

# 1

## Malformations génitales du garçon, hypospadias et cryptorchidie

Au plan international, un certain nombre de registres des malformations du nourrisson indiquent une augmentation des anomalies génitales du garçon observées en période néonatale, en particulier cryptorchidie<sup>1</sup> et hypospadias<sup>2</sup> (Paulozzi, 1999). Pour de telles malformations génitales, qui n'engagent pas le pronostic vital de l'enfant, les données de registre sont généralement considérées comme étant, lorsqu'elles existent, moins exhaustives que les données de registre concernant le cancer (Toppari et coll., 2001 ; Dolk et coll., 2004). Ceci entraîne des difficultés d'interprétation et des controverses car il est difficile d'établir avec certitude à partir de ces registres s'il existe bien réellement une augmentation des malformations congénitales de l'appareil génital du garçon. Un point très important et pas toujours souligné dans les études ou les revues sur le sujet est que les critères définissant la cryptorchidie et l'hypospadias peuvent varier considérablement en fonction des équipes, et que, par exemple, s'agissant de l'hypospadias, les cas les moins graves puissent être déclarés dans certains registres et pas dans d'autres. Concernant la cryptorchidie, son caractère évolutif avec l'âge (descente spontanée du testicule par exemple) ajoute à cette complexité.

Les données disponibles, qu'elles proviennent de registres ou d'études ciblées, indiquent d'importantes différences géographiques de la prévalence de l'hypospadias (tableaux 1.I et 1.III) et de la cryptorchidie (tableaux 1.II et 1.III).

### Hypospadias

Concernant les hypospadias, les registres de naissance disponibles ne prennent généralement pas en compte la possibilité de signaler les formes mineures au niveau du gland ou balaniques (Dolk, 2004), bien que ce degré d'hypospadias soit très commun dans les enquêtes en population (Virtanen et coll.,

---

1. Absence de descente testiculaire, en position scrotale

2. Anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis

2001 ; Pierik et coll., 2002 ; Boisen et coll., 2005). Selon les registres, la prévalence de l'hypospadias en Europe serait comprise entre 0,8 et 1,7 pour 1 000 naissances des deux sexes ou 1,6 à 3,4 pour 1 000 nouveau-nés mâles, soit des taux considérablement plus faibles que ceux rapportés dans les études prospectives de population de plusieurs pays (tableau 1.I). Au sein d'un même pays, comme le Danemark, en fonction des critères utilisés, des taux différents d'hypospadias à la naissance sont rapportés dans les registres des hôpitaux (0,52 %) en comparaison à une étude prospective (1,03 % à la naissance ; Boisen et coll., 2005).

Les formes mineures d'hypospadias dans la région du gland deviennent détectables lorsque le phimosis physiologique disparaît ; aussi, pour la prise en compte de cette forme, le moment auquel l'examen clinique est fait, revêt une importance capitale et les taux rapportés à 3 ans peuvent être bien plus élevés que les taux à la naissance : ainsi, au Danemark, une fréquence de l'hypospadias de 4,6 % à 3 ans a été rapportée, contre 1,0 % à la naissance (Boisen et coll., 2005).

Il existe donc un débat toujours en cours quant à savoir s'il y a une augmentation réelle des hypospadias. Celle-ci est signalée dans certaines (mais pas toutes) régions européennes, aux États-Unis et en Australie (Toppari et coll., 2001 ; Porter et coll., 2005 ; Nassar et coll., 2007) (tableau 2.III). La standardisation récente des critères de diagnostic et d'enregistrement des cas peut avoir pour conséquence une augmentation artificielle dans l'évolution de la prévalence.

