

الجمهوريّة الـ جـ زـائرـيـة الـ دـيـ موـقـرـاطـيـة الشـعـبـيـة

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Ferhat Abbas

Sétif 1

Faculté de Médecine



جامعة فـرهـاتـ عـبـاسـ

سـطـيفـ 1

كـلـيـةـ الطـبـ

THÈSE

POUR L'OBTENTION DE DIPLÔME DE
DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

Exposition professionnelle parentale et risque d'hypospadias chez les enfants.

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2025

Par le Dr HADDAD Houda

Maître Assistante en Médecine du Travail

Directeur de thèse :

Pr BEHLOULI Ahmed
Lakhdar

Université de Sétif

Président de jury :

Pr GHOMARI Othmane

Université Sidi Bel-Abbès

Membres de jury :

Pr BENHASSINE Wissal

Université de Batna

Pr TOUABTI Laldja Souhem

Université de Sétif

Pr RAHMANI Nassima

Université de Sétif

Année Universitaire 2025-2026

Remerciements

À mon Maître et Directeur de thèse, le Professeur BEHLOULI Ahmed Lakhdar,

C'est un immense honneur que vous m'avez fait en me confiant cette thématique.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour le précieux accompagnement que vous m'avez offert : votre aide, votre compétence, votre patience, vos encouragements constants et votre disponibilité.

Vos conseils éclairés ont enrichi chaque étape de cette thèse.

Je suis vraiment reconnaissante pour la rigueur scientifique que vous éprouvez et pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon chemin.

Votre passion pour la transmission du savoir, partagée avec tant de générations, a été une véritable source d'inspiration pour moi.

Veuillez recevoir l'expression de mon respect sincère et de ma profonde gratitude.

Au Président de jury : Professeur GHOMARI Othmane,

Médecin chef du service de médecine du travail/CHU Hassani Abdelkader Sidi Bel Abbes.

C'est un immense honneur pour moi que vous ayez accepté de présider le jury de notre thèse. Le fait de soumettre mon travail à votre jugement représente une étape mémorable de mon chemin.

Votre expertise scientifique, apportera une grande richesse à cette soutenance. Vos observations enrichissantes et vos conseils avisés seront pour moi une source inépuisable pour mon travail.

Veuillez recevoir ma grande considération et mes sentiments les plus respectueux.

À Madame la professeure BENHASSINE Wissal,

Médecin chef du service de médecine du travail/CHU Benflis Touhami Batna.

Je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir consacré votre précieux temps à la valorisation de ce travail en acceptant de siéger dans ce jury.

Votre présence témoigne de votre engagement pour l'accompagnement des chercheurs et de votre attachement à la rigueur scientifique. Vos observations pertinentes et vos conseils éclairés enrichiront ce travail.

Veuillez trouver ici, professeure le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À Madame le professeure : TOUABTI Souhem,

Médecin chef du service de chirurgie infantile/CHU Saadna Mohamed Abdenour Sétif.

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. C'est un privilège pour moi de bénéficier de votre regard d'expertise et de vos remarques éclairées, qui ne manqueront pas d'apporter une grande richesse à cette soutenance.

Veuillez accepter l'expression de mon plus grand respect.

Au Professeure RAHMANI Nassima

Service de médecine du travail/CHU Saadna Mohamed Abdenour Sétif

Nous sommes ravis de vous compter parmi les membres de cet honorable jury afin d'expertiser mon travail. Je tiens particulièrement à saluer votre amitié, modestie et soutien permanent.

Veuillez trouver ici, le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À la mémoire du Professeur SOUALILI Zine Eddine

Service de chirurgie infantile/CHU Saadna Mohamed Abdenour Sétif

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au Professeur Soualili, que Dieu ait son âme en sa sainte garde pour sa contribution précieuse et son soutien inestimable dans la réalisation de cette thèse de médecine du travail.

Aux Pr MAHNANE A et Pr KARA. L

Vous étiez toujours là à me conseiller, à m'aider et à m'accopagner pour réaliser ce travail.

Aux Pr TERRA A, Pr ABBASSENE S et Dr ALLOUANI S pour leur soutien et leurs encouragements permanents.

Aux Dr BECHOUNI K, Dr KETFI M, Dr BOUFLIGHA S. Merci de m'avoir facilité l'accès aux malades hypospades au sein du service de CCI.

À tout le personnel médical et paramédical du service de CCI.

À tous le personnel de la clinique El Hidhab et la poly-clinique Hachemi EPSP Sétif.

À tous mes collègues et les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin pour accomplir ce travail.



Je rends grâce au tout puissant ‘’Dieu’’, qui m’a donné la patience, la force et persévérence fondamentales pour mener à bonne fin ce travail.

À mon très cher Papa Tahar,

Vous êtes le meilleur des pères, vous êtes mon roc, mon guide.

Merci d'être toujours là à mon côté, merci pour votre soutien permanent, merci pour vos sacrifices et vos conseils précieux.

Votre amour inconditionnel est mon plus grand trésor, vous restez mon plus grand modèle.

Papa, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A vous mon cher papa, pour qui j'ai beaucoup d'affection, je vous dédie ce travail en signe de reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.

« Que cette dédicace témoigne de mon profond amour et que Dieu vous donne longue vie cher père..... »

À la mémoire de ma Mère,

Chère Maman, aujourd'hui, alors que je me tiens ici, face à votre absence, mon cœur est rempli d'une douleur indescriptible, mais je refuse de laisser la tristesse prendre le dessus.

Vous étiez bien plus qu'une mère, vous étiez ma lumière, mon refuge, mon amie. Votre amour inconditionnel, votre force tranquille et votre sagesse ont guidé mes pas tout au long de ma vie.

Je préfère me souvenir de tous les beaux moments que nous avons partagés, je me souviens de vos rires, de vos câlins, de vos précieux conseils qui m'ont tant aidé. Chaque instant passé à vos côtés est gravé à jamais dans ma mémoire. Toutes ces images, tous ces souvenirs, je les chérirai toujours.

Vous étiez une femme exceptionnelle, pleine de vie, de joie et de bienveillance. Vous nous avez appris à aimer, à pardonner et à avancer malgré les difficultés.

Vous nous avez quittés trop tôt, mais votre héritage d'amour, de courage et de générosité vivra toujours en nous. Repose en paix, ma chère maman, vous serez toujours dans mon cœur.

J'aurai aimé que vous soyez parmi nous aujourd'hui mais dieu a voulu autrement. Repose en paix, maman.

Vous resterez à jamais mon étoile, mon ange gardien et ma lumière qui me guide. Je vous aime, maman."

À mon Mari A/Ghani,

À mon mari, mon meilleur ami, mon confident. Merci d'être toujours là pour moi.

Je suis tellement reconnaissante pour tout ce que tu fais ; merci pour ta patience et ta présence constante.

Je dédie ce travail à toi mon mari en reconnaissance de ton soutien indéfectible et ta foi en moi.

À mes adorables enfants,

À mes deux petits trésors, si différents et si merveilleux.

Votre lumière éclaire ma vie.

Votre bonheur est ma plus grande joie.

Que vos rêves se réalisent et que votre chemin soit illuminé.

Je vous aime plus que tout.

À mes frères Farid, Oualid et Yazid,

Je dédie ce travail avec toute mon affection à mes frères, avec qui j'ai partagé tant de souvenirs et d'aventures.

Votre soutien et vos encouragements m'ont été précieux. Merci de votre confiance.

Je vous aime...

À mes sœurs,

À ma très chère **Racha “Chams”**, dont le soutien et l'amour ont été une source constante d'inspiration et de force. Je suis si fière de la personne que vous êtes et de tout ce que vous accomplissez. Que votre vie soit remplie de joie et de succès.

À mes très chères sœurs “**Loubna et Noudjoud**”, les amies, les confidentes, et les piliers de ma vie ; qui partagent mes joies et mes peines et dont la présence dans ma vie est un cadeau précieux. Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible.

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection. Ce travail est aussi le vôtre, mes sœurs, car sans votre amour et votre soutien, je n'aurais jamais pu arriver là.

Que l'avenir nous réserve encore de beaux moments à partager, main dans la main. Je vous aime plus que les mots ne puissent le dire.

À mes Nièce et neveux,

À mes chères nièces et neveux : ***Lina, Koussai, Roudaina, Yahia, Yara, Milad, Abdou, Wassim, Khadidja, Rim, Rania, Saif, Zacaria et Ines.***

Je vous souhaite une vie remplie de bonheur, de santé, d'amour et de succès. Que vos rêves se réalisent et que vous soyez toujours entourés de personnes bienveillantes.

Je vous aime de tout mon cœur.

À mes beaux-parents,

Cher beau-père, chère belle-maman, je voulais prendre un moment pour vous dire que vous êtes l'exemple de gentillesse et de bienveillance.

Vous êtes deux personnes merveilleuses.

Merci pour votre présence rassurante et vos encouragements constants.

À mes beaux-frères et belles sœurs.

Merci pour tout ce que vous faites.



TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
DÉDICACES	iii
SOMMAIRE	vi
ABRÉVIATIONS	xi
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES TABLEAUX	xiv

SOMMAIRE

REVUE DE LA LITTERATURE

Titre	Page
PROBLEMATIQUE	1
I-INTRODUCTION GENERALE	4
II-CADRE GENERAL DES MALFORMATIONS CONGENITALES	5
1. Définition	5
2. Épidémiologie des malformations congénitales et impact socioéconomique	5
3. Diagnostic des malformations congénitales	6
3.1. Diagnostic prénatal	6
3.1.1. L'imagerie	6
3.1.2 Les techniques cytogénétiques et biologiques	7
3.2. Diagnostic post-natal	7
III- ÉTIOLOGIES DES MALFORMATIONS CONGENITALES	8
1. Causes intrinsèques (constitutionnelles)	8
1.1. Malformations d'origine génique	8
1.2. Malformations d'origine chromosomique	8
2. Causes extrinsèques	8
2.1. Causes infectieuses	9
2.1.1. Bactériennes	9
2.1.2. Virales	9
2.1.3. Parasitaires	9

2.2. Malformations dues à des agents physiques	10
2.2.1. Les radiations ionisantes	10
2.2.2. L'hyperthermie	10
2.3. Malformations chimio-induites	10
2.3.1. Les médicaments	10
2.3.2. L'exposition chimique	11
2.4. Facteurs maternels	11
2.4.1. Diabète maternel	11
2.4.2. Hypertension artérielle	12
2.4.3. Épilepsie	12
2.4.4 Phénylcétonurie	12
2.5. Facteurs nutritionnels	12
2.5.1. Obésité	12
2.5.2. Malnutrition	13
2.5.3. Carence vitaminique et supplémentation	13
2.6. Pathologie des addictions	13
2.7. Facteurs mécaniques	14
2.7.1. Maladie des brides amniotiques	14
2.7.2. Perturbations de nature vasculaire ou ischémique	14
3. Anomalies d'origine inconnue ou multifactorielle	14
4. Autres déterminants et facteurs de risque de malformations congénitales	14
4.1. Sexe	14
4.2. Âge maternel de la mère	14
4.3. Niveau socio-économique	15
4.4. Antécédents obstétricaux	15
4.4.1. Antécédents de fausses couches spontanées (FCS)	15
4.4.2. Parité	15
IV- PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS	16
1. Les perturbateurs endocriniens (PE)	16
2. Les pesticides	19
3. Les solvants organiques	19
4. Les métaux et métalloïdes	20
5. Les polluants atmosphériques	20
6. Les champs électromagnétiques (CEM)	21

V- MALFORMATIONS URO-GENITALES DU FŒTUS MASCULIN	22
1. Rappel anatomique	22
1.1. Les testicules	22
1.2. L'urètre	22
1.3. Le scrotum	23
2. Le développement embryologique du système uro-génital in-utéro	23
2.1. L'évolution du système reproducteur masculin	24
3. Facteurs génétiques et hormonaux impliqués dans le développement uro-génital	25
4. Classification des malformations uro-génitales du fœtus masculin	25
5. Étiologie des malformations urogénitales chez le garçon	26
5.1. Étiologie des malformations de l'appareil urinaire	26
5.2. Étiologie des malformations génitales chez le garçon	26
VI- L'HYPOSPADIAS	30
1. Définition	30
2. Classification	30
3. Épidémiologie et impact socio-économique de l'hypospadias	30
3.1. La prévalence de l'hypospadias	30
3.2. Conséquences de l'hypospadias	31
3.2.1. Conséquences urinaires	31
3.2.2. Conséquences sur la sexualité	31
3.2.3. Conséquences sur la fertilité	31
3.2.4. Conséquences psychologiques	31
3.2.5. Conséquences de la prise en charge chirurgicale	31
4. Interaction des facteurs génétiques et environnementaux	32
5. Impact de la profession des parents sur la survenue de l'hypospadias	33
6. Exposition environnementale et risque d'hypospadias	34
VII-PREVENTION	35
1. Prévention générale des malformations congénitales	35
2. Prévention de l'hypospadias	36
2.1. Dépistage clinique de l'hypospadias	36
2.2. Prévention de l'hypospadias lié à l'exposition professionnelle des parents	36
2.2.1. Évaluation des risques sur le lieu de travail	37
2.2.2. Surveillance médicale des travailleurs exposés aux PE	37

