. Alors, que pour l'étude finlandaise d'Aho *et al.* (2000), les taux d'hypospadias opérés sont beaucoup plus élevés et les auteurs expliquent cette différence par une sous-déclaration au registre. Dolk *et al.* (2004) conclut qu'une variation assez importante des pratiques chirurgicales peut expliquer les variations observées des prévalences d'hypospadias dans le système EUROCAT.

- **Pratiques médicales**

Cryptorchidies

En France, comme dans la plupart des pays, des recommandations (American Academy of Pediatrics, 1997) concernant les pratiques chirurgicales, notamment l'âge d'intervention, ont modifié la prise en charge de ces pathologies au cours de la dernière décennie. Les interventions pour cryptorchidies sont de plus en plus précoces et réalisées avant l'âge de 2 ans afin de limiter la survenue de complications ultérieures, telles que la cancérisation testiculaire et l'hypofertilité liées à la dégénérescence des cellules germinales. Ce changement de pratiques médicales devrait conduire à une augmentation des interventions pour les moins de 2 ans, le nombre global d'interventions restant stable chez les moins de 15 ans, en l'absence d'augmentation de la prévalence des cryptorchidies.

Certaines études permettent de vérifier la mise en place de ces recommandations et leur prise en compte plus ou moins rapide selon les pays ou les régions (Upadhyay & Kothari, 2001 ; Donaldson *et al.*, 1996). Notre étude portant uniquement sur les enfants de moins de sept ans, ne permet pas d'analyser correctement cette évolution. Ainsi, les augmentations mises en évidence dans certaines régions pourraient être liées à une application plus tardive des recommandations et correspondre à un déplacement du nombre d'interventions des enfants plus âgés vers les plus jeunes. Une analyse de tous les enfants de moins de 15 ans permettrait de préciser les résultats.

Hypospadias

En ce qui concerne les hypospadias, ils sont de plus en plus fréquemment opérés avant l'âge de 2 ans pour éviter les complications psychologiques liées à une mauvaise image corporelle. Si les formes sévères sont toujours opérées, les formes mineures le sont aussi de plus en plus. Ce changement dans les pratiques pourrait conduire à une augmentation des taux d'hypospadias opérés sans qu'il y ait parallèlement une augmentation de la pathologie dans la population.

Dans l'étude néerlandaise de Pierik *et al.* (2002), les interventions ont concerné tous les cas sévères et 25 % des hypospadias glandulaires, soit 79 % de cas opérés. Alors qu'en Finlande et en Grande Bretagne, l'intervention est presque toujours proposée, quelle que soit la sévérité de l'hypospadias (Chambers & Malone, 1999 ; Aho *et al.*, 2000).

- **Offres de soins**

En France, la généralisation de la couverture sociale permet une bonne accessibilité aux soins quel que soit le type d'établissement. La chirurgie des cryptorchidies et surtout des hypospadias étant très spécialisée, un nombre restreint de praticiens est concerné.

Les différences de densités régionales concernant les chirurgiens urologues pédiatriques pourraient être un des facteurs explicatifs des différences géographiques observées. Plus le nombre de chirurgiens spécialisés est élevé, plus le nombre d'enfants opérés serait élevé. Dans ce cas, le

nombre d'hypospadias mineurs opérés serait plus important et le recours à la chirurgie pour traiter les cryptorchidies serait également plus systématique (Toledano *et al.*, 2003).

- **Validité des résultats**

Cryptorchidies

Cette étude n'analyse pas des patients, mais des séjours. L'absence dans les données d'un identifiant unique du patient ne permet pas d'éliminer de façon certaine les réadmissions pour la même pathologie. Certains patients ont donc pu être comptabilisés plusieurs fois.

C'est le cas, en particulier, pour les garçons porteurs d'une cryptorchidie bilatérale, qui ont pu être opérés en deux temps. L'analyse de sensibilité réalisée en éliminant les séjours de patients porteurs d'une cryptorchidie bilatérale pouvant être des doublons potentiels n'a cependant pas mis en évidence une diminution importante des taux de cryptorchidies opérés.

Par ailleurs, il n'est pas impossible qu'un certain nombre de séjours soit retenus à tort en raison d'une erreur de codage. Certains cas de cryptorchidies opérées inclus dans l'étude pourraient correspondre en fait à des interventions pour testicules rétractiles. En effet, il n'existe pas de code spécifique pour cette pathologie, la CIM10 renvoyant au code très général Q552 (malformation congénitale du testicule et du scrotum). Dans notre étude, 0,01 % des séjours seulement comportent ce code diagnostic principal, ce qui est très faible. Nos données correspondent donc plutôt à des hospitalisations pour cryptorchidies.

Hypospadias

Comme pour les cryptorchidies, seuls des séjours sont analysés. Le nombre de patients peut être surestimé car, selon le type d'hypospadias et la technique opératoire, certaines interventions peuvent se dérouler en plusieurs temps et les réadmissions pour les cas les plus sévères peuvent être fréquentes. Cependant, la sélection de critères diagnostics et opératoires précis a pu permettre de contrôler en partie ce biais.

Les taux d'hypospadias que nous avons obtenus peuvent être sous-estimés car les cas bénins ne sont pas tous opérés, d'une part et parce qu'il peut exister un transfert de codage, d'autre part. Par exemple, certains praticiens considèrent que les hypospadias sévères font partie des pseudo-hermaphrodismes et peuvent coder cette pathologie en diagnostic principal (codes de la série Q56). Ces séjours ne correspondant pas à la définition de cas, ils n'ont pas été analysés.

- **Qualité des données**

Depuis la généralisation du PMSI dans les établissements de court séjour publics et privés, l'exhaustivité du recueil des données s'est améliorée, elle est proche de 100 % depuis 1998. L'exhaustivité du recueil des séjours concernant une intervention chirurgicale pour hypospadias ou cryptorchidie est donc satisfaisante pour la période étudiée.

Cependant, cette étude a mis en évidence l'absence occasionnelle de transmission de données pour certains établissements et la présence d'erreurs concernant l'enregistrement du code postal. Ces anomalies de recueil peu fréquentes ont un impact limité sur les résultats d'une analyse à l'échelon national mais elles peuvent conduire à sous-estimer les résultats d'une région en particulier. Le redressement préalable des données permet de corriger en partie ce biais.