**Tableau 1.I : Données sur la fréquence de l'hypospadias et son évolution au cours des années récentes**

Étude Lieu	Période	Nombre de cas/ naissance	Prévalence (%)	Taux pour 10 000 naissances	Évolution
Pierik et coll., 2002 Hollande	1998-2000	53/ 7 292	0,73	38	?
Porter et coll., 2005 État de Washington (États-Unis)	1987-2002	-	-	46 en 1987 50 en 2002	=
Carmichael et coll., 2003 État de Californie (États-Unis)	1984-1997	5 838/ 1 791 659	0,33	-	= (1989-1997)
Lund et coll., 2009 Danemark	1977-2005	3 490/ 921 745	0,38	-	↑
Sun et coll., 2009 Hangzhou (Chine)	1998-2007		0,90	-	↑

Étude Lieu	Période	Nombre de cas/ naissance	Prévalence (%)	Taux pour 10 000 naissances	Évolution
Abdullah et coll., 2007 Nord de l'Angleterre (Royaume-Uni)	1993-2000	-	-	31	↑
Martinez-Frias et coll., 2004 Espagne	1978-2001		0,35		↓

= stable ; ↓ évolution générale à la baisse ; ↑ évolution générale à la hausse

## Cryptorchidie

Les données de plusieurs registres ainsi que des études effectuées avec des protocoles de classification similaires suggèrent une augmentation de la prévalence de la cryptorchidie au cours des dernières décennies dans certaines régions ou pays, mais pas dans d'autres (tableaux 1.II et 1.III). Il faut noter que tous les registres de malformations en Europe n'enregistrent pas les cryptorchidies. Des données indicatives mais indirectes, comme les taux publiés d'orchidopexie ne sont généralement pas en faveur d'une augmentation du nombre d'opérations pour fixation de testicules non descendus, indiquant même qu'il pourrait y avoir une diminution de cette chirurgie depuis les années 1990 (Toledano et coll., 2003 ; Richiardi et coll., 2009). Ces différences pourraient être dues en partie à des changements dans les stratégies de traitement et/ou à la disponibilité de ces traitements au cours du temps. Toutefois, l'explication la plus probable réside dans le fait que les formes légères de la cryptorchidie, comme les testicules placés haut dans le scrotum et les testicules descendant spontanément dans les premières années de la vie, ne sont pas traitées chirurgicalement. Or, ce sous-groupe de cryptorchidies semble être celui qui a la plus forte augmentation dans le temps, au moins au Danemark. Dans ce pays, la prévalence de la cryptorchidie à la naissance est de 9 % (Boisen et coll., 2004), un pourcentage bien supérieur à celui déclaré par d'autres pays (par exemple les Pays-Bas, Pierik et coll., 2005) où il apparaît cependant que la recherche de cette malformation est classiquement faite chez le petit enfant et non en période néonatale. Ainsi, la comparaison directe des taux de prévalence rapportés devrait être effectuée avec prudence, car il existe des variations importantes d'une étude à l'autre pour ce qui est de la sélection de la population, de la détermination des cas, du suivi de ces cas et des critères de classement de la cryptorchidie. Concernant ce dernier point, certaines études incluent, dans l'estimation du nombre de cas, les testicules en position haute dans le scrotum comme une forme mineure de cryptorchidie (*John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group*, 1992 ; Berkowitz et coll., 1993 ; Boisen et coll., 2004), tandis que d'autres n'incluent pas de tels cas (Pierik et coll., 2005). Une étude conjointe sur la prévalence de la cryptorchidie et de l'hypospadias au Danemark et en Finlande pour laquelle il a

été apporté un soin particulier dans la normalisation des définitions et la standardisation des observations cliniques entre observateurs a permis de montrer sans équivoque que la prévalence de la cryptorchidie et de l'hypospadias était significativement plus élevée au Danemark qu'en Finlande (Virtanen et coll., 2001 ; Boisen et coll., 2004, 2005). Avec une approche standardisée, les auteurs ont de plus montré que les jeunes danois en bonne santé avaient une courbe de croissance testiculaire, des volumes testiculaires et des concentrations sériques d'inhibine B plus faibles que les jeunes finlandais. Selon les auteurs, ces résultats observés chez le petit enfant pourraient avoir des conséquences sur la fonction testiculaire adulte et être possiblement un des éléments expliquant les différences dans le même sens de la qualité du sperme ou des taux de LH ou d'inhibine B observés chez les jeunes adultes danois et finlandais (Jorgensen et coll., 2002).