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE PRATIQUE

INTRODUCTION	39
I- OBJECTIF	40
1-Objectif principal	40
2-Objectifs secondaires	40
II-MATÉRIELS ET MÉTHODE	41
1. Type d'étude	41
2. Population d'étude	41
3. Calcul de l'échantillon ou bien de l'effectif minimal requis	41
4. Critères d'inclusion	43
5. Critères de non inclusion	43
6. Matériels	43
7. Recueil des données	44
8. Définition des variables	44
8.1 Hypospadias	44
8.2 Indice de Masse Corporelle (IMC)	44
8.3 La puberté précoce et retard pubertaire	45
8.4 Infertilité	45
8.5 HTA gravidique	45
8.6 Pré-éclampsie	45
8.7 Diabète gestationnel	45
8.8 Mariage précoce	46
8.9 Mariage tardif	46
8.10 Le degré d'exposition professionnelle	46
8.11 Protection collective	46
9. Traitement des données	46
10. Informations des sujets et consentement éclairé	47
11. Conflit d'intérêt	47
III- RÉSULTATS :	48
1. Estimation de la prévalence de l'hypospadias en consultation de chirurgie pédiatrique du CHU de Sétif durant l'année 2023 :	48
1.1 Prévalence locale de l'hypospadias au niveau du service de chirurgie infantile du CHU de Sétif durant l'année 2023 :	48
2. Identification des sujets de l'étude :	49
2.1. Caractéristiques des cas et des témoins :	49
3. Identification des parents :	55

3.1 Le père	55
3.2 La mère	62
4. Expositions antérieures parentales et notion de malnutrition à l'enfance.	75
5. Vie conjugale	77
5.1 Caractéristiques de la vie conjugale des parents	77
5.2. Habitat	81
6. Caractéristiques de la grossesse concernée	84
6.1 Facteurs gestationnels	84
6.2. Régime alimentaire, expositions au tabagisme passif, au stress et mode d'accouchement.	91
6.3 Prise médicamenteuse durant la grossesse	93
7. Caractéristiques professionnelles des parents :	96
7.1. Père :	96
7.2. Mère :	102
8. Analyse multi variée :	108
IV-DISCUSSION :	110
1. Identification des sujets d'étude :	109
2. Vie conjugale :	116
3. Grossesse concernée :	117
4. Régime alimentaire, expositions au tabagisme passif, au stress et le mode d'accouchement :	121
5. Caractéristiques professionnelles des parents :	124
6. Analyse multi variée :	128
ANALYSE GLOBALE ET LIMITE DE L'ÉTUDE	130
CONCLUSION :	133
RECOMMANDATIONS :	135
RÉFÉRENCES	137
ANNEXES	154
RÉSUMÉS	159

LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Signification
AMH	Anti-Müllerian Hormone (<i>Hormone Anti-Mullérienne</i>)
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CEM	Champs ElectroMagnétiques
CHU	Centre Hospitalo Universitaire
CMR	Cancérogènes, Mutagènes et/ ou Reprotoxique
CO	Monoxyde de Carbone (CO)
DES	Diéthylstilbestrol
DG	Diabète Gestationnel
DHT	Dihydrotestostérone
DSD	Disorders of Sex Development
E.H.S	Établissement Hospitalier Spécialisé
EH	Établissement Hospitalier
EPH	Établissement Public Hospitalier
EPI	Équipements de Protection Individuelle
EPSP	Établissement Public Santé Proximité
EUROCAT	European platform on rare disease registration
FCS	Fausses Couches Spontanées
FER	Fraction Étiologique du Risque
FIV	Fécondation In Vitro
hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
IC	Intervalle de Confiance
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes)
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse

Ined	Institut national d'études démographiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LH	Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante)
MAA	Methoxyethoxy Acetic Acid (MAA : Dérivé de glycol éthers)
MC	Malformations Congénitales
NO₂	Dioxyde d'Azote (NO ₂)
O₃	Ozone (O ₃)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Office National des Statistiques
P.A.D.	Pression Artérielle Diastolique
P.A.S.	Pression Artérielle Systolique
PE	Perturbateurs Endocriniens
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'Environnement
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'Environnement
PVC	Poly Vinyl Chloride – Chlorure de PolyVinyle
RCIU	Retard de croissance Intra-Utérin
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAF	Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
SDT	Syndrome Dysgénésie Testiculaire
SNC	SNC système nerveux central
SO₂	Dioxyde de Soufre (SO ₂)
TDF	Testis Determining Factor

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
Figure 1	Le système génital masculin, tiré de : Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), 2019 [144].	21
Figure 2	Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge.	49
Figure 3	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le lieu de naissance.	50
Figure 4	Histogramme représentant la distribution en fréquence relative des enfants hypospades (cas) selon le poids de naissance.	52
Figure 5	Histogramme représentant la distribution en fréquence relative des enfants non hypospades (témoins) selon le poids de naissance.	52
Figure 6	Histogramme représentant la distribution en fréquence des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères.	53
Figure 7	Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge du père à la conception de la grossesse.	56
Figure 8	représentation graphique de la distribution en fréquence des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation d'alcool.	59
Figure 9	Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge au moment de l'enquête.	63
Figure 10	Histogramme représentant la distribution en fréquence des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage.	77
Figure 11	Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants.	80
Figure 12	Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge au début de la grossesse.	85
Figure 13 (annexe)	Les différentes classifications de l'hypospadias selon la position du méat.	
Figure 14 (annexe)	Classification de l'hypospadias.	

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
Tableau 1	Pathologies ou troubles reconnus ou suspectés être associés aux perturbateurs endocriniens,	17
Tableau 2	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge.	49
Tableau 3	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la wilaya de naissance.	50
Tableau 4	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le poids de naissance.	50
Tableau 5	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le petit poids de naissance.	51
Tableau 6	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères.	53
Tableau 7	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la moyenne du nombre de frères.	54
Tableau 8	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères en deux classes.	54
Tableau 9	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'ordre dans la fratrie.	54
Tableau 10	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la moyenne de l'ordre dans la fratrie.	55
Tableau 11	Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'ordre dans la fratrie en deux classes.	55
Tableau 12	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge à la conception de la grossesse.	56
Tableau 13	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la wilaya d'origine.	57
Tableau 14	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire.	57
Tableau 15	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire en 02 classes.	57
Tableau 16	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le tabac actif.	58
Tableau 17	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif.	58
Tableau 18	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation d'alcool.	59
Tableau 19	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation de drogue.	60
Tableau 20	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'existence des anomalies des organes génitaux externes.	60
Tableau 21	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD personnels d'infertilité.	61
Tableau 22	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD familiaux de malformation.	61

Tableau 23	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD familiaux d'infertilité.	62
Tableau 24	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge au moment de l'enquête.	62
Tableau 25	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge en 02 classes au moment de l'enquête.	63
Tableau 26	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon la wilaya d'origine.	64
Tableau 27	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire.	64
Tableau 28	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire en 02 classes.	64
Tableau 29	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'IMC.	65
Tableau 30	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'IMC en 02 classes.	65
Tableau 31	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de puberté précoce.	66
Tableau 32	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de retard pubertaire.	66
Tableau 33	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques d'infertilité.	67
Tableau 34	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de mortalité néonatale.	67
Tableau 35	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques d'avortement.	67
Tableau 36	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels d'HTA gravidique.	68
Tableau 37	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de pré éclampsie.	68
Tableau 38	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels d'infection durant le 1er trimestre de la grossesse.	69
Tableau 39	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de retard de croissance intra-utérine.	69
Tableau 40	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de poids de naissance ≤ 2500 grammes.	70
Tableau 41	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de prématurité.	70
Tableau 42	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de grossesse gémellaire.	70
Tableau 43	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de supplémentation en fer et acide folique.	71
Tableau 44	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de signes sympathiques de grossesse.	71
Tableau 45	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les antécédents familiaux de malformations.	72

Tableau 46	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les antécédents familiaux d'infertilité.	72
Tableau 47	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon la notion de diabète préexistant à la grossesse.	73
Tableau 48	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif.	73
Tableau 49	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de contraception.	74
Tableau 50	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de contraception en 2 classes.	74
Tableau 51	Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux radiations.	75
Tableau 52	Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux explosions chimiques.	75
Tableau 53	Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux incendies.	76
Tableau 54	Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon la notion de malnutrition à l'enfance.	76
Tableau 55	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage.	77
Tableau 56	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage en 2 classes.	78
Tableau 57	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le mariage précoce.	78
Tableau 58	Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le mariage tardif.	78
Tableau 59	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon la notion de consanguinité.	79
Tableau 60	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants.	79
Tableau 61	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants en 2 classes.	80
Tableau 62	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur niveau socio-économique.	81
Tableau 63	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur zone d'habitat.	81
Tableau 64	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une ferme.	82
Tableau 65	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une usine.	82
Tableau 66	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'un incinérateur.	83
Tableau 67	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une décharge.	83
Tableau 68	Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une grande circulation.	84

Tableau 69	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge au début de la grossesse.	84
Tableau 70	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge au début de la grossesse en 2 classes.	85
Tableau 71	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la parité.	86
Tableau 72	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge gestationnel.	86
Tableau 73	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le désir de la grossesse.	86
Tableau 74	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la spontanéité de la grossesse.	87
Tableau 75	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le suivi de la grossesse.	87
Tableau 76	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le retard de croissance intra-utérine.	87
Tableau 77	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la grossesse gémellaire.	88
Tableau 78	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la stimulation hormonale de la grossesse.	88
Tableau 79	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le début de grossesse sous contraception.	89
Tableau 80	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'existence des signes sympathiques.	89
Tableau 81	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon les anomalies placentaires.	89
Tableau 82	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le diabète gestationnel.	90
Tableau 83	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'infection au 1er trimestre.	90
Tableau 84	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'hyperthermie.	91
Tableau 85	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le régime alimentaire.	91
Tableau 86	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif durant leur grossesse.	92
Tableau 87	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au stress durant leur grossesse.	92
Tableau 88	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon leur mode d'accouchement.	93
Tableau 89	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon les prises médicamenteuses durant la grossesse.	93
Tableau 90	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise de progestatifs durant la grossesse.	94
Tableau 91	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'oestrogènes durant la grossesse.	94

Tableau 92	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'acide valproïque durant la grossesse.	94
Tableau 93	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise de vitamines durant la grossesse.	95
Tableau 94	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'acide folique durant la grossesse.	95
Tableau 95	Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'antibiotiques et d'autres médicaments durant la grossesse.	96
Tableau 96	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition antérieure aux produits toxiques.	97
Tableau 97	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le secteur professionnel avant et durant la grossesse.	98
Tableau 98	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'activité professionnelle avant et durant la grossesse.	99
Tableau 99	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'ancienneté de l'activité professionnelle.	100
Tableau 100	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le degré d'exposition.	100
Tableau 101	Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de protection liés à l'activité professionnelle du père avant et durant la grossesse.	101
Tableau 102	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition antérieure aux produits toxiques,	102
Tableau 103	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le statut professionnel avant et durant la grossesse.	102
Tableau 104	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le secteur professionnel avant et durant la grossesse.	103
Tableau 105	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'activité professionnelle avant et durant la grossesse.	103
Tableau 106	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'ancienneté de l'activité professionnelle.	104
Tableau 107	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le degré d'exposition.	104
Tableau 108	Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les	105
Tableau 109	Récapitulatif des principaux facteurs de risque extra professionnels d'hypospadias.	106
Tableau 110	Récapitulatif des principaux facteurs de risque professionnels d'hypospadias.	107
Tableau 111	Facteurs associés à l'hypospadias (analyse multivariée, n=405).	109

PROBLEMATIQUE :

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime l'incidence des malformations congénitales, toutes causes et sites confondus entre 2 à 3% des naissances vivantes lorsqu'elles sont identifiées à la naissance ou durant la période néonatale. Elle varie de 5 à 10% pour les anomalies moins visibles et les troubles du développement détectés ultérieurement [1].

L'étiologie de ces dernières est probablement multifactorielle, impliquant l'intervention de plusieurs facteurs (génétiques, hormonaux, socio-économiques, infectieux, environnementaux, professionnels.....).

Parmi les malformations congénitales de l'appareil génital les plus fréquentes, on retrouve l'hypospadias qui est une pathologie caractérisée par le fait que le méat urétral ne se situe pas à l'extrémité du gland mais sur la face inférieure de la verge. Sa fréquence est variable selon les pays, elle est de l'ordre de 2 à 43,2 pour 10000 naissances [2]. En Algérie, la prévalence est cependant méconnue.

Le traitement de cette affection est chirurgical. Ses objectifs sont de permettre une miction en position debout, d'assurer une activité sexuelle complète et d'obtenir autant que possible un aspect esthétique normal de la verge.