Une disparité régionale de la répartition des types d'hypospadias, notamment pour les hypospadias balaniques représentant des formes plus mineures, a été observée dans l'étude. Ces différences peuvent correspondre à une réelle variabilité géographique concernant la sévérité des cas comme cela a été rapporté en Grande-Bretagne mais cela peut aussi correspondre à des erreurs dans le choix du code du diagnostic principal. En effet, malgré l'utilisation de nomenclatures et de règles de codages définies au plan national, leur interprétation et les pratiques de codage peuvent différer d'un établissement à l'autre, et donc d'une région à l'autre. De plus, les codes retenus dans la CIM10 pour caractériser les types de MG étudiées ne correspondant pas toujours de façon précise à la classification anatomique utilisée par les chirurgiens spécialisés, cela peut conduire à une imprécision du codage.

Ces difficultés de codage peuvent entraîner une sous-estimation ou une surestimation des résultats. Il est donc nécessaire d'analyser ces malformations génitales dans leur globalité et non par type, de manière à contrôler et limiter l'impact de ces imprécisions de classement.

5. Conclusion

Pour les garçons de moins de 7 ans et selon les régions, cette étude retrouve des taux de cryptorchidies opérées variant de 17 à 32/10 000 et des taux d'hypospadias opérés variant de 4,9 à 12,8/10 000. Sur la période 1998 à 2001, les taux calculés sont relativement stables, certaines régions présentant cependant une augmentation régulière. Une variabilité géographique de ces malformations génitales est mise en évidence. Les régions présentant les taux les plus élevés sont celles qui ont une densité de population élevée. Ces régions concernent principalement l'est de la France et une région de l'ouest.

Concernant la région Languedoc-Roussillon, les taux de malformations génitales opérés sont proches des taux moyens calculés pour la France pour les hypospadias et les cryptorchidies. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'augmentation temporelle du nombre des cas, signalée par le professeur Sultan entre 1998 et 2000 au CHU de Montpellier, comme des variations temporelles locales de l'offre de soins, de pratiques chirurgicales ou encore la notoriété du service d'endocrinologie pédiatrique de cet établissement. En outre, l'étude descriptive des cas signalés ne peut pas mettre en évidence une exposition particulière, ni identifier des facteurs de risque spécifiques liés à l'environnement, sur la base des données d'exposition transmises. Enfin, il est à préciser qu'aucun épandage pour la démoustication n'est autorisé en Camargue, zone protégée, y compris pour la lutte contre le virus West Nile.

L'objectif de cette étude n'était pas d'apporter des réponses concernant les facteurs de risques, et plus particulièrement les facteurs environnementaux, potentiellement liés aux malformations génitales du petit garçon. Seule la mise en place d'études de type cas-témoins avec évaluation de l'exposition environnementale, permettrait à l'avenir de tester ces hypothèses étiologiques ; ces études ne semblent envisageables que dans le cadre d'un programme de recherche développé sur plusieurs années. Une étude de cohorte, pilotée par les professeurs Daurès et Sultan est d'ailleurs en cours au CHU de Montpellier ; elle porte sur les malformations des organes génitaux externes et est complétée par une étude cas/témoins explorant spécifiquement la relation avec une exposition environnementale. Par ailleurs en France, plusieurs programmes de recherche sur la problématique « pesticides et santé », principalement en milieu professionnel sont en cours de réalisation. Pour ce qui concerne la population générale, l'étude TIMOUN que l'INSERM (U 435) mettra prochainement en place explorera spécifiquement les conséquences des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal en Guadeloupe dans une cohorte de 1200 femmes enceintes et 300 nouveaux-nés. Par ailleurs, l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) a pour objectif de rassembler toutes les bases de données disponibles et devra, à terme, évaluer l'exposition des populations. D'une façon plus générale, l'étude des facteurs déterminants pré et postnataux du

développement et de la santé de l'enfant sont explorés par l'étude EDEN (INSERM-IFR 69) ainsi que par l'étude PELAGIE (INSERM-U 435) qui s'intéresse plus spécifiquement aux relations entre pollutions environnementales et reproduction en Bretagne. Enfin, l'Observatoire de la fertilité vient de démarrer un programme visant à mieux connaître la fertilité en France ; il étudiera la relation potentielle avec l'exposition à certains facteurs environnementaux par l'alimentation et l'eau potable.

En dépit des difficultés liées au choix de l'utilisation des données du PMSI, leur analyse permet de fournir des résultats pour la France et par régions, ce que ne permettent pas les données des registres. Cet outil s'avère utile pour évaluer des tendances sur plusieurs années et met en évidence certaines particularités géographiques concernant la répartition de ces malformations génitales. Cette première analyse peut être utile pour définir les régions où il semble plus intéressant d'initier des études complémentaires.

L'amélioration de la qualité épidémiologique des données du PMSI (code géographique de résidence, numéro d'identifiant) et de leur accessibilité ainsi que l'établissement de critères cliniques standardisés (codage des pathologies, établissement d'un référentiel standardisé pour le codage des interventions) devraient permettre d'augmenter la précision des résultats et favoriser les comparaisons entre différentes études. De plus, l'adoption au niveau international d'une classification standardisée unique pour chaque malformation génitale étudiée et d'une définition unique pour les cas mineurs et sévères d'hypospadias permettrait la comparaison entre les différentes études publiées dans la littérature. Dolk *et al.* (2004) recommandent la notification aux registres de tous les cas d'hypospadias, le type anatomique devant être précisé.