**Tableau 1.II : Données sur la fréquence de la cryptorchidie et son évolution au cours des années récentes**

Étude Lieu	Période	Fréquence %	Évolution	Commentaires Biais possibles
Campbell et coll., 1987 Écosse (Royaume-Uni)	1961-1985	1,4	↑	+
Bonney et coll., 2009 État de Victoria (Australie)	1999-2006	-	↓	+ évolution des orchidopexies
Abdullah et coll., 2007 Nord de l'Angleterre	1993-2000	0,8	↓	

**Tableau 1.III : Données sur hypospadias (toutes formes) et cryptorchidie (2 testicules non en place à la naissance ou au moins un testicule non descendu à 1 an) (d'après *International Clearinghouse Centre for Birth Defects*, 2007)**

Lieu	Hypospadias		Cryptorchidie	
	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive
<b>Europe du nord</b>				
Finlande	12,1 <sup>a</sup> 2,8 <sup>b</sup>			
Norvège	14,7	↑	26,1	↑
Suède	19,6	=		
<b>Europe de l'est</b>				
Rep Tchèque	33,2	↑	non spécifié	↑
Hongrie	28,7	=	18,5	=

## Malformations génitales du garçon, hypospadias et cryptorchidie

Lieu	Hypospadias		Cryptorchidie	
	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive
Slovaquie	20,9	=	7,8	↑
Russie	14,5		13,5	
Ukraine	3,8		48,1	
<b>Europe de l'ouest</b>				
Angleterre+Pays de Galles	7,5	=	0,2	=
Pays de Galles	12,6	↓	1,5	↓
Irlande	6,8	∩		
Allemagne (Saxe)	8,7	∩	16,3	∩
Pays-Bas (Nord)	18,9	∪	non spécifié	↓
France (Rhône Alpes)	10,0	↑		
France (Paris)	13,0	↑		
France (Strasbourg)	18,9	=		
Espagne	1,3	=	2,4	=
Italie (Nord Est)	3,4	↑		
Italie (Toscane)	7,1	∪	2,0	∩
Italie (Emilie Romagne)	14,9	↓		
Italie (Campanie)	5,0	↑		
Italie (Sicile)	24,6	↑	16,5	↑
Malte	23,3	↑		
<b>Amériques</b>				
Canada (Alberta)	22,4	=	22,7	=
Canada (Colombie Britannique)	18,6	↓	30,2	∩
Canada (National)	28,0	=	36,5	=
États-Unis (Texas)	16,3	=	10,5	↑
États-Unis (Atlanta)	3,7	↑	3,3	↓
États-Unis (Utah)	6,3			
Mexique	5,8	=		
Costa Rica	4,9		8,4	
Cuba	10,1	↓	3,5	=
Chili	6,9		9,1	
Amérique du sud	4,1	=	7,1	↑
<b>Autres régions</b>				
Iran	6,8		27,0	
Israël	29,2			
Chine (Pékin)	0,9		0,2	

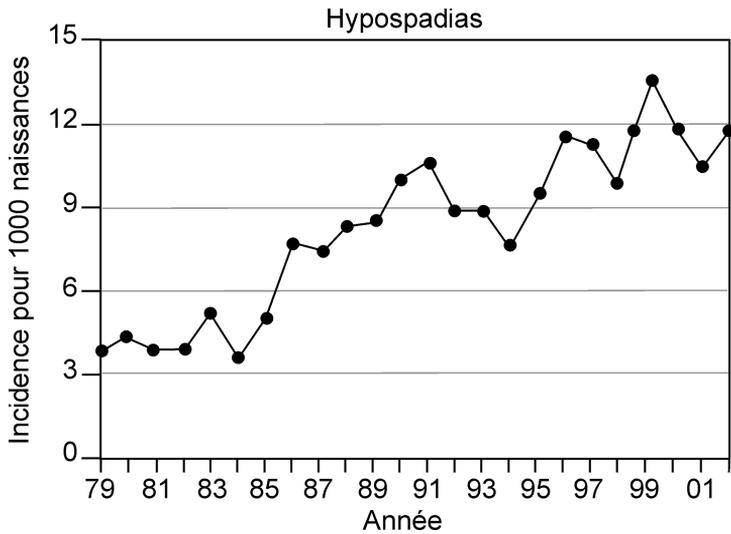
Lieu	Hypospadias		Cryptorchidie	
	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive
Chine (Prov de Sichuan)	4,6	↑	1,3	↑
Japon	4,6	↑		
Australie (Victoria)	33,5	↑	54,8	↑
Australie (Ouest)	24,6	↓	16,5	∩
Nouvelle-Zélande	23,9 <sup>c</sup>	↑	58,9	∩

