

Exposition professionnelle aux solvants et tumeurs germinales du testicule – étude TESTIS

Margot Guth, Doctorante, UMRESTTE, Université Claude Bernard Lyon 1

Corinne Pilorget, Santé publique France

Marie Lefevre, UMRESTTE, Université Claude Bernard Lyon 1

Brigitte Dananché, Département Prévention, Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard

Béatrice Fervers, Département Prévention, Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard

Barbara Charbotel, UMRESTTE, Université Claude Bernard Lyon 1



Tumeurs germinales du testicule (TGT)

- Cancer le + fréquent chez l'homme jeune
- Large ↑ du taux d'incidence en Europe
- Facteurs de risques mal connus
 - Interaction complexe entre prédispositions génétiques et facteurs environnementaux [1].
- Augmentation du risque pour certaines professions [*travailleurs agricoles, électriciens et électroniciens*] [2] → rôle possible de l'exposition à certains solvants ?
 - Résultats discordants, liés à des méthodes d'évaluation de l'exposition ≠
- Combinaison de plusieurs méthodes pour améliorer évaluation [4]

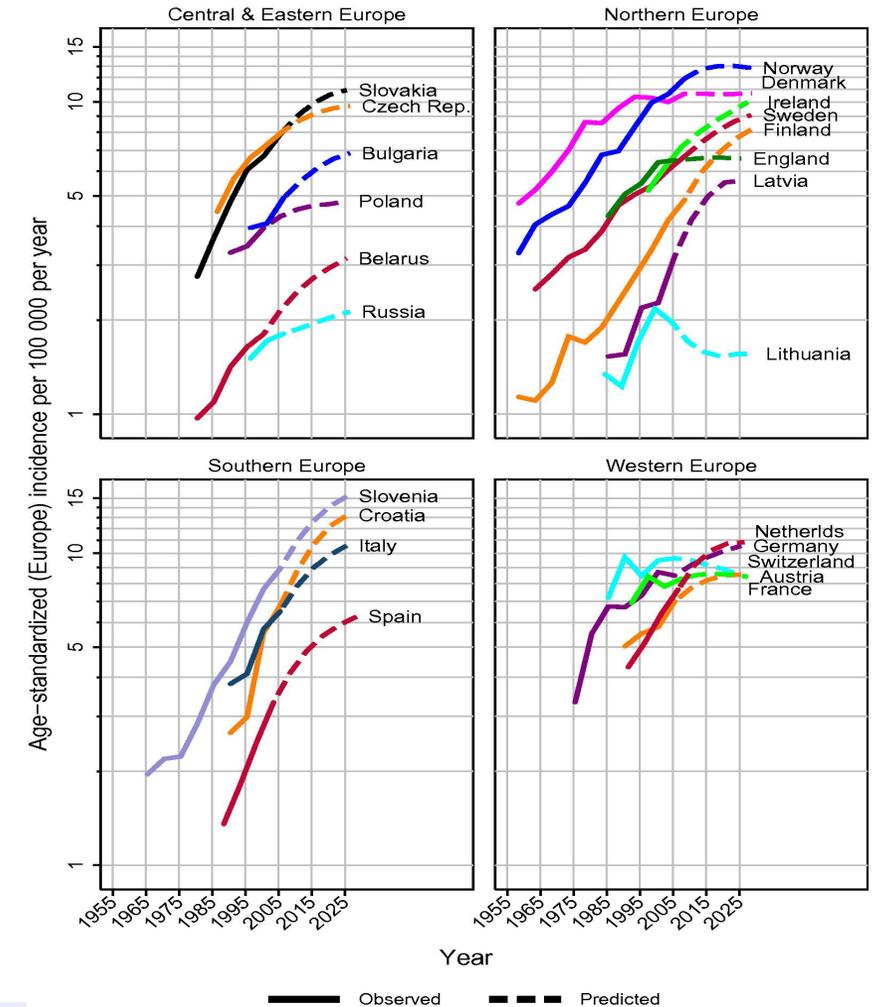


Fig 1. Trends in testicular cancer incidence rates in 23 European countries 1960-2025: observed rates (solid lines) vs predicted rates (dashed lines), by region. Age-standardised (Europe) rates per 100,000 men [3]