Bibliographie

- Aarskorg D. Current concepts:maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 1979; 300:75-78.
- Aho M, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish Hospital Discharge data 1970-1994. *Environ Health Perspect* 2000; 108:463-5.
- Aho MO, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen AP. Geographical differences in the prevalence of hypospadias in Finland. *Environmental Research* 2003; 92:118-23.
- Almstrup K, Fernandez MF, Petersen JH, Olea N, Skakkebaek N, leffers H. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves. *Environ Health Perspect* 2002; 110(8):743-8.
- American academy of Paediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia; policy statement American Academy of Peadiatrics. *Peadiatrics* 1997; 4:590-4.
- Andersen B, Mitchell M. Recent advances in Hypospadias: current surgical technique and research in incidence and etiology. *Current Urology Reports* 2001; 2:122-6.
- Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption : is there a connection ? *Environ Health Perspect* 2001; 109(11):1175-83.
- Berkowitz GS, RH Lapinski, SE Dolgin, JG Gazella, CA Bodian, IR Holzman. Prevalence and natural history of Cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92(1):44-.9.
- Biggs ML, Baer A, Critchlow CW. Maternal, delivery and perinatal characteristics associated with cryptorchidism:a population-based case-control study among births in Washington state. *Epidemiology* 2002; 13(2):197-204.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie:principes et méthodes quantitatives*. Editions INSERM 1995.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5ème ed, Williams et Wilkins, Baltimore, 1998.
- Bugel H, Pfister C, Liard-Zmuda A, Bachy B, Mitrofanoff P. Intérêt de l'exploration et du traitement par coelioscopie des testicules impalpables:a propos d'une série de 48 cas. *Progrès en Urologie*1998; 8:78-82.
- Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California:trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 2003; 14(6):701-6.
- Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias:is screening necessary ? *J Urol* 1986; 35:537-42.
- Chambers EL, Malone PSJ. The incidence of hypospadias in two English cities:a case-control comparison of possible causal factors. *BJU International* 1999; 84:95-8.
- Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth MEJ. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984; 2:330-2.

Choi J, Cooper KL, Hensle TW, Fisch H. Incidence and surgical repair of hypospadias in New York state. *Urology* 2001; 57(1):151-3.

Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} révision, OMS-Genève, 1993.

Comité de la Prévention et de la Précaution, Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires, 2002.

Dolk H, Vrijheid M, Scott JES, Addor MC, Botting B, de Vigan C et al. Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ health Perspect* 2004; 112(3):398-402.

Donaldson KM, Tong SYC, Hutson JM. Prevalence of late orchidopexy is consistent with some undescended testis being acquired. *Indian J Pediatr* 1996; 63:725-9.

Dreus U. Système urogénital in Atlas de poche d'embryologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994, p334-44.

Duckett JW:Hypospadias. In:Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, eds. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:2093-119.

Engel LS, O'Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington state. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(3):193-8.

Fisch H, Golden RJ, Libearsen GL et al. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 2001; 165:934-6.

Fritz G & Czeizel AE. Abnormal sperm morphology and function in the fathers of hypospadiacs. *J Reprod Fertil* 1996; 106:63-6.

Frydman M, Greiber C, Cohen HA. Uncomplicated familial hypospadias:evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genetics* 1985; 21:51-60.

Garcia AM. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations:a review of mechanisms, methods and results. *Am J Indus Med* 1998; 33:232-40.

Garcia AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:473-80.

Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149:64-74.

Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited:a review of the long-term effects. *Ann Intern Med* 1995; 122:778-88.

Gruner M, Grapin C, Audry G, Larroquet M, Scheye T. Cryptorchidie, ectopie testiculaire. Editions techniques, *Encycl Med Chir (Paris France) Pédiatrie* 1992; 4089 B10:5p.

Hack WW, Meijer RW, Van der Voort-Doedens LM, Bos SD, De Ko ME. Previous testicular position in boys referred for undescended testis:further explanation of the late orchidopexy enigma ? *BJU Int* 2003; 92(3):293-6.

ICBDMS. International clearinghouse for birth defects monitoring systems. Annual Report 2002. <http://www.icbd.org/publications.htm#Annual%20report%202002> consulté le 19/12/2003.

Kaleva M, Virtanen H, Haavisto AM, Main K, Skakkebaek NE, Toppari J. Incidence of cryptorchidism in Finnish boys. *Horm Res* 2001; 55:54.

Kallen B, Bertolini R, Castidia E, Czeizel A, Knudsen LB et al. A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 324:1-52.

Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM. Urologic anomalies associated with hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981; 8:565-71.

Koren G. *Maternal-fetal toxicology*. 2ème ed, Marcel Dekker, New York, 1994.

Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, Migeon CJ. Micropenis. Critéria, etiologies and classification. *John Hopkins Med J* 1980; 146(4):156-63.

Manson JM & Carr MC. Molecular epidemiology of hypospadias:review of genetic and environmental risk factors. *Birth defects research (part A):clinical and molecular teratology* 2003; 67:825-36.

Martens JW, Lumbroso S, Verhoef-Post M, Georget V, Richter A, Szarras-Czapnik M, Romer TE, Brunner HG, Themmen AP, Sultan C. Mutant luteinizing hormone receptors in a compound heterozygous patient with complete Leydig cell hypoplasia:abnormal processing causes signalling deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2506-13.

Mayr JM, Lawrenz K, Berghold A. Undescended testicles:an epidemiological review. *Acta Paediatr* 1999; 88:1089-93.

Menon PS, Khatwa UA. The child with micropenis. *Indian J Paediatr* 2000; 67(6):455-60.

MMWR. Guidelines for investigating clusters of Health Events. *MMWR* 1990; 39(11):1-16.

Mouquet MC, Cherie-Challine L, Marescaux C. L'analyse des séjours chirurgicaux au sein du PMSI:un nouvel indicateur pour l'observation des cancers. *Série étude-DREES* 2002; 27(11), 35p.

North K & Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC study team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int* 2000; 85:107-13.

Paparel P, Mure PY, Margarian M, Feyaerts A, Mouriquand P. Approche actuelle de l'hypospade chez l'enfant. *Progrès en urologie* 2001; 11:741-51.

Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100:831-4.

Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107:297-301.

Pierik FH, Burdorf A, Rien Nijman JM et al. A high hypospadias rate in the Netherlands. *Human reproduction* 2002; 17:1112-5.

Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure:meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):141-9.

Robert *et al.* *Manuel de chirurgie pédiatrique*. Editions Université de Rouen, 1998. http://www.univ-rouen.fr/medecine/doc_ref/chir_visc/index.htm consulté en février 2004.

Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39:605-9.

Sharpe RM & Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health ? *BMJ* 2004; 328:447-51.

Sharpe RM, Mc Kinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and the relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003; 125(6):769-84.