= stable ; ↓ évolution générale à la baisse ; ∩ tendance à une augmentation après une période de baisse ; ∪ tendance à la baisse après une période d'augmentation ; ↑ évolution générale à la hausse

<sup>a</sup> Formes majeures ; <sup>b</sup> Formes mineures ; <sup>c</sup> Hypospadias+Epispadias<sup>3</sup>

### Données françaises sur l'hypospadias et la cryptorchidie

Les seules données sur les évolutions temporelles disponibles en France considérées comme fiables sont celles du rapport 2007 de *l'International clearing house for birth* (ICBD) et celles du registre des malformations de l'Institut européen des génotypages qui indiquent une nette augmentation de l'incidence de l'hypospadias depuis la fin des années 1970 jusqu'au début des années 2000 (figure 1.1). Les données de l'ICBD confirment cette tendance pour les régions parisienne et Rhône-Alpes, mais pas en Alsace où il semble y avoir une stabilité. Il faut noter que c'est en Alsace que des taux les plus élevés sont observés en 2007, avec 19 pour 10 000 *versus* 13 pour 10 000 en Ile-de-France et 10 pour 10 000 en Rhône-Alpes (tableau 2.III). À notre connaissance, il n'y a pas de données extensives de registres ou d'études ciblées en France ou dans certaines de ces régions permettant d'estimer l'incidence et les tendances évolutives de la cryptorchidie au cours des dernières décennies. Cependant, une étude de l'InVS parue en 2004 (Rambourg Schepens et coll., 2004) concernant les différentes régions françaises a montré pour des garçons de moins de 7 ans et selon les régions, 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. Pour la période considérée, une variabilité géographique de ces malformations génitales est mise en évidence. Les régions présentant les taux les plus élevés sont celles qui ont une forte densité de population (régions de l'est et une région de l'ouest de la France).



**Figure 1.1 : Évolution de l'incidence de l'hypospadias dans un ensemble de départements français entre 1979 et 2001 (Données du registre des malformations/Institut européen des génomutations ; 16 départements, Centre-Est)**

Enfin, des données ponctuelles sur des petites populations, étudiées hors du contexte de registres, sont disponibles. Dans le cadre de la cohorte mère-enfants Eden, coordonnée par l'Inserm, et dont le recrutement a eu lieu en 2003-2006, la fréquence des testicules non descendus à la naissance (au moins un testicule absent des bourses) était de 3,4 % des garçons dans la maternité du CHU de Poitiers (16 cas sur 465 naissances masculines) et de 5,1 % dans la maternité du CHU de Nancy (22 cas sur 430 naissances masculines), soit 4,3 % dans l'ensemble (4,1 % après exclusion des naissances prématurées) (Philippat et coll., sous presse).

## **Syndrome de dysgénésie testiculaire, intérêt et limites du concept**

Skakkebaek et ses collaborateurs à Copenhague ont émis l'hypothèse que le cancer du testicule, la mauvaise qualité spermatique, l'hypospadias et la cryptorchidie, étaient interdépendants et seraient la conséquence d'une perturbation du développement testiculaire *in utero*. Ce concept appelé « syndrome de dysgénésie testiculaire » (*testicular dysgenesis syndrome*, TDS ; Skakkebaek et coll., 2001) se fonde sur la juxtaposition de données cliniques, épidémiologiques et de données scientifiques indiquant l'origine foetale du cancer du testicule, le lien établi entre malformations génitales chez les garçons nouveau-nés et les troubles de la reproduction à l'âge adulte, et sur des

observations provenant d'études expérimentales chez l'animal. Notamment la juxtaposition des données épidémiologiques concernant les pays voisins que sont le Danemark et la Finlande indiquent un parallèle entre ces deux pays pour toutes les anomalies concernées, les fréquences les plus élevées d'hypospadias, de cryptorchidie, de cancer du testicule et la plus médiocre qualité du sperme étant observées au Danemark. Toutes ces données suggèrent que la période prénatale constituerait la phase la plus vulnérable où une anomalie de la différenciation des testicules entraînerait des effets néfastes permanents. Cette anomalie du développement testiculaire pourrait être la conséquence de défauts ou polymorphismes génétiques, d'une exposition à des facteurs nocifs de l'environnement, de facteurs liés au style de vie, de troubles de la croissance intra-utérine et possiblement, de plusieurs de ces facteurs à la fois.