Plusieurs études menées en Algérie insistent sur l'importance d'analyser les techniques de réparation de cette malformation, en se basant sur des critères stricts d'efficacité et de sécurité pour garantir le meilleur résultat possible chez l'enfant. [3-5]

Cette chirurgie, qui est coûteuse (15000 à 25000 euros), n'est pas indemne de complications.

Selon une analyse de la littérature [6], les patients qui subissent une intervention chirurgicale durant l'enfance sont fréquemment sujets à des fistules, des diverticules, des sténoses de l'urètre et à des problèmes de miction. Le risque d'infection n'est pas accru. En général, le développement psychosocial n'est pas altéré, la maturation et l'initiation de la sexualité se déroulent normalement. Toutefois, ces patients éprouvent plus de difficultés à nouer des relations avec l'autre sexe. À l'âge adulte, il n'est pas rare de rencontrer des troubles liés à l'érection et à l'éjaculation. Pour les patients qui ont subi une opération à l'âge adulte. Les résultats chirurgicaux en urologie sont moins satisfaisants et les complications plus courantes chez l'adulte que chez l'enfant.

L'origine ou bien la cause de cette anomalie est fréquemment inconnue et la majorité des cas sont étiquetés comme étant idiopathiques. Il s'agit apparemment d'un phénomène multifactoriel qui fait intervenir des éléments d'origine intrinsèque et extrinsèque [7]. Plusieurs mécanismes ont été

suggérés, dont certains ont pu être vérifiés chez l'homme et/ou reproduits de manière expérimentale en laboratoire.

Parmi ces facteurs nous citons : le facteur génétique [8][9], le petit poids de naissance chez un nouveau-né à terme et la prématureté, l'âge de la mère supérieur à 35 ans ou inférieur à 18 ans [10-14], la parité [15-16], [12] l'âge de la puberté, la menace d'avortement, la naissance antérieure d'un enfant mort-né [17-18], le retard de croissance intra utérin [19], [15], la grossesse gémellaire ou triplet [20], [12], les antécédents d'HTA ou de diabète [21], [15-16], le tabagisme pendant la grossesse [22-24], la prise d'alcool [13], [23], de la drogue [20], [13], l'obésité maternelle [25], [12], la prise médicamenteuse par la mère (oestroprogesteratifs, antiépileptiques, clomifène, codeine, fer....) [26], [27], le régime alimentaire végétarien [28], l'habitat en zone rurale [15], les infections durant le premier trimestre; [15], [13], les malformations scrotales et testiculaires chez le père ainsi qu'une mobilité réduite et des altérations morphologiques des spermatozoïdes [29] et le recours aux techniques de procréation assistée [30].

En rapport avec l'exposition professionnelle, les études épidémiologiques sont rares [31] et les résultats obtenus sont discordants. L'exposition de l'un des parents, à certaines substances chimiques, dites « perturbateurs endocriniens »(PE), durant la période péri-conceptionnelle (01 mois avant la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse) peut potentiellement rivaliser directement avec les androgènes ou perturber divers processus dépendants des androgènes pendant l'embryogenèse [1].

Plusieurs études ont conclu à une relation causale entre l'exposition à ces substances et la survenue d'un hypospadias [32-33], [17], [34-35]. On retrouve parmi ces substances présentant de telles caractéristiques, les nanoparticules [36], les pesticides [37-39], [23], [40-44], les phtalates [45-48], [34], les éthers glycols [49-50], [34], les phénols [51], les produits ménagers et les produits de coiffure [52-53], [34-35], les peintures/solvants/adhésifs [54], [34], et les métaux lourds [55-57], l'air ambiant polluant [58] et les rayonnements ionisants ou électromagnétiques [49].

Les activités professionnelles concernées par cette exposition sont multiples : l'agriculture, l'industrie chimique, les activités de nettoyage, la coiffure [59], l'esthétique, le laborantin, la mécanique et la peinture [34], [60], l'industrie du cuir [61]. Enfin, habiter à proximité d'une usine d'incinération, d'une décharge, d'une usine chimique ou de culture intensive [62-67], [15], [34].

Bien qu'il existe des relations positives, il serait hasardeux de tirer des conclusions définitives étant donné que les recherches ne tiennent pas compte de tous les facteurs confondants et que l'évaluation de l'exposition est trop imprécise.

En Algérie, aucune étude n'a été entreprise à la recherche de l'étiologie professionnelle de l'hypospadias ; ce qui justifie encore plus la réalisation de notre étude. L'objectif principal de cette thèse est d'examiner l'association entre l'exposition professionnelle des parents et le risque des survenues d'hypospadias chez les enfants de sexe masculin. Elle vise à identifier les professions et les types d'expositions chimiques susceptibles d'être impliqués dans cette malformation congénitale. »

Les objectifs secondaires se résument à estimer la prévalence locale de l'hypospadias au niveau de la commune de Sétif, chef lieu de la wilaya de Sétif, à identifier les types d'expositions professionnelles les plus fréquemment associés au risque d'hypospadias et à élaborer des recommandations préventives visant à réduire les expositions professionnelles à risque pour la santé reproductive.

I-INTRODUCTION GÉNÉRALE :

L'hypospadias est une malformation congénitale du pénis qui affecte environ 5,9 sur 10000 naissances en Afrique [68]. Cette anomalie peut avoir des conséquences importantes sur la santé et la qualité de vie des enfants atteints ainsi que sur leurs familles. Malgré les progrès de la médecine et de la chirurgie, les causes exactes de l'hypospadias restent encore mal comprises.

Au cours des dernières décennies, une augmentation de l'incidence de l'hypospadias a été observée dans plusieurs régions du monde, soulevant des préoccupations quant à l'influence croissante de l'environnement sur le développement fœtal. Parmi les expositions environnementales potentiellement incriminées, l'exposition professionnelle des parents, et en particulier des mères et des pères avant et pendant la grossesse, a émergé comme un axe de recherche prometteur. En effet, la période prénatale est une fenêtre de vulnérabilité extrême aux PE, aux rayonnements ionisants ou électromagnétiques, et autres substances toxiques, capables d'altérer la différenciation sexuelle et le développement des organes génitaux masculins [69-70], [49].

De nombreuses substances chimiques présentes dans divers environnements professionnels tels que les pesticides, les solvants organiques, les métaux lourds, les phtalates ou les composés perfluorés – sont reconnues ou suspectées d'avoir des propriétés reprotoxiques ou perturbatrices endocriniennes. L'exposition parentale à ces agents, que ce soit avant la conception (affectant la qualité des gamètes) ou pendant la grossesse (via l'exposition maternelle directe), pourrait ainsi influencer le processus de reproduction et augmenter le risque de d'anomalies du développement urétral [70], [49].

Cette thèse se propose d'explorer en profondeur la relation entre l'exposition professionnelle parentale et le risque d'hypospadias chez les enfants. Nous mènerons une investigation rigoureuse afin d'identifier les professions et les types d'expositions chimiques spécifiquement associés à cette malformation. À travers une approche méthodologique robuste, combinant l'analyse des données épidémiologiques et l'évaluation des expositions, notre objectif est de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents potentiels et de fournir des preuves scientifiques solides qui pourront éclairer les politiques de santé publique en matière de prévention des risques professionnels pour la santé reproductive.

II-CADRE GÉNÉRAL DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES :

1. Définition :

Selon l'OMS, les malformations congénitales(MC) appelées également troubles congénitaux ou anomalies congénitales, peuvent être d'origine structurelle ou fonctionnelle survenant durant la vie intra-utérine. Elles peuvent être repérées en anténatal, à la naissance ou plus tard pendant la petite enfance.

2. Épidémiologie des malformations congénitales et impact socioéconomique :

Les MC constituent un véritable problème de santé publique dans le monde du fait qu'elles représentent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité néonatale.

Selon le rapport de l'OMS publié le 1^{er} Avril 2010 : en 2004 le nombre de décès néonataux liés aux anomalies congénitales était à 7% de l'ensemble des décès néonataux [71], conformément à la dernière mise à jour de l'OMS publiée le 27 Février 2023 : chaque année, 240 000 nouveau-nés meurent avant l'âge de 28 jours à cause de troubles congénitaux [72]. Et d'après les données de la commission Européenne des statistiques des MC de EUROCAT (European platform on rare disease registration) [73] :

En Europe ; le taux de prévalence des anomalies congénitales en 2019 est estimé à 271,82 pour 10000 naissances totales soit 2,7%, avec un taux de prévalence à 207,81 pour 10 000 naissances vivantes équivaut à 2,07%.

Le taux de mortalité néonatale est estimé à 3,46 pour 10 000 naissances. Le taux d'interruption thérapeutique de grossesse pour des anomalies congénitales(TOPFA) est évalué à 60,54 pour 10000.

90% des naissances avec une MC sévère surviennent dans les pays à faible revenu ou intermédiaire [72].

Les anomalies congénitales sévères les plus fréquemment diagnostiquées sont les malformations cardiaques, les anomalies du tube neural et le syndrome de Down [72].

En Algérie, un registre des MC de la wilaya de Sétif, a été mis en place 1er janvier 2008, est destiné à mettre en place un système de surveillance épidémiologique de ces maladies et à fournir des indicateurs fiables de morbidité, de mortalité et de survie.

L'incidence des malformations dans la wilaya de Sétif est comprise entre 0,7 et 1,1 pour 100 naissances et est comparable aux taux observés dans la plupart des régions du monde [74, 75].

Les troubles congénitaux peuvent résulter d'un ou plusieurs facteurs, qu'ils soient génétiques, infectieux, nutritionnels ou environnementaux. Il est souvent très complexe pour déterminer leur origine précise. Ils peuvent provoquer des incapacités à long terme avec des conséquences significatives pour les individus touchés, leurs proches, les systèmes de santé ainsi que la société [72].

La vaccination, la prise d'acide folique durant la grossesse et de l'iode par l'enrichissement des denrées alimentaires de base comme le sel sont des stratégies et des actions de prévention très efficaces de certaines anomalies congénitales [72].

3. Diagnostic des malformations congénitales :

Les approches de diagnostic varient selon la malformation congénitale considérée.

3.1. Diagnostic prénatal :

Consiste à détecter les troubles congénitaux avant la naissance (prénatal). Parmi ses indications : l'âge maternel avancé, les antécédents familiaux de trouble génétique, de spécificités ethniques ou d'une exposition tératogène, et l'appartenance à une population présentant un risque accru. Plusieurs moyens diagnostiques peuvent être réalisés : [73].

3.1.1. L'imagerie :

3.1.1.1. L'échographie :

- C'est l'examen référentiel pour l'étude du développement fœtal normal et pathologique. Il est indiqué de réaliser trois examens par ultrasons :
- Entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée (SA): l'objectif est de détecter les malformations importantes et les anomalies chromosomiques en évaluant la clarté nucale.
-
- À 22 SA, on effectue ce qui est appelé «échographie morphologique» : elle permet de détecter les malformations dont le diagnostic peut mener à envisager une IMG (Interruption Médicale de Grossesse), ou un traitement spécifique après la naissance, ou dans certains cas, un soin du fœtus in utero.
- Au cours du troisième trimestre : pour évaluer la croissance du fœtus et détecter les anomalies tardives [76].

3.1.1.2. L'imagerie par résonance magnétique :

Elle offre de multiples bénéfices comparée à l'échographie. Elle favorise l'obtention d'images de haute qualité, notamment en situation d'anamnios

Elle trouve son indication pour explorer les anomalies cérébrales, thoraciques, digestives et urinaires [77].

3.1.2. Les techniques cytogénétiques et biologiques :

3.1.2.1. Amniocentèse :

Elle consiste en l'extraction du liquide amniotique par voie abdominale sous surveillance échographique. L'objectif principal de cet examen est d'analyser le caryotype fœtal, mais il s'étend également à la recherche ciblée en génétique moléculaire, à l'évaluation de la contamination fœtale par des maladies infectieuses et à l'analyse biochimique du liquide amniotique en cas d'indices échographiques.

3.1.2.2. Choriocentèse ou biopsie du trophoblaste :

Il s'agit d'une prise d'un échantillonde tissu décidual issu du placenta (villosités choriales). Elle est recommandée lorsque le risque de réapparition d'une maladie génétique identifiée est élevé, notamment si la clarté nucale fœtale est élevée lors de l'échographie de 12 semaines d'aménorrhée.

3.1.2.3. Prélèvement de sang fœtal :

Il a l'avantage d'étudier des données non accessibles dans d'autres tissus, par exemple de rechercher une anémie fœtale.

3.1.2.4. Autres techniques :

Les ponctions liquidienne fœtales, la biopsie de tissus fœtaux...ect. Bien que ces examens ne soient pas dénudés de risques mais ils permettent d'aller plus loin dans la démarche du diagnostic prénatal [78-79].

3.2. Diagnostic post-natal :

Après la naissance, un examen clinique complet du nouveau-né et des examens complémentaires peuvent être réalisés pour confirmer la présence et l'étendue des anomalies congénitales.