- Silver RI, Rodriguez R, Chang TSK, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999; 161:154-57.
- Silver RI. What is the etiology of hypospadias ? A review of recent research. *Del Med Jrl* 2000; 72(8):343-7.
- Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 2003; 60(3):49.
- Sloth Weidner I, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek N. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ health Perspect* 1998; 106(12):793-6.
- Sloth Weidner I, Moller H, Kold Jensen T, Skakkebaek NE. Risk Factors for Cryptorchidism and hypospadias. *J of Urology* 1999; 161:1606-9.
- Sultan C, Gobinet J, Terouanne B, Paris F, Belon C, Jalaguier S, Georget V, Poujol N, Auzou G, Lumbroso S. Le récepteur des androgènes: pathologie moléculaire. *J Soc Biol* 2002; 196(3):223-40.
- Toledano MB, Hansell AL, Jarup L, Quinn M, Jick S, Elliott P. Temporal trends in orchidopexy en Grande Bretagne, 1992-1998. *Environ Health Perspect* 2003; 111(1):129-32.
- Upadhyay V, Kothari M. The referral pattern for undescended testes in Auckland. *NZ Med J* 2001; 114:310-1.
- Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 2003; 60(8):541-2.
- Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism ? *J Urol* 2004; 171:849-51.
- WHO Environmental Health Criteria 225. Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals. WHO, Genève, 2001.
- WHO IPCS. Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors, 2002. <http://www.who.int/pes/emergsite/edc/globaledcTOC.htm>. Consulté le 12/05/03
- Zeidan S, Mure PY, Gelas T, Mouriquand P. Chirurgie des complications de l'hypospade. *Progrès en Urologie* 2003; 13:447-85.

Annexe 1

Saisine de l'InVS par la DGS



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ

REPUBLICQUE FRANÇAISE

Paris, le 26 12 2001

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Sous-direction/de la gestion des risques des milieux
DGS/Bureau de l'Air, des Sols et des Déchets

516

Personne chargée du dossier :

Joelle LE MOAL

Tél : 0140564242

Fax : 0140565056

Le Directeur Général de la Santé

à

Monsieur le Directeur Général de
l'Institut de Veille Sanitaire
12, rue du Val D'Osne
944415 SAINT-MAURICE

Monsieur le Directeur Général,

Le Pr Charles Sultan (chef du service d'endocrinologie pédiatrique au CHU de Montpellier), que j'ai reçu le 21.12.2001 en compagnie de vos collaborateurs, m'a fait part de ses préoccupations concernant 11 cas de malformations génitales chez des nouveau-nés recensés par son service en un an.

Ces malformations graves (hypospadias, cryptorchidie, micropénis) lui paraissent être observées en nombre anormal, 3 à 4 fois supérieur à ce qui est attendu habituellement, et les cas ont tous en commun le fait de survenir dans des familles d'agriculteurs ou de personnes potentiellement exposées à des produits chimiques. De plus, les investigations effectuées chez ces 11 cas révèlent une absence de perturbations des fonctions endocrines et un profil génétique normal.

Par ailleurs, un certain nombre de publications internationales font état de relations entre l'exposition environnementale à des produits chimiques (perturbateurs endocriniens), dont les pesticides, et une augmentation de l'incidence de certains troubles de la reproduction : infertilité masculine, puberté précoce chez les filles, cancers génitaux, malformations génitales.

Je souhaite que vous investiguiez ce groupement de cas dans le temps et l'espace afin d'établir s'il s'agit d'un cluster, d'une part en population générale, et d'autre part en prenant comme population de référence les agriculteurs.

II\LEMOAL\Montpellier\saisimonpivs.doc

8, avenue de Ségur - 75530 07 SP - Téléphone : 01 40 56 60 00 - Télécopie 01 40 56 40 56

www.sante.gouv.fr - www.social.gouv.fr - www.ville.gouv.fr - www.travail.gouv.fr

De plus je désire connaître dans des délais rapides votre évaluation sur une relation éventuelle entre ces malformations et les épandages de pesticides qui se sont déroulés en Camargue l'an passé afin de lutter contre le virus West Nile.

Vous me fournirez également vos propositions d'étude épidémiologique à mettre en œuvre pour explorer le lien entre une exposition aux pesticides et ces pathologies.

Enfin, de manière plus générale, j'aimerais connaître votre recommandation sur un programme de recherche visant à évaluer globalement cette question des pesticides et des troubles de la reproduction à l'échelle nationale.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur Général, l'assurance de ma considération distinguée.

L'adjoint au directeur général
de la santé



Pascal PENAUD

\\SND\SLAC000075_75DATA\AC000075.SERVEUR.MASS\DGS\USERS\LEMOALJ\Montpellier\saismontpinvs.doc\|SND\SLAC000075_75DATA\AC000075.SERVEUR.MASS\DGS\USERS\LEMOALJ\Montpellier\saismontpinvs.doc\saismontpinvs.doc

8, avenue de Ségur – 75530 07 SP – Téléphone : 01 40 56 60 00 – Télécopie 01 40 56 40 56

www.sante.gouv.fr - www.social.gouv.fr - www.ville.gouv.fr - www.travail.gouv.fr

Protocole d'étude

Investigation d'une suspicion d'agrégat de malformations congénitales dans le Languedoc-Roussillon

Etape 1

1 Problématique

2.1 Contexte

2.2 Données de la littérature

2 Objectifs de l'étude

3 Matériels et méthodes

2.1 Vérification préliminaire de l'excès de malformations congénitales

3.3.1 Définition de cas

3.3.2 Population à risque

3.3.3 Données de référence

2.2 Exposition de la population aux insecticides

2.3 Interprétation des résultats

1. Problématique

1.1 Contexte

Le 21 décembre 2001, le professeur Sultan, endocrinologue pédiatrique du CHU de Montpellier a fait part à la Direction générale de la santé (DGS) de ses préoccupations concernant le nombre de cas anormalement élevé de malformations congénitales graves de l'appareil génital masculin (11 cas), reçus dans son service depuis un an. Le professeur Sultan, a remarqué que ces cas « survenaient dans des familles d'agriculteurs ou de personnes potentiellement exposées à des produits chimiques ».

Compte tenu des données de la littérature sur les relations entre l'exposition à certains produits chimiques (perturbateurs endocriniens) et la survenue de troubles de la reproduction, le 26 décembre 2001, la DGS saisit l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin d'investiguer cette suspicion d'agrégat et d'en évaluer les relations avec les épandages d'insecticides mis en œuvre dans le cadre de la lutte contre le virus West Nile.