Les auteurs du concept ont été plus loin en suggérant que des produits chimiques perturbateurs du système endocrinien dans l'environnement (et, concernant l'homme, certains facteurs de style de vie moderne) pourraient être une des causes commune à toutes ces anomalies. Cependant, la nature complexe de l'exposition humaine, les différences d'origine génétique des populations et la longue durée de vie sont autant d'obstacles considérables pour étudier les facteurs qui peuvent nuire à la fonction testiculaire adulte, en particulier si les facteurs en cause agissent durant la période pré- ou périnatale. Il convient également de rappeler que la cryptorchidie et l'hypospadias font partie de nombreux syndromes avec malformations congénitales multiples dont certains présentent un caractère familial, une étiologie génétique ayant été identifiée pour certains d'entre eux. Toutefois, se basant sur de larges séries, des mutations génétiques ou des polymorphismes spécifiques à la cryptorchidie ou à l'hypospadias n'ont pu être identifiés pour une proportion significative de patients. Ainsi, pour ces deux anomalies du développement, aucune étiologie distincte ne peut être établie dans la majorité des cas.

En dépit de l'absence de bases épidémiologiques et/ou de la démonstration d'une cause commune entre les différentes anomalies, le concept du TDS a été largement invoqué dans de nombreuses publications. Récemment sous le titre provocateur de « *Does a testicular dysgenesis syndrome exist ?* » une analyse critique a évalué de manière systématique les données épidémiologiques disponibles sur les combinaisons possibles (6) des quatre anomalies du TDS (Akre et Richiardi, 2009). Les auteurs montrent : que la cryptorchidie et l'hypospadias sont associés, mais que le degré de l'association est aussi important voire plus important avec d'autres malformations congénitales non génitales ; qu'il y a une association entre cryptorchidie et infertilité mais qu'il n'existe jusqu'à présent pas de preuve d'une cause commune ; qu'il existe un lien entre cryptorchidie et cancer du testicule, une partie de l'association pouvant être due à des causes communes ; qu'il n'existe pas de données démontrant une association entre l'hypospadias et l'infertilité ou le cancer du testicule ; que l'on ne connaît pas de facteurs de risque communs pour les

quatre composantes du TDS (en dehors de la situation où la cause est génétique). Les auteurs concluent que les études épidémiologiques disponibles ne sont pas en faveur d'une fréquence importante du TDS en l'absence de preuves d'associations liées à une cause commune. Dans un article récent (Jorgensen et coll., 2010), les auteurs du concept du TDS reviennent sur la description originale du TDS en précisant : que le concept n'implique nullement que tous les hommes atteints d'une des anomalies présentent les quatre anomalies ; que les hommes les moins touchés peuvent simplement avoir une hypospermatogénèse, seuls les plus gravement touchés pouvant présenter tous les symptômes ; que selon eux, la majorité des cas de cancers du testicule à cellules germinales et les cryptorchidies sont probablement liés au TDS ; que l'hypospadias isolé ne représente qu'une fraction des cas en rapport avec le TDS tout comme la médiocre qualité spermatique. Quoi qu'il en soit, au cours des dernières années, le TDS, en tant que concept global, a eu des conséquences favorables en inspirant de nouvelles pistes de recherche, notamment des études chez l'homme recherchant de possibles associations entre chacune des anomalies du TDS et des expositions chimiques mesurées dans les fluides biologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

ABDULLAH NA, PEARCE MS, PARKER L, WILKINSON JR, JAFFRAY B, MCNALLY RJ. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in Northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child* 2007, **92** : 576-579

AKRE O, RICHIARDI L Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod* 2009, **24** : 2053-2060