III- ÉTIOLOGIES DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES :

Bien que des avancées significatives aient été " accomplies dans l'identification des causes des malformations, la raison précise reste inconnue pour près de 50% des cas. On peut identifier trois groupes étiologiques : les causes génétiques intrinsèques, les causes environnementales extrinsèques au sens large et les causes multifactorielles [80].

1. Causes intrinsèques (constitutionnelles):

1.1. Malformations d'origine génique : [81], [54].

Certaines malformations peuvent avoir une origine génétique mendélienne, se manifestant par une transmission autosomique dominante (comme dans le cas de certaines polydactylies isolées), une transmission autosomique récessive (par exemple : la polykystose rénale autosomique récessive, aussi appelée infantile) ou encore une transmission liée à l'X sous forme récessive (comme le syndrome de l'X fragile).

L'empreinte parentale résulte de l'inactivation du gène de l'un des deux parents (présence de divergences fonctionnelles entre les gènes paternel et maternel). Certaines anomalies sont le résultat d'un défaut de l'empreinte parentale. Par exemple : le syndrome de Wiedemann-Beckwith, qui se caractérise par une macroglossie, une macrosomie, une omphalocèle, une hypoglycémie néonatale, une splanchnomégalie, une cytomégalie surrénalienne et pancréatique, prédispose à des tumeurs malignes. Le mosaïcisme se réfère à la coexistence de deux (ou plusieurs) groupes cellulaires possédant une formule chromosomique distincte. Leur répartition dans l'œuf peut être variable : elle peut être générale (s'étendant à l'embryon et au placenta), ou restreinte au placenta ou à l'embryon (ce qui est extrêmement rare).

1.2. Malformations d'origine chromosomique : [81], [54].

Les anomalies d'origine chromosomique concernent 1% des naissances. Généralement, elles sont accidentelles (comme la non-disjonction pendant la méiose) et ne peuvent donc pas être reproduites au sein de la descendance. On compte plusieurs syndromes malformatifs d'origine chromosomique : la trisomie 21, également connue sous le nom de syndrome de Down ; la trisomie 13, aussi appelée syndrome de Patau et la trisomie 18, ou syndrome d'Edwards. Les micro-délétions peuvent être la cause de malformations multiples.

2. Causes extrinsèques :

Elles peuvent provenir de la mère ou être extérieures à celle-ci. Si une nuisance a lieu pendant l'embryogenèse, elle peut, en fonction de son intensité, entraîner un avortement précoce, des

«malformations» extrêmement graves et mortelles ou isolées, ou bien un syndrome polymalformatif. Si elle a lieu durant la période fœtale, elle se traduira habituellement par une « fœtopathie non malformatrice », avec un retard de croissance intra-utérin(RCIU) le plus souvent. [81].

2.1. Causes infectieuses : elles sont nombreuses.

2.1.1. Bactériennes :

Streptocoque B, colibacille, listérose, syphilis. La syphilis peut entraîner une paralysie des membres, un condylome anal et un œdème généralisé, la pénicilline G permet de traiter la mère et son fœtus.

Il semblait que la syphilis congénitale est causée principalement par l'absence de traitement maternel [82].

2.1.2. Virales :

Plusieurs virus sont incriminés dans la survenue de ces malformations ; on peut citer le virus de la rubéole (Rubivirus rubellae), le CMV, le virus herpès simplex, les virus de la varicelle et du zona, le VIH...

L'embryofœtopathie la plus anciennement connue sous le nom du syndrome de Gregg ou la rubéole congénitale est la conséquence d'une rubéole aigüe chez la maman durant le premier trimestre de la grossesse. Ce syndrome est caractérisé par la triade de Gregg, associant des malformations cardiaques, des lésions oculaires et des atteintes auditives.

La prévention est basée sur les stratégies de prévention primaire, à savoir la vaccination des enfants selon un calendrier vaccinal officiel comportant la vaccination contre la rubéole, propre à chaque pays, tiré directement du programme de l'organisation mondiale de la santé [81].

2.1.3. Parasitaires :

La toxoplasmose congénitale sévère est responsable des atteintes oculaires notamment la rétinopathie, des lésions cérébrales à type d'hydrocéphalie par la sténose de l'aqueduc de Sylvius et de microcéphalie avec calcification intra crânienne [82].

2.2. Malformations dues à des agents physiques :

2.2.1. Les radiations ionisantes :

Certaines anomalies congénitales sont dues aux radiations ionisantes, comme le montre l'exemple illustratif des enfants nés ultérieurement aux bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, et au désastre de Tchernobyl.

L'usage médical des radiations ionisantes peut également être à l'origine de malformations (en cas de fortes doses, l'exemple de la curiethérapie de contact chez une femme enceinte ou bien à faibles doses l'exemple des examens radiographiques chez une femme dont la grossesse est méconnue) [81].

2.2.2. L'hyperthermie :

Expérimentalement l'hyperthermie (fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) peut donner une action tératogène (effet anti-mitotique) provoquant des troubles du développement du système nerveux central, une hypoplasie médio-faciale, des anomalies des membres. 10% des malformations du tube neural pourraient relever de la fièvre. Ces résultats sont difficiles à prouver chez l'homme [81].

2.3. Malformations chimio-induites :

2.3.1. Les médicaments :

Plusieurs médicaments peuvent être incriminés dans l'apparition des malformations congénitales, on peut citer quelques exemples :

2.3.1.1. Le thalidomide :

Il est utilisé chez les femmes enceintes durant les années 1950 en Allemagne comme anti-nauséeux et sédatif, puis on a découvert qu'il est hautement tératogène en provoquant des anomalies des membres à type d'amélie (absence de membres), de phocomélie (absence d'un segment de membre).

Actuellement ses indications thérapeutiques pour des propriétés immuno-modulatrices et anti-tumorales sont extrêmement contrôlées [83].

2.3.1.2. Le valproate de sodium ou la dépakine :

Il est l'un des antiépileptiques le plus tératogène qui est associé à des anomalies neurologiques notamment la spina bifida. Il s'agit d'une grave malformation menant à la non-fermeture du tube neural par absence de l'apophyse épineuse d'une ou plusieurs vertèbres.

Cette molécule peut être attribuée à d'autres malformations :

- Malformations cranio-faciales (fentes palatines, ...).
- Retard du développement psychomoteur.
- Malformations urogénitales.
- Malformations digitales [84].

2.3.1.3. L'isotrétinoïne :

C'est une molécule indiquée dans le traitement des acnés sévères. Il s'agit d'un médicament fortement tératogène qui provoque des malformations congénitales à différents niveaux : cardiaque, squelettique, SNC, thymus et cranio-faciale [84].

2.3.1.4. Les médicaments anticonvulsivants : (voir sous-chapitre 2.4.3).

2.3.1.5. Les médicaments anti-hypertenseurs : (voir sous-chapitre 2.4.2).

2.3.1.6. Autres :

- ✓ Plusieurs études ont rapporté une association entre la prise maternelle de corticoïdes pendant la grossesse et la survenue de fentes orales [85-87].
- ✓ Les traitements de procréation médicalement assistée ont été éprouvés en association avec la survenue d'anomalies congénitales. Une méta-analyse de ces études trouvait une élévation significative du risque de malformations congénitales [88].

2.3.2. L'exposition chimique :

Les produits chimiques sont très répandus dans l'environnement domestique ou professionnel (Voir chapitre IV).

2.4. Facteurs maternels :

2.4.1. Diabète maternel :

Du fait que l'hyperglycémie est un facteur tératogène, une glycémie mal maîtrisée au cours du premier trimestre de grossesse augmente le risque d'anomalies congénitales. Donc il faut encourager les femmes diabétiques à atteindre une maîtrise optimale de la glycémie, car cette dernière est associée à une réduction de 70% des anomalies congénitales [89]. Dans diverses études, le diabète maternel a été associé à la survenue de malformations du tube neural, de syndromes de régression caudale et de malformations cardiaques [85], [90].

2.4.2. Hypertension artérielle :

L'HTA maternelle ne constitue pas habituellement un facteur de risque de malformations cardiaques [91] en revanche d'autres études ont trouvé de telles associations [92-93].

Ces études sont d'interprétation délicate compte tenu de l'utilisation concomitante maternelle de médicaments anti-hypertenseurs dont certains ont été associés à une augmentation du risque de malformations cardiaques [92-93].

2.4.3. Épilepsie :

L'épilepsie maternelle est associée avec un excès du risque de malformations congénitales dans leur ensemble. Ces malformations concernent : les fentes orales, les spina bifida, les malformations cardiaques et les hypospades [94].

Alors il est difficile d'étudier l'effet propre de l'épilepsie sur le risque des malformations congénitales de façon indépendante de la prise médicamenteuse antiépileptique.

Divers traitements antiépileptiques ont été associés aux risques de malformations congénitales comme l'acide valproïque, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénantoïne [94]. Certains auteurs évoquent un mécanisme de dégradation des folates par certains antiépileptiques [95-96].

2.4.4. Phénylcétonurie :

La phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive due à l'absence de l'enzyme phénylalanine hydroxylase. Si un régime approprié n'est pas respecté, une accumulation excessive de phénylalanine dans le sang maternel pendant la grossesse expose à l'apparition de micrognathie, microcéphalie et des anomalies cardiaques [85]. Il est capital de maintenir un faible taux sanguin de phénylalanine chez les mères affectées pour éviter ces anomalies.

2.5. Facteurs nutritionnels :

2.5.1. Obésité :

L'obésité se définit par un indice de masse corporelle ou IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² [$IMC = Poids (kg)/[Taille (m)]^2$]. L'obésité maternelle expose la maman à un excès de risque d'avoir un nouveau-né souffrant de malformations congénitales notamment pour les sous-groupes omphalocèle, spina bifida, malformations cardiaques et malformations multiples, selon les données d'une revue de la littérature [97].

Une méta-analyse a corroboré ces conclusions concernant le spina bifida, les anomalies cardiaques et a signalé une augmentation notable des risques associés aux fentes orales, à l'hydrocéphalie, à l'atresie anorectale et aux amputations de membres. Cependant, une réduction du risque de gastrochisis a été constatée chez ces femmes [98].

Aussi, chez les femmes ayant un excès de poids (avec un IMC entre 25 et 30 kg/m²), il semble y avoir une augmentation du risque de plusieurs malformations comparativement à celles qui ont un poids normal [97].

2.5.2. Malnutrition :

La malnutrition due à la famine en Hollande a été liée à une hausse des anomalies du système nerveux central, y compris l'hydrocéphalie et les déformations du tube neural après la Seconde Guerre mondiale [99].

2.5.3. Carence vitaminique et supplémentation :

Les morbidités liées aux carences alimentaires principalement les hypovitaminoses et les insuffisances en compléments alimentaires comme la carence en iodé et en acide folique peuvent engendrer l'émergence des malformations génitales [71].

De nombreux auteurs ont étudié le lien entre la déficience ou l'apport en vitamines et l'apparition de malformations. On s'est beaucoup intéressé à l'acide folique (vitamine B9) en raison essentielle de son rôle crucial dans la croissance et le renouvellement cellulaire, et par conséquent, potentiellement dans le développement embryonnaire.

Il existe une relation entre la supplémentation en acide folique et une réduction des anomalies du tube neural, rapportée particulièrement dans le cadre d'un essai d'intervention [99-100].

De nombreuses recherches ont aussi conclu à des liens entre la prise de compléments en acide folique et la diminution du risque de malformations multiples dont les malformations urinaires [99].

2.6. Pathologie des addictions :

Le tabagisme au cours de la grossesse notamment durant le stade de l'organogenèse augmente la survenue de certaines malformations spécifiques (fentes faciales, craniostéoses) [101]. Ce dernier peut avoir des effets délétères sur le développement de l'enfant. (Prématurité, faible poids à la naissance) [102].

Le Syndrome d’Alcoolisation Fœtale (SAF) est évidemment la principale cause des malformations en rapport avec une consommation chronique d’alcool pendant la grossesse, il peut s’associer des anomalies graves telles que des maladies cardiaques (cardiopathies), des anomalies squelettiques, des fentes palatines et autres anomalies crano-faciales, des troubles rénaux, des troubles auditifs et de la vision, etc...[103].

D’autres produits toxiques (la cocaïne, ...) sont aussi incriminés dans la survenue de certaines malformations à type d’hyperplasie et hypertrophie cardiaque, microcéphalie, anomalie de l’appareil urinaire et génital [104].

2.7. Facteurs mécaniques :

2.7.1 Maladie des brides amniotiques :

Elle est caractérisée par des malformations crâno-faciales, thoraco-abdominales, des membres et des extrémités. Les malformations sont soit à l’origine des brides amniotiques (théorie exogène) soit d’origine vasculaire (théorie endogène) [105].

2.7.2. Perturbations de nature vasculaire ou ischémique :

Certaines variantes de l’atrézie intestinale sont dues à des changements dans la circulation sanguine entraînant des dommages destructeurs d’origine ischémique.

3. Anomalies d’origine inconnue ou multifactorielle :

De nombreuses malformations, dont certaines sont très répandues (comme la fente labio-palatine ou le spina-bifida), demeurent idiopathiques sans causes identifiées, par contre d’autres malformations sont polygéniques ou à hérédité complexe [81].