Association positive entre les expositions professionnelles à certains solvants et TGT –

Effet de l'évaluation de l'exposition combinée sur l'estimation du risque

Étude cas-témoin TESTIS

- Étude multicentrique : recrutement dans 20 CHUs en France métropolitaine (Janvier 2015 à avril 2018)
- Population d'étude (18 à 45 ans) :
 - **Cas de TGT** : adressés à un CECOS pour cryoconservation de sperme avant traitement
 - **Témoins** : donneurs de sperme et conjoints de femmes consultant pour des troubles de la fertilité dans les CECOS; conjoints de femmes prises en charge pour une grossesse pathologique

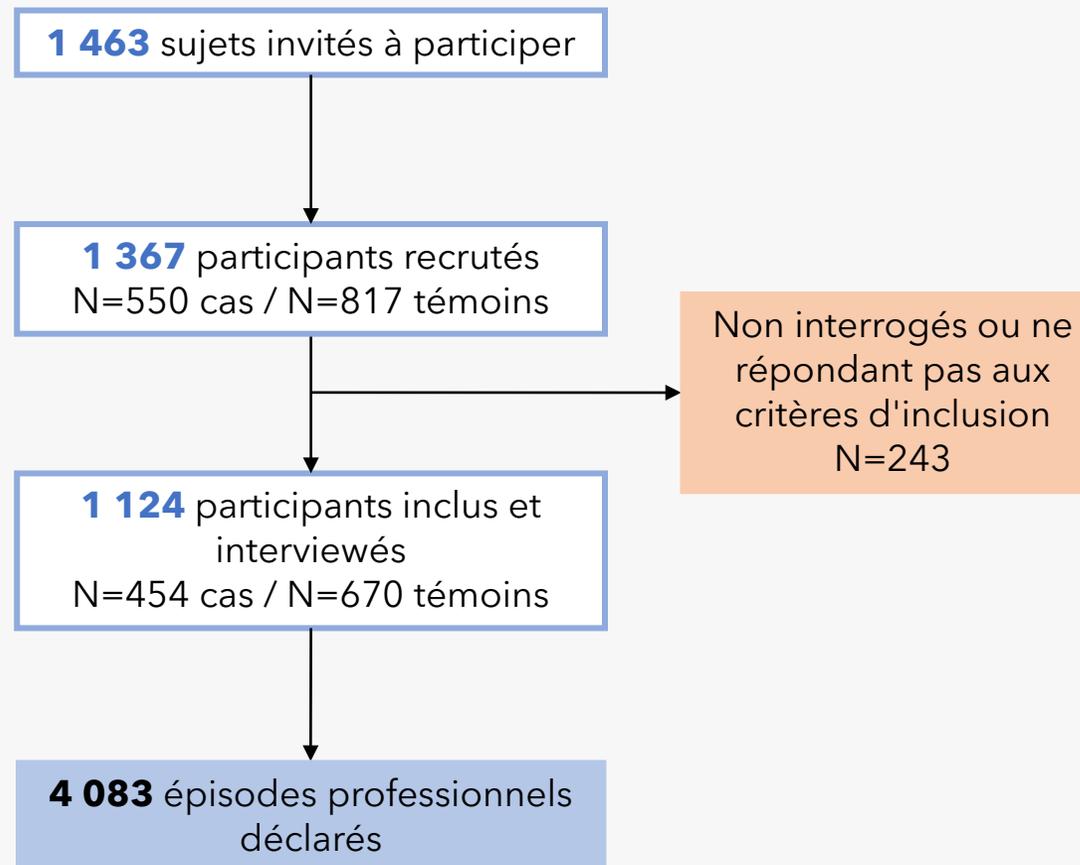


Fig 2. Organigramme de la population de l'étude TESTIS

Collecte des informations

Questionnaire général

- Historique professionnel
- Description des tâches
- Périodes d'emploi
- Nom(s) de(s) entreprise(s) et emplacement(s)
- Question filtre sur l'exposition potentielle aux solvants