1.2. Données de la littérature

Carlsen et al. font état en 1992 d'une diminution progressive et régulière de la fertilité masculine depuis une cinquantaine d'années en Europe et en Amérique du Nord, observation confirmée par la suite par Swan *et al.* (2000) qui évaluent cette réduction entre 1 à 3 % par an. Parallèlement on observe une augmentation de la prévalence des hypospadias et des cryptorchidies ainsi qu'une augmentation du taux d'incidence des cancers du testicule (Paulozzi *et al.*, 1997 ; Coleman *et al.*, 1993).

L'une des hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène serait l'exposition environnementale à des perturbateurs endocriniens, susceptibles d'entrer en compétition directe avec les androgènes ou d'interférer avec les différents processus androgéno-dépendants au cours de l'embryogenèse (OMS, 2001). Parmi les substances présentant ces propriétés, on trouve certains produits phytosanitaires dont les effets perturbateurs endocriniens ont été démontrés *in vitro* et chez l'animal (fongicides dérivés du triazole, insecticides organochlorés et organophosphorés, pyréthrinoïdes, herbicides aryloxyacides...) (LeBlanc *et al.*, 1997). Cependant, même si des effets similaires chez l'homme sont fortement soupçonnés (Thonneau *et al.*, 1999), on n'a pu les démontrer à ce jour avec certitude que pour une seule molécule, le dibromochloropropane, qui a entraîné plusieurs centaines de cas d'infertilité masculine lors d'expositions professionnelles (Whorton *et al.*, 1979). Plusieurs études épidémiologiques (Nurminen *et al.*, 1994 ; Engel *et al.*, 2000 ; Bell *et al.*, 2001) ont mis en évidence une relation entre l'exposition de la mère à différents produits phytosanitaires pendant la grossesse et l'observation de malformations chez le nouveau-né, principalement des malformations affectant les membres et

de façon beaucoup plus rare, des malformations de l'appareil génital masculin. Même si des associations positives existent, on ne peut pour autant tirer des conclusions définitives car les études ne prennent pas en compte tous les facteurs de confusion, l'estimation de l'exposition est trop imprécise et il n'existe pas de marqueurs biologiques d'exposition pertinents à ces niveaux de doses.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette première étape est de déterminer par la collecte d'information si la présence d'un excès de malformations congénitales (MC) ou d'une surexposition environnementale dans la population du Languedoc-Roussillon est plausible.

Par ailleurs, la plausibilité d'une relation entre les cas de malformations congénitales signalés par le professeur Sultan et les épandages d'insecticides en Camargue en 2000 afin de lutter contre le virus West-Nile sera évaluée spécifiquement.

3. Matériels et méthodes

Nous nous appuyerons sur les guides de référence utilisés pour la prise en charge des agrégats spatio-temporels qui comprend plusieurs étapes de décision : enquête préliminaire, évaluation des cas et de l'exposition, évaluation de l'occurrence d'un agrégat (CDC, 1990). La présente première étape consiste en une vérification préliminaire de l'excès de cas, de l'existence ou non d'une surexposition aux pesticides des populations concernées, de la plausibilité d'un lien entre exposition et survenue des malformations congénitales. Les conclusions de cette étape seront discutées dans le cadre d'un groupe scientifique qui jugera de l'opportunité d'engager des études plus approfondies, telle qu'une étude d'incidence exhaustive, une évaluation précise de l'exposition et la pertinence d'une étude analytique.

Par ailleurs, les cas signalés par le professeur Sultan feront l'objet d'une étude spécifique : description clinique précise et recherche d'une exposition environnementale. Toutes ces informations seront recueillies à l'aide d'un questionnaire par le professeur Sultan ; aucune donnée directement nominative ne figurera sur ce questionnaire.

3.1. Vérification préliminaire de l'excès de malformations congénitales

L'excès de malformations congénitales sera estimé par le rapport du nombre de cas survenant dans le Languedoc Roussillon au nombre de cas attendus pendant cette période. Les MC retenues dans cette étude sont les cryptorchidies et les hypospadias de tous types traités par les services de chirurgie urologique des différents établissements de soins (hôpitaux, cliniques privées). Afin d'identifier les cas et dans un souci d'exhaustivité, les données du PMSI extraites à

partir de la base nationale des RSA seront utilisées. Le risque de MC en Languedoc Roussillon sera estimé par le calcul du rapport du nombre d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et pour hypospadias de tous types chez les sujets résidant dans la région et pendant la période d'étude, au nombre d'interventions attendu dans cette population en référence à l'incidence nationale. Le risque de MC pourra également être estimé région par région, ce qui permettra la comparaison du Languedoc Roussillon avec les autres régions françaises.

3.1.1. Définition de cas

Le cas est une intervention chirurgicale pour cryptorchidie (code diagnostic de la série Q53 ; code acte : N796, N797, N798, N799, N803, N804, N807, N809) et/ou hypospadias (code diagnostic de la série Q54 ; code acte : N310, N311, N312, N272, N282, N283, N284 et N568 si codé seul en 2000) chez un enfant âgé de moins de 6 ans, résidant en Languedoc Roussillon, entre le 01/01/98 et le 31/12/01. Cette définition sera précisée par un comité d'experts (chirurgiens urologues, médecins de DIM, endocrinologues) qui définira l'algorithme de sélection.

La tranche d'âge 0-6 ans a été retenue pour tenir compte de la variabilité des pratiques chirurgicales. La période d'étude débute le 01/01/98, date des premiers cas signalés par le professeur Sultan et s'arrête au 31/12/01, dernière année de disponibilité des données du PMSI. L'utilisation de la base nationale des RSA permettra de recueillir toutes les interventions chirurgicales pratiquées hors région. L'analyse sera faite sur la commune de résidence, à défaut de connaître le lieu de naissance, la base des RSA n'en permettant pas l'accès.

3.1.2. Population à risque

La population à risque est définie par le nombre moyen d'enfants de la tranche d'âge 0-6 ans entre le 01/01/98 et le 31/12/01 domiciliés en Languedoc Roussillon.

3.1.3. Données de référence

Les données d'incidence de référence seront recueillies à partir de la base nationale des RSA.