4. Autres déterminants et facteurs de risque de malformations congénitales :

4.1. Sexe :

Il existe des variations de prévalence des malformations en fonction du sexe ; par exemple, les fentes labiales et labio-palatinées sont plus courantes chez les garçons, tandis que les fentes vélopalatinées sont plus fréquentes chez les filles [106].

4.2. Âge maternel de la mère :

Un âge tardif de la grossesse agrave l’apparition des anomalies chromosomiques, y compris le syndrome de Down, alors que les grossesses à un jeune âge exposent aux risques de certaines anomalies congénitales [107].

4.3. Niveau socio-économique :

Le statut socio-économique de la mère constitue un facteur de risque lié à la survenue de malformations congénitales. Il a été discuté par plusieurs auteurs. Généralement les associations rapportées pour les niveaux socio-économiques bas intéressent les fentes orales [108-109] et les malformations du tube neural [110-111].

4.4. Antécédents obstétricaux :

4.4.1. Antécédents de fausses couches spontanées (FCS) :

De bons nombres de travaux de recherche ont établi un lien entre les malformations congénitales et les antécédents de fausse couche [112-113]. Une enquête de recherche a retrouvé une augmentation du risque de malformations congénitales pour les grossesses suivantes uniquement pour l'apparition de la trisomie 21, des malformations multiples, du spina bifida, de l'anencéphalie et de la luxation congénitale de la hanche [112], à l'opposé, un autre travail de recherche a établi une augmentation du risque de malformations congénitales uniquement au-delà de trois antécédents de FCS [113].

4.4.2. Parité :

Plusieurs auteurs ont rapporté une association entre troubles congénitaux et parité, par exemple : la primiparité est associée à la survenue des luxations congénitales de hanche [114-115]. Pour les autres malformations les résultats étaient discordants [25], [116].

IV- Principaux facteurs de risque professionnels :

1. Les perturbateurs endocriniens : (PE)

Les PE sont présents dans plusieurs produits de la vie courante (produits alimentaires, produits ménagers, cosmétiques, produits de traitements des cultures, etc.) [69].

En 2002 l'OMS a défini la notion de PE comme «une substance ou un mélange de substances altérant les fonctions du système endocrinien et induisant des effets néfastes dans un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations» [117].

Un PE imite l'action d'une hormone naturelle en prenant sa place dans les récepteurs hormonaux et en altérant ainsi la réponse attendue. Les hormones sexuelles ou thyroïdiennes sont les plus ciblées. Elles provoquent des perturbations des fonctions thyroïdiennes ou de la reproduction. D'autres effets sur les fonctions neurologiques et immunitaires ont également été rapportés. Ces PE impactent la santé reproductive des individus [118].

Le système reproducteur représente l'axe endocrinien le plus susceptible d'être affecté par les PE [119]. L'agence américaine de protection de l'environnement a identifié cinq catégories de PE possédant des caractéristiques anti-androgéniques et, en même temps, une activité œstrogénique plus ou moins marquée :

- Quelques médicaments et œstrogènes artificiels (par exemple, le 17-estradiol, le diéthylstilbestrol).
- Les phytoœstrogènes (par exemple, les isoflavonoïdes de soja, les coumestans de certaines variétés de haricots, les lignanes du lin, quelques stilbènes).
- Les pesticides (c'est-à-dire les organophosphorés tels que le chlorpyrifos, les carbamates, les organochlorés, ainsi que les pyréthroïdes).
- Les plastifiants et les produits dérivés de la combustion partielle du chlorure de polyvinyle (PVC), du papier et des matières organiques en décomposition, à savoir les dioxines.
- Les produits industriels et leurs dérivés (comme les phénols, dioxines métaliques lourdes, retardateurs de flamme bromés, l'acide perfluorooctanoïque [120]).

La spécificité des PE réside dans leur mode d'action :

- L'exposition à de faibles doses peut entraîner des effets sans seuil en dessous duquel il n'y a pas d'effet délétère [121].

- Leur effet nocif n'est pas proportionnel à la dose, il est parfois plus important à faible dose qu'à forte dose (les relations dose-réponse non monotones) [122].
- Les périodes de sensibilité accrue sont constituées par les périodes embryonnaires et fœtales, la petite enfance et la puberté.
- L'exposition à plusieurs substances simultanément, qui interagissent entre elles, désignant l'effet « cocktail » [121], [123].

Selon le rapport OMS-PNUE 2012, il existe environ 800 produits ayant des caractéristiques perturbatrices endocriniennes avérées ou suspectées [117].

Parmi ces produits on a :

- Certains pesticides (organochlorés, fongicides, herbicides).
- Certains Médicaments : distilbène, anti-douleurs (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine), antidépresseurs (fluoxétine).
- Plastifiants (phtalates, bisphénol A), retardateurs de flamme (polybromodiphénylethère), revêtements (substances perfluoroalkylées) ;
- Substances issues des incinérateurs, de l'industrie métallurgique et sidérurgique et à la technique de l'écoubage des végétaux (dioxines, furanes, polychlorobiphényle).
- Produits cosmétiques (parabènes) et d'hygiène (triclosan).
- Phyto-estrogènes (soja).

Il existe certaines maladies qui sont reconnues ou suspectées d'être associées aux perturbateurs endocriniens (Tableau 1) [69].

Tableau 1 : Pathologies ou troubles reconnus ou suspectés d'être associés aux perturbateurs endocriniens [69].

Santé reproductive / troubles génitaux	Cancers hormono-dépendants	Désordres métaboliques
- Chez l'homme : Cryptorchidies, hypospades, qualité de sperme, trouble de fertilité, cancers	Cancer des testicules Cancer de la prostate Cancer des ovaires Cancer du sein	Obésité Diabète de type 2
- Chez la femme : Puberté précoce, endométriose, ovaires		

polykystiques, trouble de fertilité, cancers		
Effets sur le système cardio-vasculaire	Atteinte du système neuropsychique	Autres effets
Maladies coronariennes, HTA	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit cognitif - Déficit d'attention - Hyperactivité - Autisme - Alzheimer - Parkinson 	<ul style="list-style-type: none"> - Asthme - Désordre immunitaire - Altération du système hormonal thyroïdien

Suite à une exposition précoce aux PE, plusieurs effets ont été notés, notamment des troubles de la reproduction masculine tels que le syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT), qui est un trouble du développement des testicules susceptible d'entraîner des anomalies congénitales (hypospadias, cryptorchidies) chez les petits garçons. De plus, une augmentation du risque de cancer testiculaire et une détérioration de la qualité du sperme à l'âge adulte ont été observées.

Également des troubles de la reproduction féminine à types de malformations de l'appareil génital féminin et des pubertés précoces [124].

De nombreuses études ont rapporté des troubles liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens, parmi ces études on cite quelques unes :

- ✓ Une méta-analyse européenne a rapporté une association entre l'exposition aux PE pendant la grossesse et l'insuffisance pondérale à terme, la durée de la gestation et à l'accouchement prématuré [125].
- ✓ Une cohorte prospective a trouvé une association entre l'exposition professionnelle à des PE pendant la grossesse et la croissance inadéquate du fœtus [126].
- ✓ Une enquête de recherche en France a révélé une forte liaison entre l'exposition de la mère aux PE durant le premier trimestre de la grossesse et l'apparition de l'hypospade [35].

✓ Une étude analytique de type cas-témoins a établi une liaison significative entre l'exposition professionnelle des parents aux PE et l'apparition d'hypospade et de cryptorchidie chez les nouveau-nés [24].

Des malformations congénitales comme l'hypospadias et la cryptorchidie étaient la conséquence d'une baisse des androgènes pendant le développement fœtal.

Des études ont montré que cette diminution peut provenir soit d'une exposition aux PE pendant la vie fœtale soit de mécanismes épigénétiques [127].

2. Les pesticides :

Regroupent plusieurs produits appelés aussi produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques utilisés pour lutter contre les espèces végétales indésirables et les organismes nuisibles et dont les plus grandes classes représentées sont celles des acaricides, fongicides, herbicides et insecticides. Ils sont largement manipulés en agriculture afin d'optimiser les rendements, la qualité et l'aspect des produits en détruisant ces derniers.

Des effets délétères sur la fertilité masculine et féminine sont rapportés dans la littérature [128-129].

D'autres études ont démontré que les pesticides pourraient induire certaines issues défavorables de la grossesse comme les malformations congénitales (notamment cardiaques et urogénitales), le retard de croissance intra-utérin, la prématurité ou encore l'avortement spontané [130-131]. L'évaluation de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) montre que l'exposition à certains pesticides en anténatale a des répercussions sur la survie du fœtus, la survenue de malformations congénitales, sur la croissance utérine ou le risque d'obésité [118].

D'après les données de l'Ined (Institut national d'études démographiques) en 2021, une association significative existe entre l'usage domestique des pesticides pendant la grossesse et le risque de survenue à la naissance de malformations génitales du petit garçon [118].

3. Les solvants organiques :

Ils peuvent être seuls ou en mélange dans plusieurs produits (détergents, dégraissage, encres, peintures), leur usage est domestique ou dans le milieu de travail dans divers secteurs d'activité comme l'industrie des peintures, la chimie, la plasturgie, le nettoyage, la métallurgie, l'agroalimentaire, l'agriculture, etc...

Les solvants organiques ont tous des effets sur la santé notamment sur la reproduction (baisse de fertilité, malformations). Il existe neuf familles principales de solvants organiques à savoir les hydrocarbures aromatiques, les solvants pétroliers, les alcools, les cétones, les esters, les éthers, les éthers de glycol, les hydrocarbures halogénés et les solvants particuliers [70] [132].

Concernant l'exposition au domicile, une étude a rapporté que l'exposition à la peinture durant la grossesse est associée à des anomalies du système nerveux, de la face et de l'appareil urinaire, mais de façon non significative [133].

En milieu professionnel, une étude chez les enfants des salariées exposés in utero aux solvants aromatiques notamment le benzène a montré que le risque de «malformations majeures» est élevé [134].

Une autre étude a trouvé des associations entre l'exposition pendant la grossesse aux solvants (éthers de glycol, solvants chlorés) et les malformations majeures notamment des fentes labio-palatines, des malformations des voies urinaires et de l'appareil génital masculin [135].

4. Les métaux et métalloïdes :

Certains métaux peuvent entraîner des effets sur la reproduction (troubles de la fertilité, risque de prématurité, petit poids à la naissance, fausses couches), comme par exemple certains métaux lourds comme le plomb, le cadmium, l'arsenic, le mercure ou le chrome. Leur utilisation dans le monde de travail atteint les différents domaines d'activités [136]. Une étude cas témoins a analysé l'exposition résidentielle pré-natale aux métaux lourds et le risque de survenue d'anomalie génitale type d'hypospadias, cette étude a montré des liens significatifs avec le manganèse, le plomb, le cadmium, le mercure, l'arsenic et le nickel [137].

5. Les polluants atmosphériques :

Certains facteurs environnementaux notamment les polluants atmosphériques comme les matières particulaires, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone O₃, le dioxyde de soufre (SO₂) ont des effets néfastes sur l'apparition d'anomalies du développement fœtal. Ces polluants sont issus principalement des activités humaines : industries, combustions...ect. [138].

De nombreuses études ont étudié les effets des polluants atmosphériques sur la survenue de malformations congénitales, on cite quelques exemples :

Une enquête de recherche faite au Texas a retrouvé une augmentation du risque de tétralogie de Fallot associée au CO, des anomalies de la cloison interventriculaire liées au SO₂ et de

communication interauriculaire due aux particules fines avec un diamètre inférieur à 10 µm (PM10) [139].

Une méta-analyse a révélé une association significative entre exposition pré-natale au NO₂ et coarctation de l'aorte [140].

Une étude de cohorte rétrospective a montré une association significative entre benzène et malformations oro-faciales, et entre particules fines de diamètre inférieur à 2,5 µm (PM2.5) et cardiopathies congénitales [141].

6. Les champs électromagnétiques (CEM) :

Dans notre vie quotidienne les ondes électromagnétiques sont omniprésentes avec le développement des technologies. Les ordinateurs, les téléphones portables, les antennes-relais ou encore les objets connectés émettent en permanence des ondes électromagnétiques. Ces dernières peuvent avoir un impact sur la santé, en particulier durant la grossesse.

Les résultats des études de la littérature de l'impact des CEM sur les issues de grossesse étaient différents. Certaines études ont identifié des liens avec des malformations, d'autres étant négatives [142].

Une enquête épidémiologique type cas-témoins, réalisée en Italie n'a pas observé de surcroît de risque d'anomalies congénitales chez les enfants dont les mères vivent à proximité des lignes à haute tension [143].

V- MALFORMATIONS URO-GÉNITALES DU FŒTUS MASCULIN :

1. Rappel anatomique :

Un rappel anatomique du système génital masculin est indispensable pour mieux comprendre les malformations urogénitales chez le fœtus masculin.