Si réponse positive aux questions sur l'exposition potentielle au(x) solvant(s)

Questionnaire spécifique (QS) aux solvants

Types de solvants utilisés
Contexte d'utilisation
Fréquence d'utilisation

Codage des historiques professionnels selon :

- Classification professionnelle (CITP-1968)
- Nomenclature des activités économiques productives (NAF-1999)

Première approche

Évaluation de l'exposition selon les matrices emplois-expositions

Données des matrices emplois-expositions Matgéné

Santé publique France

Évaluation de l'exposition à/aux :

- Alcools ;
- Cétones et esters (KetEst);
- TCE ;
- PCE ;
- Chlorure de méthylène (MC) ;
- Au moins un des carburants ou solvants pétroliers (benzène, essence automobile, white-spirits et autres aromatiques, gazole, kérosène et fuel, produits pétroliers spéciaux et autres aliphatiques)

Pour chaque emploi :

- Probabilité d'exposition au solvant (P)
- Intensité (I)
- Fréquence (F)

Fig 3. Méthodes d'évaluation de l'exposition à certains solvants par les MEE Matgéné et les expositions auto-déclarées (QS), complétée par l'intervention de l'expert, dans l'étude TESTIS ; d'après Ahrens et al [4]

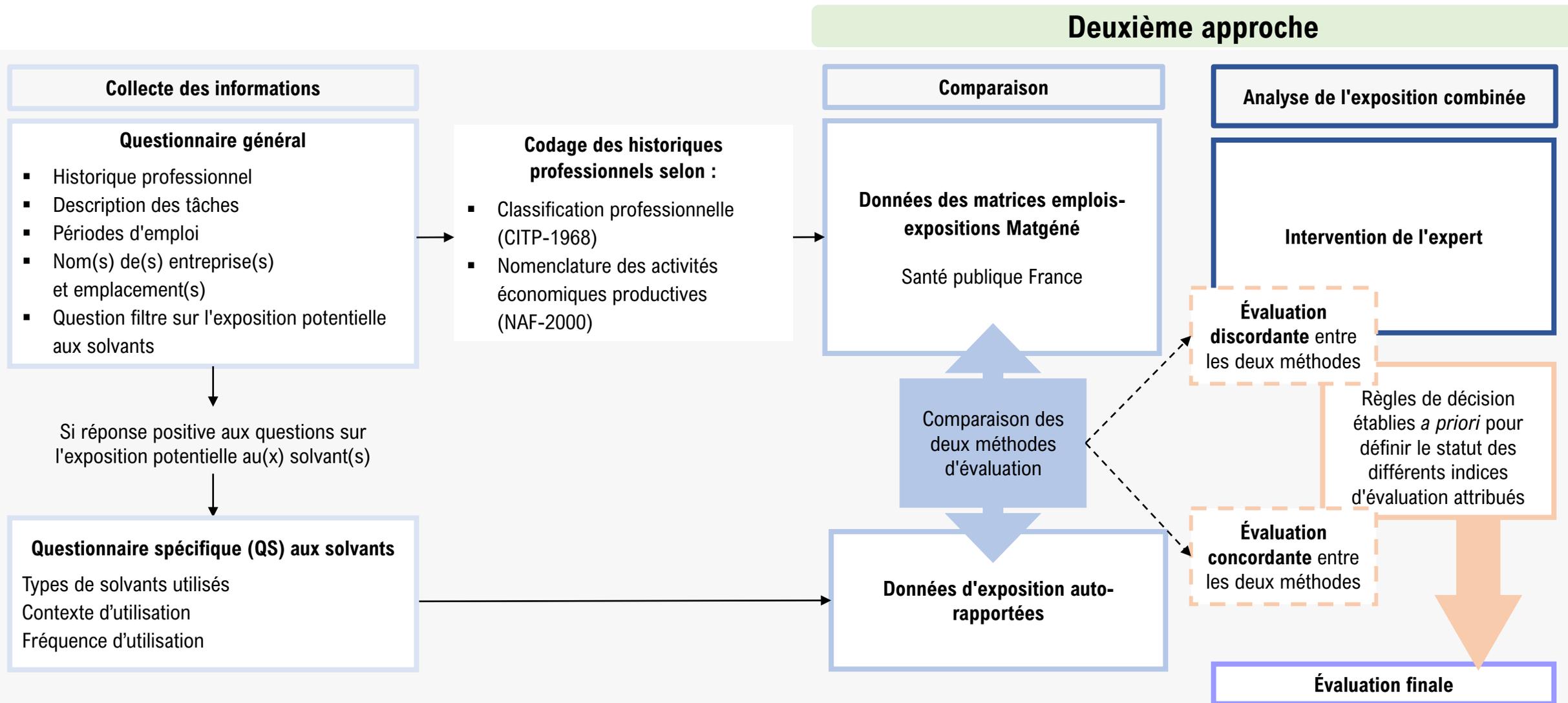


Fig 3. Méthodes d'évaluation de l'exposition à certains solvants par les MEE Matgéné et les expositions auto-déclarées (QS), complétée par l'intervention de l'expert, dans l'étude TESTIS ; d'après Ahrens et al [4]