3.2. Exposition de la population aux insecticides utilisés pour la démoustication

Les expositions environnementales seront étudiées à partir des données fournies par l'EID (Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen) concernant les types de produits utilisés, les lieux et périodes d'épandage. Une revue toxicologique des produits sera effectuée. L'exposition des cas sera appréhendée dans une première approche par le lieu de domicile et la profession de la mère pendant la grossesse.

3.3. Interprétation des résultats

L'ensemble de ces informations concernant la plausibilité d'un excès de cas et de l'existence d'une sur-exposition aux pesticides permettra dans le cadre du groupe scientifique de décider de la poursuite ou non des investigations.

Cluster	Sur-exposition	
	non	oui
non	Arrêt des investigations	Gestion des expositions Etudes d'autres pathologies ?
oui	Etude d'incidence des autres MC ? Surveillance des MC ?	Gestion des expositions Etude étiologique ?

La poursuite des investigations conduira à réaliser une étude d'incidence approfondie, avec révision de la définition de cas, recherche exhaustive des cas et description précise des expositions des cas. Si les premiers résultats ne nécessitent pas d'investigations complémentaires, un rapport sera rédigé sur ces résultats et sera transmis aux personnes ayant soulevé la question.

Bibliographie

Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology*, 2001, 12, 2:148-156

Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ*, 1992, 305:609-613

Centers for disease control. Guidelines for investigating clusters of health events. Mortality and Morbidity Weekly Report. n°39. 1990

Coleman MP, Esteve J, Damieck P *et al.* Trends in cancer incidence and mortality:testis. Scientific pub. N°121. Lyon:IARC, 1993:521-543

Engel LS, O'Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington state. *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26, 3:193-1998

LeBlanc GA, Bain LJ, Wilson VS. Pesticides : multiple mechanisms of demasculinization. *Mol Cell Endocrin*, 1997, 126:1-5

Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holmberg PC. Agriculture work during pregnancy and selected structural malformations in Finland. *Epidemiology*, 1995, 6, 1:23-30

OMS. Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals. EHC n°225, 2001, IPCS, Genève.

Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*, 1997, 100:831-834

Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited : an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*, 2000, 108:961-966

Thonneau PF, Abell A, Larsen SB, Bonde JP, Joffe M, Clavert A, Ducot B, Multignier L. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy. *Am J Epidemiol*, 1999, 150, 2:157-163

Whorton D, Milby TH, Krauss RM *et al.* Testicular function in DBCP-exposed pesticide workers. *J Occup Med*, 1979, 21:161-166

Annexe 3

Définition de cas

Codes diagnostics retenus pour la définition des cas

Code CIM10	Libellé
Q53	<i>Cryptorchidies</i>
Q530	Testicule en situation anormale
Q531	Cryptorchidie unilatérale
Q532	Cryptorchidie bilatérale
Q539	Cryptorchidie sans précision
Q54	<i>Hypospadias</i>
Q540	Hypospadias balanique
Q541	Hypospadias pénien
Q542	Hypospadias pénoscrotal
Q543	Hypospadias périnéal
Q544	Chordée congénitale
Q548	Hypospadias autres
Q540	Hypospadias balanique
Q55	<i>Autres malformations congénitales des organes génitaux de l'homme</i>
Q550	Absence et aplasie du testicule
Q551	Hypoplasie du testicule et du scrotum
Q552	Autres malformations congénitales du testicule et du scrotum
Q553	Atrésie du canal déférent
Q554	Autres malformations congénitales du canal déférent, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate
Q555	Absence et aplasie congénitale du pénis
Q556	Autres malformations congénitales du pénis
Q558	Autres malformations congénitales précisées des organes génitaux de l'homme
Q559	Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme sans précision

Codes d'actes retenus pour la sélection de cas

Code CDAM	LIBELLE
	<i>ACTES POUR CURE D'HYPOSPADIAS</i>
N272	MEATOPLASTIE
N282	URETROPLASTIE DE L'URETRE PENIEN EN 1 TEMPS
N283	URETROPLASTIE DE L'URETRE PERINEO-BULBAIRE EN 1 TEMPS
N284	URETROPLASTIE DE L'URETRE MEMBRANEUX EN 1 TEMPS
N310	CURE D'HYPOSPADIAS : URETROPLASTIE BALANO-PREPUTIALE
N311	CURE D'HYPOSPADIAS : URETROPLASTIE PENIENNE
N312	CURE D'HYPOSPADIAS : URETROPLASTIE PERINEALE
N568	CURE D'HYPOSPADIAS : TEMPS PREPARATOIRE, ABLATION DE LA CORDE, DESENFOUISSEMENT
N769	REDRESSEMENT DE LA VERGE AVEC DESENLISEMENT
	<i>ACTES POUR CURE DE CRYPTORCHIDIES</i>
N796	ORCHIDOPEXIE UNILAT. POUR CRYPTORCHIDIE, ECTOPIE PALPABLE
N797	ORCHIDOPEXIE UNILAT. POUR CRYPTORCHIDIE, ECTOPIE NON PALPABLE
N798	ORCHIDOPEXIE BILAT. POUR CRYPTORCHIDIE, ECTOPIE PALPABLE
N799	ORCHIDOPEXIE BILAT. POUR CRYPTORCHIDIE, ECTOPIE NON PALPABLE
N803	EXPLORATION ABDOMINALE POUR CRYPTORCHIDIE AVEC ORCHIDECTOMIE
N804	EXPLORATION ABDOM. POUR CRYPTORCHIDIE + AUTOTRANSPLANT. DE 1 TESTICULE
N807	ORCHIDOPEXIE ISOLEE
N809	ORCHIDECTOMIE ISOLEE