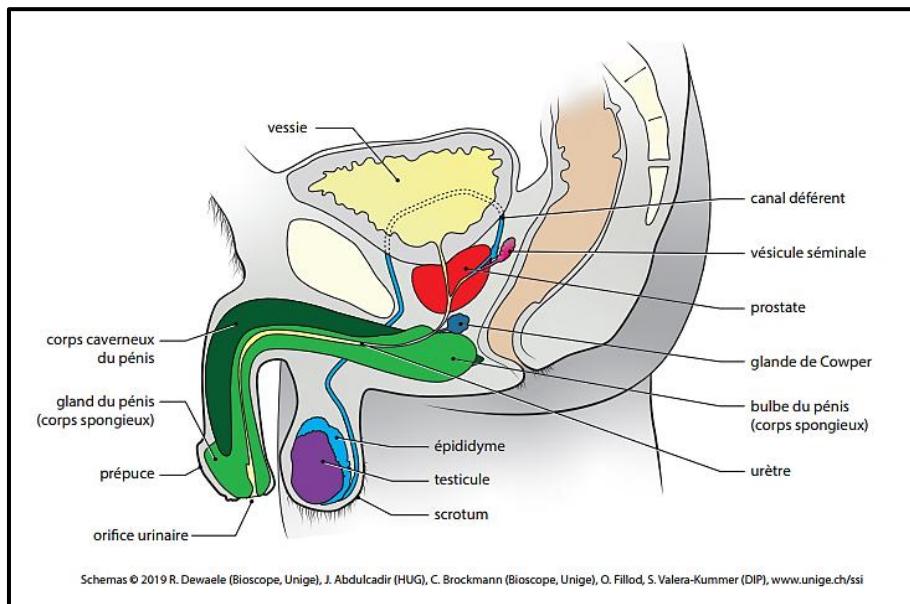


Figure 1 : Le système génital masculin, tiré de : Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), 2019 [144].

1.1. Les testicules :

Les testicules sont constitués de lobules, dans chaque lobule se trouvent des tubules séminifères, lieu de formation des spermatozoïdes. Les cellules de Leydig sont à l'intérieur des tubes séminifères. Elles ont une fonction endocrine et sécrètent de la testostérone. Cette hormone est responsable du développement des caractères sexuels secondaires masculins tels que le changement de voix, l'augmentation de la pilosité, la densité osseuse et la croissance des muscles squelettiques [145-147].

1.2. L'urètre :

C'est un tube musculaire qui achemine l'urine de la vessie à l'extérieur et sert de l'issu de sperme (spermatozoïdes) et des sécrétions glandulaires lors de l'éjaculation sans que l'urine et le sperme ne se croisent jamais.

Lors de l'éjaculation, le sphincter vésical interne s'obstrue et bloque l'entrée du sperme dans la vessie, tout comme il empêche l'urine de se déverser [145].

1.3. Le scrotum :

Les testicules sont protégés par une poche de peau connue sous le nom de scrotum, dont la fonction est de conserver une température inférieure à celle du corps humain (approximativement 3°C de moins) [145].

1.4. Le gland du pénis et le prépuce :

Le gland pénien est l'aboutissement de la verge, percé au centre par le méat urétral et enveloppé d'une peau flasque ou peau relâchée: le prépuce. Le gland est l'endroit du pénis le plus sensible [145-146].

2. Le développement embryologique du système uro-génital in-utéro :

Au cours de la première semaine de développement, correspondant à la phase de la segmentation, l'œuf fécondé entame son processus de division cellulaire qui se prolongera pendant trois jours. Au bout de quatre jours, l'embryon (morula) est composé de 16 à 32 cellules. Ces cellules sont celles qui se trouvent au centre de l'embryoblaste (embryon et ses annexes) et du trophoblaste (placenta).

Durant la première semaine, l'embryon parvient dans l'utérus et se fixe à l'endomètre : c'est la nidation [148].

C'est à partir du syncytiotrophoblaste que deux «feuilles embryonnaires» où «feuilles germinatifs» commencent à se distinguer et constituent le disque embryonnaire didermique pendant la seconde semaine. Simultanément, la cavité amniotique commence à se former. L'épiblaste représente une petite sphère qui deviendra la cavité amniotique [148].

La gastrulation survient au cours de la troisième semaine, durant laquelle le disque embryonnaire didermique se transforme en disque embryonnaire tridermique. En même temps il y a la formation de la membrane cloacale qui deviendra ensuite l'anus et les orifices uro-génitaux [148].

Les divisions cellulaires du mésoderme donnent naissance au : [148]

- Mésoderme para-axial est la source majeure de la structure du squelette axial, des muscles squelettiques et de la peau.
- Mésoderme intermédiaire est la source principale du système urinaire et une partie du système génital.

Le début de l'organogénèse est marqué durant la quatrième semaine, moment où les trois tissus distincts commencent à se différencier pour former les premières ébauches des divers organes.

C'est une phase cruciale dans la plication de l'embryon, passant du disque embryonnaire plat à l'embryon tridimensionnel [148].

2.1. L'évolution du système reproducteur masculin :

Trois étapes structurent le développement sexuel : [148]

- Le sexe génétique (XX ou XY).
- Le sexe gonadique (les gonades se transforment en testicules ou en ovaires et produisent des hormones en fonction de XY ou XX).
- Le développement du sexe somatique (les organes génitaux externes) est influencé par les hormones AMH (l'hormone anti-mullérienne) et la testostérone.

À la septième semaine post-conception, la différenciation des systèmes génitaux commence dès que la phase ambisexuée prend fin. C'est le gène SRY, situé sur le chromosome Y, qui déclenche la série d'événements conduisant à la différenciation. Si ce gène est absent ou déficient, le développement féminin s'initie spontanément. Les cellules de Leydig se mettent à synthétiser de la testostérone et les cellules de Sertoli sécrètent de l'AMH [148].

Avant la douzième semaine, les organes sexuels présentent des similitudes. À l'examen échographique, il est complexe de les distinguer. Les organes reproducteurs continuent de se former tout au long de la grossesse [148].

Au cours de la douzième semaine, les testicules se déplaceront vers leur emplacement définitif dans le scrotum. À ce stade, des irrégularités dans le système génital peuvent se produire.

Selon Bouthy et al. (2015), l'hypospadias et la cryptorchidie sont les anomalies uro-génitales les plus fréquentes chez le fœtus de sexe masculin [149].

Cette phase de développement dépend de la bonne activité hormonale maternelle. D'après Guinourdenche et al. (2001), «si la croissance post-natale est en relation avec des facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux, le développement fœtal est principalement dépendant de l'apport nutritionnel au fœtus assuré notamment par le placenta». La progestérone, les œstrogènes, l'hCG, le cortisol et l'hormone lactogène placentaire sont sécrétés par le placenta [150]

Si le développement fœtal est influencé par ces hormones, peut-il exister un lien entre un dysfonctionnement hormonal et une malformation congénitale uro-génitale ?

3. Facteurs génétiques et hormonaux impliqués dans le développement uro-génital :

Au cours du développement de l'appareil uro-génital, il existe plusieurs transformations morphologiques qui se déroulent en différentes phases. Ces transformations morphologiques sont essentiellement tributaires de divers facteurs.

Le déterminisme chromosomique est la première étape qui intervient durant la fécondation, il est commandé par le chromosome sexuel du spermatozoïde fécondant.

S'il s'agit d'un chromosome Y, l'œuf fécondé aura pour **formule chromosomique 46 XY** et la différenciation s'orientera vers la **masculinisation**.

S'il s'agit d'un chromosome X, l'œuf fécondé aura pour **formule chromosomique 46 XX** ; en l'absence de chromosome Y la différenciation se dirigera vers la **féminisation** [151].

La différenciation testiculaire est commandée par le facteur TDF (testis determining factor).

Ce facteur est codé par un gène SRY localisé sur le bras court du chromosome Y qui agit sur les cellules de la paroi des cordons sexuels et entraîne leur agencement en cordons testiculaires. D'autres gènes pourraient être impliqués comme le gène SOX 9.

Les cellules de Sertoli secrètent AMH qui stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig.

La testostérone via la Di-Hydro-Testostérone (DHT) stimule la croissance du tubercule génital ainsi que la croissance de la verge, elle entraîne aussi la masculinisation (formation de la prostate et des glandes bulbo-urétrales)

La DHT est une forme réduite de la testostérone, cette réduction nécessite la présence d'une enzyme, la 5α réductase [151-152].

4. Classification des malformations uro-génitales du fœtus masculin :

Les malformations congénitales de l'appareil génito-urinaire sont les plus courantes que celles de tous les autres appareils du fait qu'elles regroupent les malformations congénitales des reins et des voies urinaires, appelées aussi CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) et les anomalies congénitales des organes génitaux.

Les malformations rénales incluent les anomalies de nombre, de volume, de rotation, de position, de fusion ou encore kystiques.

Les malformations des voies urinaires comprennent les malformations des voies excrétrices, de la vessie et de l'urètre. Elles peuvent entraîner certaines complications notamment les infections des voies urinaires, les obstacles, la stase, la formation de calculs et l'insuffisance rénale. Selon la littérature scientifique Algérienne, le diagnostic des uropathies malformatives était auparavant établi à l'occasion de l'apparition d'une complication symptomatique [153].

Les malformations génitales peuvent affecter l'utérus, les ovaires, le vagin et la vulve chez le fœtus de sexe féminin, le scrotum, le pénis ou les testicules chez les fœtus de sexe masculin.

Les malformations de l'appareil génital masculin incluent essentiellement : la cryptorchidie uni ou bilatérale, l'hypospadias, la courbure de la verge, la transposition pénoscrotale, l'épispadias, le micropénis, le pénis bifide, les anomalies du développement du scrotum (hémangiome, hydrocèle). Ces anomalies peuvent provoquer un dysfonctionnement mictionnel ou sexuel, une diminution de la fertilité, des difficultés psychosociales ou une combinaison de tous ces problèmes [70].

5. Étiologie des malformations urogénitales chez le garçon :

L'étiologie des malformations urogénitale paraît multifactorielle ou plusieurs facteurs sont incriminés telles que des anomalies chromosomiques, un taux anormal d'hormones sexuelles durant la grossesse, un dysfonctionnement des récepteurs hormonaux des organes sexuels, ou encore des facteurs environnementaux [70].

5.1. Étiologie des malformations de l'appareil urinaire :

L'étiologie des uropathies malformatives reste peu connue, elle est certainement multifactorielle, et probablement la conséquence d'une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux [70].

Une composante héréditaire est confirmée pour certaines anomalies principalement le syndrome de la jonction pyélo-urétérale et le reflux vésico-urétéral [154].

5.2. Étiologie des malformations génitales chez le garçon :

Pour les malformations des organes génitaux externes masculins, de nombreux facteurs de risque ont été déterminés plus particulièrement le retard de croissance intra-utérin et l'hypofertilité d'origine paternelle et/ou maternelle impliquant le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation. Des facteurs de risque d'origine génétique et d'origine environnementale sont parallèlement suggérés, diverses mutations portant sur les gènes incriminés dans l'activité et le métabolisme des androgènes ont été déterminés permettant de

définir des sous-groupes de populations génétiquement prédisposées. L'exposition aux PE présents dans l'environnement est principalement évoquée. Des études ont lancé l'hypothèse de l'exposition d'un individu ayant une susceptibilité génétique aux PE qui pourrait entraîner le développement d'une ou de plusieurs malformations génitales.

Pour les malformations du système génital masculin, les facteurs génétiques sont dominants dans les formes antérieure et moyenne d'hypospadias. Dans 7% des cas, les parents proches, voire même le père et le frère, auront un hypospadias. La transmission peut être du côté maternel et paternel, mais dans seulement 30% des cas, une étiologie génétique claire est décelée [155]. Certains syndromes génétiques peuvent être associés à l'hypospadias dont les plus fréquents sont le WAGR (tumeur de Wilms, aniridie, malformation génito-urinaire, retard mental), le syndrome de Denys-Drash et le syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Une élévation de risque d'hypospadias chez les garçons nés depuis une technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) faite pour de graves anomalies du sperme de leurs pères.

Comme l'association de l'hypospadias à la cryptorchidie et au micropénis peut exister, on estime que les facteurs hormonaux notamment le déséquilibre entre les androgènes et les œstrogènes, ont des répercussions sur le développement anormal de l'urètre et du prépuce.

Une exposition perturbée à l'endogène dans la vie fœtale peut provoquer une réduction de la distance anogénitale ce qui a été observé chez les nourrissons atteints d'hypospadias.

En théorie, les altérations touchant les gènes impliqués dans le développement de l'appareil urogénital masculin peuvent induire la survenue d'un hypospadias, des mutations du gène codant pour la 5α-réductase de type 2 sont décrites dans des formes familiales d'hypospadias mais ces cas sont rares [156].