Algorithme de décision

- Évaluations fortement discordantes → examinées par **un expert**
- Sur la base des QS → réévaluation du statut exposé/non exposé de l'épisode professionnel
- Obtention d'une évaluation unique (P, I, F) par épisode professionnel

Condition No.	Concordance	Évaluation par MEE	Évaluation par QS	Évaluation par expertise	Statut final	Probabilité	Niveau
1	1	Exposé	Exposé	×	Exposé	100%	MEE
2	1	Non exposé	Non exposé	×	Non exposé	0	0
3	0	Exposé (P ≥ 70%)	Non exposé	Non exposé	Non exposé	0	0
				Exposé	Exposé	MEE	MEE
4	0	Exposé (10% ≤ P < 70%)	Non exposé	×	Exposé	MEE	MEE
5	0	Exposé (P < 10%)	Non exposé	×	Non exposé	0	0
6	0	Non exposé	Exposé (F ≥ 0,2 hrs/days)	Non exposé	Non exposé	0	0
				Exposé	Exposé	100%	$F_{\text{self-reported}}^* / I_{\text{expertise}} = L$
7	0	Non exposé	Exposé (F < 0,2 hrs/days)	×	Non exposé	0	0

Abréviations = P : Probabilité ; I : Intensité ; F : Fréquence ; L : Niveau (= I * F) ; MEE : Matrice emplois-expositions ; QS : Questionnaire spécifique à l'exposition aux solvants.

* Concordance : 1 = évaluation d'exposition similaire entre la MEE et le QS (exposé/exposé ou non-exposé/non-exposé) ; Discordance : 0 = évaluation d'exposition discordantes entre la MEE et le QS (exposé/non-exposé ou non-exposé/exposé).