BERKOWITZ GS, LAPINSKI RH, DOLGIN SE, GAZELLA JG, BODIAN CA, HOLZMAN IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993, **92** : 44-49

BOISEN KA, KALEVA M, MAIN KM, VIRTANEN HE, HAAVISTO AM, et coll. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004, **363** : 1264-1269

BOISEN KA, CHELLAKOOTY M, SCHMIDT IM, KAI CM, DAMGAARD IN, et coll. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at 3 months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4041-4046

BONNEY T, SOUTHWELL B, DONNATH S, NEWGREEN D, HUTSON J. Orchidopexy trends in the paediatric population of Victoria, 1999-2006. *J Pediatr Surg* 2009, **44** : 427-431

CAMPBELLD, WEBB JA, HARGREAVE TB. Cryptorchidism in Scotland. *BMJ* 1987, **295** : 1235-1236

CARMICHAELSL, SHAW GM, NELSON V, SELVIN S, TORFS CP, CURRY CJ. Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 2003, **14** : 701-706

DOLK H, VRIJHEID M, SCOTT JE, ADDOR MC, BOTTING B, et coll. Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 398-402

INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS. Annual Report 2007 with data for 2005. The centre of the International clearinghouse for birth defects surveillance and research, Rome, 2007, 326pp

JOHN RADCLIFFE HOSPITAL CRYPTORCHIDISM STUDY GROUP. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child* 1992, **67** : 892-899

JØRGENSEN N, CARLSEN E, NERMOEN I, PUNAB M, SUOMINEN J, et coll. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002, **17** : 2199-2208

JØRGENSEN N, MEYTS ER, MAIN KM, SKAKKEBAEK NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 2010, **33** : 98-303

LUND L, ENGBJERG MC, PEDERSEN L, EHRENSTEIN V, NØRGAARD M, SØRENSEN HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol* 2009, **55** : 1022-1026

MARTÍNEZ-FRÍAS ML, PRIETO D, PRIETO L, BERMEJO E, RODRÍGUEZ-PINILLA E, CUEVAS L. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004, **70** : 75-81

NASSAR N, BOWER C, BARKER A. Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000. *Arch Dis Child* 2007, **92** : 580-584

PAULOZZI LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 297-302

PIERIK FH, BURDORF A, NIJMAN JM, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, JUTTMANN RE, WEBER RF. A high hypospadias rate in the Netherlands. *Hum Reprod* 2002, **17** : 1112-1115

PIERIK FH, BURDORF A, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, WOLFFENBUTTEL KP, NIJMAN JM, et coll. The cryptorchidism prevalence among infants in the general population of Rotterdam, the Netherlands. *Int J Androl* 2005, **28** : 248-252

PHILIPPAT C, CHEVRIER C, GIORGIS-ALLEMAND L, CORDIER S, CHARLES MA, et coll. Use of analgesics during pregnancy and undescended testis in the offspring within Eden mother-child cohort, (soumis)

PORTER MP, FAIZAN MK, GRADY RW, MUELLER BA. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005, **115** : 495-499

RAMBOURG SCHEPENS MO, PASCAL L., LASALLE JL. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Étude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données du PMSI de 1998 à 2001. Ed. InVS, Drass PACA, Cire Sud, 2004, 56p

RICHIARDI L, VIZZINI L, NORDENSKJÖLD A, PETTERSSON A, AKRE O. Rates of orchioepexies in Sweden: 1977-1991. *Int J Androl* 2009, **32** : 473-478

SKAKKEBÆK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001, **16** : 972-978

SUN G, TANG D, LIANG J, WU M Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in Chinese newborns. *Urology* 2009, **73** : 1241-1245

TOLEDANO MB, HANSELL AL, JARUP L, QUINN M, JICK S, ELLIOTT P. Temporal trends in orchidopexy, Great Britain, 1992-1998. *Environ Health Perspect* 2003; **111** : 129-132

TOPPARI J, KALEVA M, VIRTANEN HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001, **7** : 282-286

VIRTANEN HE, KALEVA M, HAAVISTO AM, SCHMIDT IM, CHELLAKOOTY M, et coll. The birth rate of hypospadias in the Turku area in Finland. *APMIS* 2001, **109** : 96-100