Les syndromes d'insensibilité aux androgènes, se manifestent par un phénotype féminin chez l'individu porteur de la mutation. Ils sont causés par des altérations des récepteurs androgènes. Ces syndromes sont aussi provoqués par des mutations affectant les cofacteurs de la transcription. Des altérations dans la transconformation du récepteur aux androgènes lors de la liaison à la testostérone ou à la DHT sont à l'origine de malformations génitales [7],[157]. Des changements touchant le gène responsable du récepteur de l'hormone lutéinisante (LH) peuvent entraîner une hypoplasie des cellules de Leydig, s'exprimant par un pseudohermaphrodisme masculin [158].

Les variations du développement sexuel (DSD : Disorders of Sex Development) sont plus enregistrées ou plus rencontrées chez les garçons touchés par un hypospadias postérieur. Le syndrome de dysgénèse testiculaire (TDS) a été identifié comme une cause de cryptorchidie, d'hypospadias, d'infertilité chez l'homme et de cancer testiculaire. Des auteurs ont établi un lien entre l'utilisation de progestatifs seuls ou en combinaison avec des œstrogènes (pilules contraceptives) au début de la grossesse et l'apparition d'hypospadias [159]. Cette association avec les œstroprogestatifs n'a pas été corroborée par d'autres chercheurs [160-161]. Certains travaux de recherche ont établi un lien entre l'exposition au Diéthylstilbestrol (DES : un œstrogène synthétique non-stéroïdien a été largement prescrit entre 1940 et 1970 pour éviter les fausses couches.) in utero et l'apparition de cryptorchidies, d'hypospadias, de micropénis, de kystes de l'épididyme, de séminomes et potentiellement des modifications de la spermatogénèse [162-164].

Certains auteurs ont rapporté dans leurs études la notion des facteurs de risque liés aux parents qui pourraient contribuer à la survenue d'hypospadias et de cryptorchidie. De même, on peut aussi lier l'hypospadias et la cryptorchidie avec un risque significatif à d'autres facteurs tels que la mère âgée de plus de 35 ans, la primiparité et le tabagisme durant la grossesse [165-166]. D'autres auteurs n'ont cependant pas trouvé cette association [18].

Également l'âge pubertaire, l'obésité chez la mère et le risque d'avortement sont des éléments de danger identifiés.

L'hypospadias sévère est lié à bons nombres de déterminants de risque tels que l'oligohydramnios, l'hypertension maternelle, l'accouchement prématuré et le jumelage monozygote. Ainsi une exposition inadaptée à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) a été prétendue comme une cause de l'hypospadias. Cependant, aucun lien de causalité n'a encore été établi. Il semble que la naissance antérieure d'un enfant mort-né soit un facteur de risque uniquement pour l'hypospadias (OR 2,02 ; IC 95% 1,26-3,25) [18]. Concernant la lignée paternelle, différents déterminants de risque pour l'hypospadias ont été identifiés, comme les anomalies scrotales et testiculaires, de même qu'une mobilité diminuée et des modifications morphologiques des spermatozoïdes [29].

D'autres déterminants de risque sont relatés dans la littérature médicale, notamment un risque multiplié par cinq d'hypospadias chez les nourrissons issus d'une fécondation in vitro (FIV) [167]. L'hypothèse émise pour expliquer ce phénomène est la prise de la progestérone par la femme pour maintenir la grossesse. La progestérone est une excellente substance pour la 5α-

réductase, elle agit comme un inhibiteur compétitif dans la conversion de la testostérone en DHT, indispensable au développement normal de l'urètre. Malgré la confirmation de cette hypothèse par la plupart des études expérimentales sur les animaux, une grande partie des recherches épidémiologiques n'a pas réussi à établir un lien entre l'exposition à la progestérone durant le premier trimestre de grossesse et l'apparition de l'hypospadias [168].

Le risque élevé d'hypospadias observé suite à une fécondation *in vitro* pourrait être lié à des troubles endocriniens latents. Ces derniers peuvent être le point de départ de l'hypofertilité maternelle et/ou paternelle [167].

Une recherche a établi que la fertilité est corrélée négativement avec l'hypospadias, renforçant ainsi cette hypothèse [169].

Les garçons dont les mères sont épileptiques, le risque d'hypospadias est élevé. L'exposition pendant la gestation aux médicaments antiépileptiques, notamment le valproate de sodium et la carbamazépine, est liée à un risque considérable d'hypospadias.

Des traitements comme la codéine ou certains antidiouleurs ont parfois été liés au danger d'hypospadias, cependant, ces liens n'ont pas été démontrés [163], [170].

Une contamination virale en particulier l'infection grippale durant les trois premiers mois de la grossesse pourrait présenter un facteur de risque [170].

VI- L'HYPOSPADIAS :

1. Définition :

L'hypospadias est défini comme une anomalie congénitale chez les garçons où l'ouverture de l'urètre ne se trouve pas à l'extrémité du pénis, mais ailleurs le long du canal urinaire au niveau de la verge [171].

Il s'agit d'une insuffisance de développement des tissus constituant la face ventrale du pénis entraînant trois défauts anatomiques de gravité variable : une position atypique du méat urétral, une coudure ventrale du pénis et une répartition anormale du prépuce [64].

2. Classification :

Selon la classification de Duckett (1996) [172] on distingue :

- L'hypospadiasbalanique : l'ouverture du méat se trouve à la base du gland.
- L'hypospadiasbalano-préputiale : l'ouverture du méat est localisée au niveau du sillon balano-préputial.
- L'hypospadiaspénien antérieur : l'ouverture du méat est positionnée au niveau du tiers (1/3) distal de la verge.
- L'hypospadiaspénien moyen : l'ouverture du méat est située au tiers (1/3) moyen de la verge.
- L'hypospadiaspénien postérieur : l'ouverture du méat se trouve au tiers (1/3) proximal de la verge.
- L'hypospadiaspéno-scrotal : l'ouverture du méat est située au niveau du scrotum.
- L'hypospadiaspérinéal : l'ouverture du méat se trouve dans la région du périnée.

3. Épidémiologie et impact socio-économique de l'hypospadias :

3.1. La prévalence de l'hypospadias :

La prévalence moyenne de l'hypospadias est estimée en Amérique du Nord à 34,2/10000 (6-129,8), en Amérique du Sud à 5,2/10000 (2,8-110), en Asie entre 0,6-69/10000, en Australie entre 17,1-34,8/10000, en Europe à 19,9/10000 (1-464) et en Afrique à 5,9/10000 (1,9-110). Il est essentiel de noter qu'il y a de grandes variations géographiques, régionales et ethniques, ainsi qu'une hétérogénéité des recherches diffusées. Plusieurs études ont montré une prévalence croissante ; par contre, il y avait beaucoup de données discordantes sur la prévalence des hypospadias [68].

3.2. Conséquences de l'hypospadias :

Les conséquences de l'hypospadias non opérés sont multiples :

3.2.1. Conséquences urinaires :

La combinaison de l'ectopie du méat, la courbure du pénis et l'urètre plus court, est à l'origine chez les garçons porteurs de la forme postérieure de l'hypospadias d'une miction qui ressemble à celle de la fille en position assise. En revanche pour ceux de type antérieur, le jet urinaire peut provoquer des éclaboussures sur le pantalon. Il n'existe pas d'incontinence urinaire [173].

3.2.2. Conséquences sur la sexualité :

L'hypospadias n'a aucun retentissement sur la libido, l'érection ou l'éjaculation. En revanche, dans sa forme postérieure l'intromission vaginale peut s'avérer compliquée, voire impossible en raison de la sévérité de la coudure et/ou de l'existence d'un micro pénis.

3.2.3. Conséquences sur la fertilité :

Toute altération susceptible d'affecter la spermatogenèse, quelle que soit son origine est seule responsable de stérilité [174-175].

3.2.4. Conséquences psychologiques :

Il est reconnu que toutes modifications du schéma corporel notamment le sexe est mal perçue par l'individu en sachant que l'identité sexuelle est prise en conscience vers l'âge de 03 ans chez l'enfant [176].

Dans le cas de l'hypospadias antérieur, les répercussions fonctionnelles sont relativement négligeables (à l'exception du jet urinaire) et l'activité sexuelle peut être réalisée sans difficulté [177]. Ainsi, la chirurgie n'a qu'une valeur esthétique, bien que l'objectif principal devrait demeurer la correction fonctionnelle du jet urinaire [6].

3.2.5. Conséquences de la prise en charge chirurgicale :

L'objectif de l'intervention chirurgicale pour l'hypospadias est d'assurer un jet urinaire correct sans déflexion avec un méat urétral situé, si possible, au sommet du gland, une verge droite en érection et un aspect esthétique du pénis habituel. Aujourd'hui, cette correction est généralement effectuée entre 6 et 18 mois, mais elle peut être pratiquée à tout âge [178-179].

Les principales complications de la chirurgie de l'hypospadias sont des sutures irrégulières et/ou un excès de peau à la face ventrale de la verge, les fistules urétrales sont aussi courantes

généralement de localisation coronale et latéralisée, il est impératif qu'une recherche de sténose de l'urètre distal soit effectuée systématiquement devant ces fistules, les coudures pénienes persistantes ou récurrente.

Les autres complications peuvent provenir soit de la technique elle-même, soit de la nature du tissu utilisé pour la réparation, soit d'une infection locale du pénis surajoutée ou d'une mauvaise vascularisation des tissus utilisés pour la reconstruction urétrale [180].

Le choix de la méthode de réparation de l'hypospadias représente toujours un défi pour le chirurgien, un sujet auquel de nombreux auteurs algériens consacrent leurs travaux [181-183].

4. Interaction des facteurs génétiques et environnementaux :

L'hypospadias est caractérisé par un défaut de développement de la face ventrale du pénis associé à une ouverture ectopique du méat urétral.

Toutefois, quatre facteurs majeurs jouent un rôle dans le développement de l'organe génital masculin et peuvent être à l'origine de cette malformation [184-185] :

1. Le cadre génétique et hormonal de l'enfant, qui comprend principalement les gènes liés au développement phallique, la production des stéroïdes gonadiques (principalement la testostérone et sa forme 5 α réduite, la DHT) et la réactivité à ces hormones. Le tubercule génital se développe ainsi sous l'influence des androgènes et toute altération de la production d'androgènes ou de leurs récepteurs peut entraîner un pénis hypospadique.
2. Le placenta, qui orchestre le climat hormonal, notamment pendant la première partie de la gestation.
3. La mère, avec sa propre production hormonale et ses éventuels troubles.
4. L'environnement de la mère et de l'enfant, qui peut également interférer avec cet équilibre délicat [186-187].

Au cours des 30 dernières années, la santé reproductive masculine a été altérée, avec une détérioration du nombre de spermatozoïdes et une augmentation des cas de testicules non descendus, de cancers testiculaires et d'hypospadias [188]. Ce phénomène a suscité des inquiétudes concernant les substances chimiques présentes dans l'environnement, telles que celles issues du développement industriel et agricole [189-190].

Les polluants environnementaux présentent plusieurs actions génomiques et non génomiques. Ils se lient aux récepteurs nucléaires tels que les récepteurs aux œstrogènes α et β (ER α /ER β), induisant une activation (ou une répression) de la transcription de l'expression génique

spécifique [191-192]. Les actions non génomiques sont médiées par un récepteur membranaire aux œstrogènes ou aux androgènes. Les xénœstrogènes possèdent les deux fonctions. Ils ont des actions œstrogéniques et antiandrogéniques et entrent en compétition avec les androgènes naturels [193]. Ils induisent également des métabolites œstrogéniques plus puissants. Outre ces actions médiées par les récepteurs, les PE peuvent affecter la synthèse, le métabolisme, l'excrétion et la liaison des hormones endogènes et ils ont la capacité d'inhiber la transcription des gènes androgéno-dépendant [194-195]. Enfin, une action épigénétique a été démontrée [196].

Un point important concernant l'action des toxiques environnementaux dans l'induction de l'hypospadias réside dans les effets cumulatifs d'expositions multiples à faibles doses. Les effets cumulatifs de l'administration *in utero* de mélanges d'« antiandrogènes » sur le développement reproducteur du rat mâle ont déjà été démontrés [197].

5. Impact de la profession des parents sur la survenue de l'hypospadias :

L'hypospadias, une malformation congénitale d'origine multifactorielle, qui peut être influencée par l'environnement de travail des parents, notamment l'exposition à certains produits chimiques. Des études suggèrent un lien entre l'exposition professionnelle des parents à des pesticides ou à d'autres produits chimiques potentiellement perturbateurs endocriniens et un risque accru d'hypospadias chez les enfants [35],[24],[198].

Selon les données de Sastre en 2019 ; les métiers les plus exposés professionnellement aux PE, impliqués dans la survenue d'hypospadias sont les coiffeuses pour la mère, les métiers de l'industrie pour le père, et les métiers agricoles pour les deux [24].

Kalfa et al. ont poussé encore plus loin leurs travaux de recherche, en effet, ils ont établi une liste décroissante des professions présentant les risques les plus importants d'hypospadias et de cryptorchidie [34]. Cette liste comprend dans l'ordre : femme de ménage, coiffeuse, esthéticienne et laborantine [144].