Pour chaque solvant :

- Statut **exposé** a été défini pour chaque sujet ($P > 0$)
- Un **score d'exposition spécifique (SEP)** à chaque épisode professionnel :

$$SEP = P_i \times I_i \times F_i \times qt_i \times d_i$$

- P_i = Poids de la probabilité lié à l'épisode professionnel i
- I_i = Poids de l'intensité lié à l'épisode professionnel i
- F_i = Poids de la fréquence lié à l'épisode professionnel i
- qt_i = Quotité du temps de travail lié à l'épisode professionnel i
- d_i = Durée de l'épisode professionnel i en mois

Deux SEP calculés :

- Un SEP à partir des indices MEE (SEP_{MEE})
- Un SEP à partir des indices d'exposition finaux de la méthode combinée ($SEP_{Combinée}$)

Table 1. Exposure index categories for all substances of interest and weight values used for the exposure estimates calculations.

Probability of exposure	Weight ^a	Frequency of exposure	Weight ^a	Solvent	Intensity of exposure	Weight ^a	At least one solvent	Level of exposure	Weight ^a	
Chlorinated solvents										
< 1%	0	< 1%	0	Trichloroethylene, Perchloroethylene, Methylene chloride	< 5 ppm	0	At least one solvent	< 5 ppm	0	
1 - 9%	0.05	1 - 9%	0.05		5 - 24 ppm	15		5-24 ppm	15	
10 - 19%	0.15	10 - 19%	0.15		25 - 49 ppm	37.5		25-49 ppm	37.5	
20 - 29%	0.25	20 - 29%	0.25		50 - 99 ppm	75		50-99 ppm	75	
30 - 39%	0.35	30 - 39%	0.35		≥ 100 ppm	150		≥ 100 ppm	150	
40 - 49%	0.45	40 - 49%	0.45		Chloroform	0		0		
50 - 59%	0.55	50 - 59%	0.55]0 - 1,25 ppm		0.625		
60 - 69%	0.65	60 - 69%	0.65]1,25 - 2,5 ppm		1.875		
70 - 79%	0.75	70 - 79%	0.75]2,5 - 5 ppm		3.75		
80 - 89%	0.85	80 - 89%	0.85		> 5 ppm	10		Carbon tetrachloride		
≥ 90%	0.95	≥ 90%	0.95	0	0					
]0 - 0,5 ppm	0.25					
]0,5 - 1 ppm	0.75					
]1 - 2 ppm	1.5					
				> 2 ppm	3					
Fuels and Petroleum-based solvents										
< 1%	0	< 0.5%	0	Benzene	< 1 ppm	0	At least one solvent	< 1 ppm	0	
1 - 9%	0.05	0.5 - 4.9%	0.025		1 - 5 ppm	0.5		1 - 5 ppm	3.5	
10 - 49%	0.30	5 - 29.9%	0.175]5 - 15 ppm	10		6 - 39 ppm	23	
50 - 89%	0.70	30 - 69.9%	0.50		> 15 ppm	20		40 - 100 ppm	70	
90 - 100%	0.95	≥ 70%	0.85		White spirits and other aromatics, Special petroleum products and other aliphatic	< 1 ppm		0		
				1 - 19 ppm		10				
				20 - 49 ppm		35				
				Gasoline, Kerosene/diesel oil/fuel oils	≥ 50 ppm	65				
					< 1 ppm	0				
					1 - 49 ppm	25				
					50 - 149 ppm	100				
					> 150 ppm	200				
Oxygenated solvents										
< 1%	0	< 1%	0	Alcohol, Ketones/esters	not exposed	0	At least one solvent	not exposed	0	
1 - 9%	0.05	1 - 9%	0.05		very low	1		very low	1	
10 - 19%	0.15	10 - 19%	0.15		low	4		low	4	
20 - 29%	0.25	20 - 29%	0.25		medium	8		medium	8	
30 - 39%	0.35	30 - 39%	0.35		strong	16		strong	16	
40 - 49%	0.45	40 - 49%	0.45		Diethyl ether, Ethylene glycol, Tetrahydrofuran	not exposed		0		
50 - 59%	0.55	50 - 59%	0.55	low		1				
60 - 69%	0.65	60 - 69%	0.65	medium		3				
70 - 79%	0.75	70 - 79%	0.75	strong		6				
80 - 89%	0.85	80 - 89%	0.85							
≥ 90%	0.95	≥ 90%	0.95							

^aWeights have been used to calculate cumulative exposure indices (CEIs), presented below (§ 1.25.2.1).