Annexe 4

Tableaux descriptifs des interventions pour cryptorchidies

Répartition des interventions pour cryptorchidies, par âge et par région

France 1998 – 2001

Région	% de cryptorchidies opérées selon l'âge en années						
	0	1	2	3	4	5	6
Alsace	5,7	22,1	24,0	13,9	11,2	10,4	12,6
Aquitaine	1,9	13,9	25,4	19,0	13,2	14,1	12,6
Auvergne	4,0	11,9	26,4	18,0	14,3	13,6	11,9
Basse-Normandie	4,0	13,7	21,5	15,9	13,5	14,1	17,3
Bourgogne	5,2	15,9	26,2	18,2	12,3	10,1	12,1
Bretagne	4,2	13,6	20,6	16,2	13,7	15,5	16,2
Centre	6,1	12,1	19,9	17,1	17,0	13,2	14,7
Champagne-Ardenne	3,2	12,2	26,0	16,9	13,0	15,2	13,4
Corse	5,3	21,1	19,7	17,1	17,1	9,2	10,5
Franche-Comté	3,8	14,8	22,4	17,2	11,0	13,8	17,0
Haute-Normandie	4,3	21,3	21,8	13,4	11,3	11,6	16,4
Ile-de-France	7,9	20,3	25,1	14,7	10,6	10,2	11,1
Languedoc-Roussillon	3,6	18,6	28,6	17,0	11,5	10,7	10,0
Limousin	1,3	4,4	18,1	25,0	20,6	14,4	16,3
Lorraine	5,2	20,6	24,3	13,0	9,4	13,8	13,8
Midi-Pyrénées	2,4	9,4	29,9	19,7	13,6	14,3	10,7
Nord-Pas-de-Calais	3,6	8,5	18,2	15,4	16,8	18,3	19,3
Pays-de-Loire	3,4	15,5	20,7	16,3	14,3	14,5	15,3
Picardie	3,3	8,7	24,1	17,7	13,3	15,4	17,5
Poitou-Charentes	2,8	12,4	24,3	16,9	15,1	13,8	14,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	11,0	21,2	20,0	12,1	13,2	11,2	11,3
Rhône-Alpes	4,3	17,6	28,6	14,8	11,6	11,0	12,1

**Répartition en pourcentage des types de diagnostics principaux ou associés par âge
France 1998 – 2001***

Code diagnostic	Age						
	0	1	2	3	4	5	6
Testicule en position anormale	40,1	41,2	46,6	49,9	53,6	55,0	53,1
Cryptorchidie unilatérale	46,1	43,0	36,1	32,3	30,3	28,4	30,4
Cryptorchidie bilatérale	6,3	8,1	10,0	11,1	9,7	10,2	10,8
Cryptorchidie	4,4	5,0	5,0	5,1	5,0	4,7	4,4
Absence congénitale ou aplasie du testicule	2,6	3,0	2,3	1,4	1,3	0,9	0,7
Hypoplasie du testicule et du scrotum	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
Malformation congénitale du testicule et du scrotum	1,3	1,1	1,2	1,0	1,3	1,5	1,5

- certains séjours peuvent avoir plusieurs codes Q53 ou Q55 en DP et DA

**Répartition en pourcentage des types de diagnostics principaux ou associés par région,
France 1998 – 2001***

Régions	Codes diagnostics						
	Q530	Q531	Q532	Q539	Q550	Q551	Q552
Alsace	66,4	26,2	4,2	0,3	2,6	0,0	0,0
Aquitaine	57,4	30,8	7,9	2,2	1,4	0,2	0,2
Auvergne	95,7	21,4	6,8	3,1	1,7	0,3	0,3
Basse-Normandie	85,2	27,2	15,2	2,6	7,5	2,0	1,1
Bourgogne	80,8	34,3	11,8	4,6	1,5	0,2	5,2
Bretagne	65,3	49,8	14,4	2,9	3,7	1,0	1,0
Centre	28,8	50,3	11,6	7,2	1,4	0,3	2,3
Champagne-Ardenne	66,9	21,5	6,9	2,8	1,5	0,3	1,0
Corse	90,0	30,0	20,0	45,0	5,0	5,0	5,0
Franche-Comté	42,3	48,1	35,7	8,5	2,3	0,0	3,1
Haute-Normandie	39,4	47,2	10,7	2,2	0,3	0,0	0,8
Ile-de-France	36,8	45,1	6,6	10,9	1,3	0,3	0,8
Languedoc-Roussillon	64,2	54,8	19,9	4,5	1,9	0,6	0,6
Limousin	40,7	66,9	19,5	5,1	3,4	0,0	0,0
Lorraine	92,0	28,7	7,9	5,1	1,3	0,2	0,2
Midi-Pyrénées	80,6	42,2	9,4	1,8	0,6	0,5	0,5
Nord-Pas-de-Calais	73,8	36,6	16,6	1,8	2,6	0,7	0,7
Pays de la Loire	76,8	35,0	9,8	8,5	3,1	0,0	0,0
Picardie	61,1	26,2	6,1	5,0	0,9	0,4	0,9
Poitou-Charentes	61,9	52,3	16,3	2,9	2,0	0,6	0,6
Provence-Alpes-Côte d'Azur	58,7	48,1	17,2	6,5	4,2	0,5	0,5
Rhône-Alpes	52,2	52,8	17,0	5,6	2,3	0,5	0,5

* certains séjours peuvent avoir plusieurs codes Q53 ou Q55 en DP et DA

Taux bruts et standardisés de cryptorchidies opérées par région, France 1998 – 2001

Région	Taux bruts moyens	Taux standardisés moyens	
		Taux	IC95%*
Alsace	2,45	2,45	2,27 - 2,62
Aquitaine	2,03	2,02	1,89 - 2,15
Auvergne	2,38	2,37	2,16 - 2,59
Basse-Normandie	2,53	2,52	2,33 - 2,72
Bourgogne	2,38	2,38	2,19 - 2,57
Bretagne	2,48	2,47	2,33 - 2,61
Centre	2,12	2,12	1,98 - 2,26
Champagne-Ardenne	3,05	3,05	2,82 - 3,27
Corse	1,91	1,92	1,49 - 2,36
Franche-Comté	2,98	2,97	2,73 - 3,21
Haute-Normandie	2,37	2,37	2,20 - 2,53
Ile-de-France	2,10	2,10	2,03 - 2,16
Languedoc-Roussillon	2,47	2,47	2,31 - 2,63
Limousin	1,72	1,71	1,45 - 1,98
Lorraine	3,19	3,18	3,01 - 3,36
Midi-Pyrénées	2,20	2,20	2,05 - 2,34
Nord-Pas de Calais	2,71	2,70	2,59 - 2,82
Pays de Loire	2,34	2,34	2,21 - 2,46
Picardie	2,23	2,23	2,07 - 2,38
Poitou-Charentes	2,68	2,66	2,39 - 2,86
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2,45	2,46	2,34 - 2,57
Rhône Alpes	2,22	2,22	2,13 - 2,31