- Un **indice d'exposition cumulé (IEC)** calculé pour chaque individu :

$$IEC = \sum_i (P_i \times I_i \times F_i \times qt_i \times d_i)$$

- Deux IEC calculés : à partir SEP_{MEE} et $SEP_{Combinée}$
- Chaque IEC a ensuite été catégorisé en 3 modalités :
 - « non exposé » [référence] ;
 - « faiblement exposé » (\leq médiane)
 - « fortement exposé » ($>$ médiane)

Construites selon les percentiles de la distribution des IEC parmi les témoins exposés et fixées à la médiane

Comparaison de l'évaluation des expositions aux solvants auto-rapportées (QS) et évaluées par MEE

- **2 540** épisodes professionnels concordants entre MEE et le QS pour tous les solvants
- **1 273** épisodes professionnels (31 %) présentaient au moins une évaluation discordante entre MEE et QS
- Kappa de Cohen (κ) → accord inexistant à faible entre MEE et QS

κ	Interpretation
< 0	Désaccord
0.0 — 0.20	Accord très faible
0.21 — 0.40	Accord faible
0.41 — 0.60	Accord modéré
0.61 — 0.80	Accord fort
0.81 — 1.00	Accord presque parfait

Tableau 1. Kappa de Cohen, sensibilité et spécificité, et valeurs prédictives positives et négatives (VPP/VPN) entre les expositions individuelles auto-rapportées et les expositions par MEE.

	Sensibilité ^a	Spécificité ^a	Kappa de Cohen	VPP ^a	VPN ^a
Alcools	0.15	0.94	0.12	0.30	0.87
Cétones esters	0.35	0.93	0.27	0.32	0.94
Carburants & Solvants pétroliers	0.28	0.95	0.27	0.59	0.82
Trichloréthylène	0.16	0.97	0.15	0.19	0.97
Perchloroéthylène	0.00	0.99	-0.01	0.00	1.00
Chlorure de méthylène	0.09	0.99	-0.01	0.15	0.98

^a Spécificité/spécificité/PPV/NPV expositions individuelles auto-rapportées par rapport à la MEE

Solvants	Évaluation de l'exposition basée sur la MEE		Évaluation combinée		
	Ca/Co	OR (95% IC) ^a	Ca/Co	OR (95% IC) ^a	
Alcools	Non exposé	309/499	1.00	300/476	1.00
	Exposé	111/151	1.18 (0.88-1.59)	120/174	1.08 (0.81-1.44)
	<i>Faiblement exposé</i>	58/76	1.30 (0.88-1.92)	54/88	0.97 (0.66-1.43)
	<i>Fortement exposé</i>	53/75	1.07 (0.72-1.60)	66/86	1.18 (0.82-1.70)
Cétones esters	Non exposé	333/562	1.00	317/520	1.00
	Exposé	87/88	1.63 (1.16-2.30)	103/130	1.26 (0.92-1.73)
	<i>Faiblement exposé</i>	46/44	1.74 (1.10-2.74)	42/65	1.02 (0.66-1.59)
	<i>Fortement exposé</i>	41/44	1.52 (0.96-2.43)	61/65	1.50 (1.01-2.24)
Carburants & solvants pétroliers	Non exposé	238/425	1.00	284/490	1.00
	Exposé	182/225	1.43 (1.09-1.87)	136/160	1.44 (1.08-1.92)
	<i>Faiblement exposé</i>	93/112	1.47 (1.05-2.05)	62/80	1.28 (0.87-1.87)
	<i>Fortement exposé</i>	89/113	1.39 (0.99-1.96)	74/80	1.61 (1.11-2.33)

MEEs attribuent mêmes P,I,F à tous les individus d'un même CITP*NAF → erreurs de classification non différentielles

→ OR élevé dans les catégories « faiblement exposé » pourrait être dû à une mauvaise classification dans l'approche n°1
→ potentiellement corrigé par l'approche n°2

Solvants	Évaluation de l'exposition basée sur la MEE		Évaluation combinée		
	Ca/Co	OR (95% IC) ^a	Ca/Co	OR (95% IC) ^a	
Trichloréthylène	Non exposé	377/611	1.00	388/628	1.00
	Exposé	43/39	1.80 (1.12-2.90)	32/22	2.59 (1.42-4.72)
	<i>Faiblement exposé</i>	16/20	1.31 (0.65-2.65)	16/12	2.35 (1.04-5.31)
	<i>Fortement exposé</i>	27/19	2.30 (1.23-4.30)	16/10	2.87 (1.25-6.60)
Perchloroéthylène	Non exposé	414/642	1.00	411/645	1.00
	Exposé	6/8	1.18 (0.40-3.49)	9/5	2.63 (0.83-8.27)
	<i>Faiblement exposé</i>	<i>Effectif insuffisant</i>			
	<i>Fortement exposé</i>	<i>Effectif insuffisant</i>			
Chlorure de méthylène	Non exposé	397/620	1.00	411/641	1.00
	Exposé	23/30	1.02 (0.57-1.85)	9/9	1.55 (0.59-4.09)
	<i>Faiblement exposé</i>	12/16	0.89 (0.39-2.00)	<i>Effectif insuffisant</i>	
	<i>Fortement exposé</i>	11/14	1.19 (0.52-2.74)	<i>Effectif insuffisant</i>	

Approches n°1 & 2 montrent une association positive avec TCE, effet encore + marqué avec approche n°2

- Première étude à observer une augmentation des TGT chez les hommes exposés professionnellement au TCE, au KetEst, et aux carburants & solvants pétroliers.
 - semblait augmenter avec le niveau d'exposition
- Cohérents avec observations précédentes d'études expérimentales [4-8] et épidémiologiques [9-12]
- Expositions professionnelles individuelles peuvent jouer un rôle dans l'étiologie des TGT
→ **conséquences potentiellement importantes en matière de prévention**
- Méthode d'évaluation combinée (MEE, QS + Expert) → approche intéressante pour prendre en compte les expositions professionnelles spécifiques tout en limitant les erreurs de classification

PROCHAINES ÉTAPES ?

- D'autres études sont nécessaires pour confirmer les résultats
- Mécanisme biologique de ces associations restent à élucider

Merci pour votre attention !

TESTIS est une étude financée par l'INCa et l'INSERM, et TESTISPRO est financée par la Fondation de France. Merci à toutes les personnes impliquées dans le projet TESTIS, ainsi qu'à tous les participants à l'étude et à leurs enquêteurs.