* Intervalle de confiance à 95%

ANNEXE 5

Tableaux descriptifs des interventions pour hypospadias

Répartition par âge (%) des interventions pour hypospadias, par région France 1998 – 2001

Région	Age exact en années						
	0	1	2	3	4	5	6
Alsace	24,2	51,3	13,7	4,6	1,8	2,6	1,8
Aquitaine	14,6	42,2	21,0	8,2	6,8	4,3	2,7
Auvergne	12,4	33,7	22,3	14,0	6,2	6,2	5,2
Basse-Normandie	41,7	25,7	15,1	5,0	4,6	3,2	4,6
Bourgogne	25,6	26,6	22,4	9,9	8,5	4,0	2,7
Bretagne	16,2	34,2	22,1	11,2	8,0	5,0	3,4
Centre	16,1	26,6	12,5	12,5	18,4	7,5	6,6
Champagne-Ardenne	4,0	47,1	22,7	10,2	7,6	7,1	1,3
Corse	31,6	36,8	15,8	5,3	0,0	0,0	10,5
Franche-Comté	5,0	57,5	15,0	8,8	5,6	5,0	3,1
Haute-Normandie	35,2	39,5	10,5	4,5	4,8	2,6	2,8
Ile-de-France	18,6	38,1	19,5	10,3	5,4	4,3	3,8
Languedoc-Roussillon	7,1	32,8	20,8	14,0	11,0	9,7	4,5
Limousin	0,0	8,6	40,0	35,7	8,6	2,9	4,3
Lorraine	16,2	51,3	14,9	7,7	5,2	2,6	2,1
Midi-Pyrénées	3,1	33,3	31,6	13,7	10,6	5,3	2,4
Nord-Pas-de-Calais	8,3	33,7	24,3	12,7	8,9	6,6	5,4
Pays-de-Loire	15,5	35,8	20,6	11,8	7,5	5,3	3,5
Picardie	3,1	38,7	27,1	10,6	8,6	5,5	6,5
Poitou-Charentes	31,8	30,0	14,8	11,2	4,5	3,6	4,0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	25,4	25,4	24,3	10,2	6,6	5,1	3,0
Rhône-Alpes	4,2	43,2	27,1	12,4	6,0	4,6	2,5

Répartition en pourcentage des types de diagnostics par régions, France 1998 – 2001

Région	Types de diagnostics principaux						
	Q540	Q541	Q542	Q543	Q544	Q548	Q549
Alsace	26,8	46,6	4,9	1,5	1,0	4,4	14,7
Aquitaine	12,6	71,7	2,5	0,2	1,1	1,4	10,5
Auvergne	23,3	61,7	4,7	0,0	0,5	7,3	2,6
Basse-Normandie	24,3	68,8	3,2	0,0	2,3	0,5	0,9
Bourgogne	29,6	60,5	0,4	1,3	0,4	1,3	6,3
Bretagne	34,4	49,4	4,1	0,9	0,2	2,1	8,9
Centre	31,8	38,7	2,6	0,3	0,7	0,0	25,9
Champagne-Ardenne	30,2	43,6	0,4	0,0	0,0	0,4	25,3
Corse	36,8	31,6	0,0	0,0	0,0	0,0	31,6
Franche-Comté	15,0	54,4	11,3	0,0	0,0	1,9	17,5
Haute-Normandie	47,7	13,6	2,6	1,1	0,6	0,6	33,8
Ile-de-France	30,7	53,8	1,7	2,1	0,3	0,6	10,8
Languedoc-Roussillon	32,8	51,3	7,5	1,6	2,3	0,3	4,2
Limousin	34,3	52,9	7,1	1,4	0,0	0,0	4,3
Lorraine	28,1	53,4	7,5	1,5	0,0	2,6	7,0
Midi-Pyrénées	28,9	59,0	5,3	1,0	0,7	2,7	2,4
Nord-Pas-de-Calais	29,4	57,7	3,9	1,6	0,0	3,1	4,3
Pays-de-Loire	31,0	37,7	1,6	1,1	0,8	1,6	26,2
Picardie	19,2	22,9	1,0	1,4	0,0	1,0	54,5
Poitou-Charentes	38,6	49,8	4,5	0,4	0,4	0,4	5,8
Provence-Alpes-Côte d'Azur	32,3	45,8	2,7	0,8	1,4	0,4	16,4
Rhône-Alpes	37,4	42,9	2,5	0,9	1,0	4,3	11,0

Taux bruts et standardisés moyens d'hypospadias opérés par région

France 1998 – 2001

Région	Taux bruts moyens	Taux standardisés moyens	
		Taux	IC95%*
Alsace	1,24	1,24	1,12 - 1,36
Aquitaine	0,98	0,99	0,90 - 1,08
Auvergne	1,01	1,01	0,87 - 1,16
Basse-Normandie	0,88	0,89	0,77 - 1,01
Bourgogne	0,87	0,88	0,76 - 0,99
Bretagne	0,90	0,90	0,81 - 0,98
Centre	0,74	0,75	0,66 - 0,83
Champagne-Ardenne	0,96	0,96	0,84 - 1,09
Corse	0,48	0,49	0,27 - 0,71
Franche-Comté	0,82	0,82	0,69 - 0,95
Haute-Normandie	1,07	1,08	0,97 - 1,20
Ile-de-France	1,08	1,06	1,02 - 1,10
Languedoc-Roussillon	0,84	0,84	0,75 - 0,94
Limousin	0,75	0,75	0,58 - 0,93
Lorraine	0,98	0,99	0,89 - 1,09
Midi-Pyrénées	1,04	1,04	0,94 - 1,15
Nord-Pas de Calais	1,00	1,00	0,93 - 1,07
Pays de Loire	0,65	0,66	0,59 - 0,72
Picardie	0,83	0,84	0,74 - 0,93
Poitou-Charentes	0,89	0,90	0,78 - 1,02
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1,27	1,28	1,19 - 1,36
Rhône Alpes	1,08	1,08	1,02 - 1,14

* Intervalle de confiance à 95%