- ➔ **Article à venir** : Guth M., Pilorget C., Lefevre M, Coste A., Danjou A., Dananché B., Praud D., Pérol O., Paul A., Schüz J., Olsson A., Fervers B., Charbotel B. Occupational exposure to some organic solvents and the risk of developing testicular germ cell tumors (TESTIS study): Effect of combined exposure assessment on risk estimation. *Soumis à la revue «European Journal of Epidemiology»*
- ➔ **Autres articles de l'étude TESTISPro:**
- ➔ M. Guth, A. Coste, M. Lefevre, F. Deygas, A. Danjou, S. Ahmadi, B. Dananché, O. Pérol, H. Boyle, J. Schüz, L. Bujan, C. Metzler-Guillemain, S. Giscard d'Estaing, M. Teletin, B. Ducrocq, C. Frapsauce, A. Olsson, B. Charbotel, B. Fervers ; and the TESTIS study group. Testicular germ cell tumor risk by occupation and industry: A French case-control study. *Occupational and Environmental Medicine* Published Online First: 25 May 2023. doi: 10.1136/oemed-2022-108601
- ➔ M. Guth, A. Coste, M. Lefevre, F. Deygas, A. Danjou, S. Ahmadi, B. Dananché, O. Pérol, H. Boyle, J. Schüz, L. Bujan, C. Metzler-Guillemain, S. Giscard d'Estaing, M. Teletin, B. Ducrocq, C. Frapsauce, A. Olsson, B. Charbotel, B. Fervers ; and the TESTIS study group. Parental occupational exposure to solvents and risk of developing testicular germ cell tumors in sons: a French nationwide case-control study (TESTIS study). *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* (accepté, à paraître)
- ➔ Shukrullah Ahmadi, Margot Guth, Astrid Coste, Liacine Bouaoun, Aurélie Danjou, Marie Lefevre, Brigitte Dananché, et al. « Paternal Occupational Exposure to Heavy Metals and Welding Fumes and Testicular Germ Cell Tumours in Sons in France ». *Cancers* 14, no 19 (janvier 2022): 4962. <https://doi.org/10.3390/cancers14194962>.

Références

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice; 2019 p. 372.
2. Guth M, Coste A, Lefevre M, Deygas F, Danjou A, Ahmadi S, et al. Testicular germ cell tumour risk by occupation and industry: a French case-control study – TESTIS. *Occup Environ Med* [Internet]. 25 mai 2023 [cité 26 mai 2023]; Disponible sur: <https://oem.bmj.com/content/early/2023/05/24/oemed-2022-108601>
3. Le Cornet, C., Lortet-Tieulent, J., Forman, D., Béranger, R., Flechon, A., Fervers, B., Schüz, J., & Bray, F. (2014). Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *European Journal of Cancer*, 50(4), 831-839. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.035>
4. Borghi F, Mazzucchelli LA, Campagnolo D, Rovelli S, Fanti G, Keller M, et al. Retrospective Exposure Assessment Methods Used in Occupational Human Health Risk Assessment: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 26 août 2020;17(17).
5. Johnson W. Safety assessment of MIBK (methyl isobutyl ketone). *Int J Toxicol*. 1 janv 2004;23 Suppl 1:29-57.
6. Kumar P, Prasad AK, Mani U, Maji BK, Dutta KK. Trichloroethylene induced testicular toxicity in rats exposed by inhalation. *Hum Exp Toxicol*. 1 nov 2001;20(11):585-9.
7. Tachachartvanich P, Sangsuwan R, Ruiz HS, Sanchez SS, Durkin KA, Zhang L, et al. Assessment of the Endocrine-Disrupting Effects of Trichloroethylene and Its Metabolites Using in Vitro and in Silico Approaches. *Environ Sci Technol*. 6 févr 2018;52(3):1542-50.
8. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol*. déc 2012;13(12):1192-3.
9. Marchetti F, Eskenazi B, Weldon RH, Li G, Zhang L, Rappaport SM, et al. Occupational Exposure to Benzene and Chromosomal Structural Aberrations in the Sperm of Chinese Men. *Environmental Health Perspectives*. févr 2012;120(2):229-34.
10. Guo J, Pukkala E, Kyyrönen P, Lindbohm ML, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971–1995. *Cancer Causes Control*. 1 mars 2005;16(2):97-103.
11. Silver SR, Pinkerton LE, Fleming DA, Jones JH, Allee S, Luo L, et al. Retrospective cohort study of a microelectronics and business machine facility. *Am J Ind Med*. avr 2014;57(4):412-24.
12. Ryder SJ, Crawford PI, Pethybridge RJ. Is testicular cancer an occupational disease? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv*. 1997;83(3):130-46.
13. Cooper DE, L'Esperance JO, Christman MS, Auge BK. Testis Cancer: A 20-Year Epidemiological Review of the Experience at a Regional Military Medical Facility. *The Journal of Urology*. 1 août 2008;180(2):577-82.