Sur les études s'intéressant à l'exposition aux pesticides, une étude a révélé un risque accru mais non significatif entre pesticides et survenue d'hypospadias [199].

L'INSERM mentionne en particulier deux recherches menées sur l'impact d'une exposition aux pesticides sur l'apparition d'hypospadias. La première, une méta-analyse effectuée dans un contexte professionnel, indique un risque supplémentaire notable de 36%. La seconde recherche vient compléter ces déclarations en s'attachant à la population générale. En

concluantque l'exposition aux pesticides durant la grossesse est associée à un risque significatif d'hypospadias [70].

La survenue d'hypospadias augmentait lorsque les mères étaient probablement ou possiblement exposées à un ou plusieurs PE [56]

Les expositions professionnelles paternelles aux composés organiques polychlorés et biphenoliques (solvants) seraient également des facteurs de risque possibles d'hypospadias [55]. Un lien significatif est apparu entre la quantification de l'acide phénylglyoxylique (métabolite du styrène et de l'éthylbenzène) dans le méconium et un risque plus élevé d'hypospadias [200].

L'exposition professionnelle de la mère aux fixatifs capillaires (laques pour cheveux), dont certains peuvent contenir des phtalates est associée à un risque accru d'hypospadias [52], notant que les phtalates sont employés comme fixateurs et pour la stabilisation des parfums. On les retrouve dans les vernis pour les ongles, les shampoings, les sprays coiffants, les parfums et produits parfumés. Ils possèdent une action anti-androgénique et légèrement œstrogénique [201]. L'exposition maternelle aux solvants en particulier les dérivés des éthers glycols (MAA) est associée significativement à la survenue d'hypospadias avec unOR 3,9 et IC à 95% (1,4-12,2) [50].

L'exposition paternelle aux métaux lourds augmenterait le risque d'hypospadias [56], de même l'exposition maternelle [55].

Une étude a révélé une association significative concernant l'existence d'un hypospadias chez les enfants des mécaniciens de l'automobile [202].

6. Exposition environnementale et risque d'hypospadias :

Les PE sont omniprésents dans l'environnement (dans l'eau, l'air, les sols, l'alimentation... ect) et constituent un risque majeur pour la santé des individus en particulier pour la femme enceinte et son fœtus [124]. Certaines de ces substances telles que : les pesticides, les plastiques, certains produits de consommation peuvent perturber le développement hormonal du fœtus, augmentant le risque d'hypospadias. Une étude épidémiologique a mis en évidence un risque augmenté d'hypospade est associé aux usages domestiques de produits pesticides [42].

Une proximité avec des sources de pollution (incinérateurs, décharges, usines chimiques) pourrait également augmenter le risque d'hypospadias, particulièrement dans les zones

d'agriculture intensive [34], [203].L'utilisation de certains produits cosmétiques comme la laque et/ou le shampoing colorant semble être un facteur de risque d'hypospadias chez l'enfant [35].

VII-PREVENTION :

1. Prévention générale des malformations congénitales :

Les malformations congénitales peuvent causer des handicaps durables, avec des conséquences significatives pour les individus touchés, leur famille, les systèmes de santé et la société dans son ensemble [73].

L'éventail d'étiologies des malformations congénitales nécessite l'utilisation d'une variété d'approches préventive [204] :

- Supplémenter toutes les femmes en âge de procréer en vitamines et minéraux, notamment l'acide folique,
- Assurer les soins durant la période pré conceptionnelle et les premiers moments de la grossesse pour garantir une bonne santé physique et mentale optimale pour la maman, le papa et l'enfant,
- Dépister et traiter les infections à transmission verticale (comme la syphilis),
- Surveiller l'exposition des femmes enceintes à des médicaments ou à des radiations ionisantes, en pesant les bénéfices et les dangers pour la santé,
- Éviter pour les femmes enceintes les substances nocives, telles que l'alcool, le tabac, les drogues illicites, les métaux lourds, les pesticides et les 'autres agents tératogènes identifiés,
- Accompagner les femmes enceintes diabétiques, en période préconceptionnelle et tout au long de la grossesse, à travers des conseils (gestion du surpoids, suivi nutritionnel....) et, si nécessaire, l'administration d'insuline,
- Mise en œuvre d'une campagne de vaccination contre le virus de la rubéole destinée aux enfants et aux femmes qui n'ont pas reçu de vaccin et qui n'ont jamais eu de rubéole dans leur enfance,
- Donner la priorité à l'éducation sanitaire des femmes enceintes et des jeunes femmes susceptibles de devenir mères et à la gestion des grossesses dans le domaine de la santé publique,
- Effectuer systématiquement le diagnostic prénatal des malformations congénitales pour assurer une prise en charge optimale des nouveau-nés dès leur naissance (mesurer des métabolites dans le sérum maternel, examen échographique ultrasonore.....),

- Former les professionnels de la santé (médecin, sages-femmes, infirmiers) impliqués dans la prévention des malformations congénitales, sur les facteurs de risque professionnelles et extraprofessionnelles de ces affections,
- Déetecter précocelement le risque familial de pathologie héréditaire et dépister le porteur afin d'offrir aux couples la possibilité de restreindre le nombre d'enfants en cas de risque identifié.
- Élaborer le registre national des malformations congénitales pour envisager une stratégie à l'échelle nationale et/ou régionale de diagnostic anténatal, de conseil génétique et de prévention de ces malformations [204], [73].
- Enrichir la réglementation en vigueur par de nouvelles dispositions en rapport avec :
 - L'interdiction d'exposer les femmes enceintes aux produits incriminés dans la genèse de ces malformations, notamment durant la période périconceptionnelle,
 - L'application rigoureuse des directives sur la protection de la maternité au travail (interdiction d'exposition à certains agents, droit au retrait préventif),
 - La reconnaissance en maladie professionnelle : les malformations congénitales liées à des expositions professionnelles parentales lorsque les preuves scientifiques sont suffisantes.

2. Prévention de l'hypospadias :

2.1. Dépistage clinique de l'hypospadias :

Le dépister précoce de l'hypospadias peut se faire à l'aide d'une échographie morphologique du 2^{ème} trimestre qui permet de réaliser une analyse morphologique plus détaillée, ainsi que de détecter les retards de croissance intra-utérins. Toutefois, chaque évaluation doit se concentrer sur la recherche de malformations du fœtus à travers une analyse morphologique en particulier une anomalie de position du méat urétral ou une courbure pénienne [73]. Lors de l'examen clinique néonatal systématique, l'examen des organes génitaux externes doit être fait systématiquement en salle d'accouchement permettant ainsi la détection de cette pathologie précocelement [205].

2.2. Prévention de l'hypospadias lié à l'exposition professionnelle des parents :

En rapport avec l'étiologie professionnelle, et en se référant aux données de la littérature, il ressort que les PE constituent le principal facteur de risque professionnel associé à cette malformation, à cet effet, notre démarche de prévention va se basée surtout sur la lutte contre ce facteur.

Depuis 2023, la santé environnementale fait partie intégrante des cursus de formation paramédicale et médicale. Cela permet aux professionnels de la petite enfance de mieux appréhender les répercussions des PE sur la santé et d'adopter des démarches préventives [206].

L'exposition professionnelle aux PE peut être évitée en appliquant la démarche de prévention du risque chimique [207].

2.2.1. Évaluation des risques sur le lieu de travail :

- Identifier systématiquement les postes exposant aux PE (phtalates, pesticides organochlorés/organophosphorés, dioxines...) en analysant les dangers et les conditions d'exposition,
- Évaluer les niveaux d'exposition (mesures atmosphériques, biométrie si possible),
- Hiérarchiser les risques en fonction des niveaux et des populations vulnérables, notamment les travailleurs souhaitant fonder une famille,
- Éliminer les PE ou les substituer par des substances présentant un risque réduit,
- Si ce n'est pas possible, il est nécessaire de limiter l'exposition des employés en instaurant des mesures de protection collectives et individuelles,
- Appliquer strictement les mesures de protection collectives (ventilation, confinement) et individuelles (EPI) pour les femmes enceintes [208-210].
- Minimiser l'exposition aux pesticides pendant la grossesse en évitant les zones agricoles récemment traitées où des pesticides sont pulvérisés [206].
- Former et informer les employés, particulièrement ceux en âge de procréer, sur :
 - Les risques potentiels pour la reproduction (incluant les malformations congénitales comme l'hypospadias) liés aux produits manipulés,
 - Les bonnes pratiques d'hygiène et de sécurité : utilisation correcte des EPI (gants, lunettes, combinaisons, masques adaptés), procédures de manipulation sécurisée, interdiction de manger/boire/fumer en zone de travail.
 - L'importance de déclarer une grossesse (pour les femmes) ou un projet de conception (pour les deux parents) au service de santé au travail [208-209].

2.2.2. Surveillance médicale des travailleurs exposés aux PE :

- Les employés qui sont exposés à des PE classés comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques (CMR) pour la reproduction (catégorie 1A ou 1B), bénéficient d'une surveillance individuelle renforcée. Lors de l'interrogatoire, il est essentiel d'assurer la traçabilité des expositions des deux parents, en tenant compte des différents effets, potentiellement transgénérationnels des PE. De plus, les expositions professionnelles aux PE sont consignées dans le dossier médical du travailleur [211].
- Au cours des visites médicales, il est de la responsabilité du médecin du travail d'informer les employées enceintes des dangers professionnels pouvant avoir un impact négatif sur leur grossesse. De plus, l'employée a la possibilité de demander une consultation avec le médecin du travail dans le contexte d'une grossesse planifiée ou d'un début de grossesse. Il pourra notamment vérifier si le poste est compatible avec la grossesse. Si la salariée a signalé sa grossesse à l'employeur et après une discussion avec ce dernier, le médecin du travail pourrait suggérer des ajustements individuels à son poste de travail ou des modifications dans son emploi du temps. Si sa condition médicale le nécessite, la salariée enceinte peut également solliciter un transfert temporaire vers un autre poste, sous certaines conditions [212].
- La surveillance biologique de l'exposition est possible pour certains perturbateurs endocriniens pour lesquels existe un Indicateur Biologique d'Exposition. C'est le cas par exemple du bisphénol A et de certains phtalates [211].
- Il serait nécessaire que le médecin du travail collabore avec le médecin gynécologue de la femme enceinte exposée aux PE dans le but de :
 - Dégager les facteurs de risques et d'anticiper les complications fœtales, maternelles et obstétricales possibles [118].
 - Encourager les couples exposés professionnellement aux PE à discuter de leur projet parental pour permettre une planification familiale qui tienne compte des périodes d'exposition et de la possibilité de réduire les risques.

ÉTUDE PRATIQUE

INTRODUCTION :

L'hypospadias, une malformation congénitale courante du pénis chez les garçons, se caractérise par une ouverture de l'urètre située sur la face inférieure du pénis, plutôt qu'à son extrémité.

Bien que les causes exactes de l'hypospadias ne soient pas entièrement élucidées, des études suggèrent un rôle important des facteurs environnementaux, notamment l'exposition aux perturbateurs endocriniens, aux rayonnements ionisants et aux autres produits toxiques.

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques qui interfèrent avec le système hormonal de l'organisme, pouvant avoir des effets néfastes sur la reproduction, le développement et la santé.

L'exposition à ces substances, que ce soit par la mère ou le père, peut avoir des conséquences sur la santé de la descendance, notamment en augmentant le risque de malformations congénitales telles que l'hypospadias.

Cette étude se concentre sur l'exposition parentale professionnelle et son association potentielle avec le risque d'hypospadias.

I- OBJECTIFS :

1-Objectif principal :

Examiner l'association entre l'exposition professionnelle des parents aux PE et le risque de survenue d'hypospadias chez les enfants de sexe masculin.

2-Objectifs secondaires :

- ✓ Estimer la prévalence locale de l'hypospadias au niveau de la commune de Sétif,
- ✓ Identifier les types d'expositions professionnelles les plus fréquemment associés au risque d'hypospadias,
- ✓ Élaborer des recommandations préventives visant à réduire les expositions professionnelles à risque pour la santé reproductive.

II-MATERIELS ET METHODE :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique analytique multicentrique de type cas-témoins à recrutement prospectif des cas et des témoins, réalisée durant les années 2023 et 2024.

Le recueil des informations est effectué à l'aide d'un questionnaire préétabli issu de la recherche bibliographique.

2. Population d'étude :

- Cas :

Ils sont représentés par les parents des enfants hypospades de moins de 16 ans. Ces enfants ont été opérés au niveau des services de chirurgie pédiatrique du CHU de Sétif, en étroite collaboration avec le service de chirurgie infantile de l'EHS Mère et Enfants El Eulma du Pr Touabti S.L. et la participation de certains cas référés par les structures de santé périphériques (Aïn Oulmène, Aïn El Kebira, Ain azel, la clinique privée El Hidhab de Sétif) durant les années 2023 et 2024.

- Témoins :

Ils sont représentés par les parents des enfants non hypospades âgés de moins de 16 ans. Ces enfants sont recrutés au niveau :

- de l'unité mère-enfant El Bez du CHU de Sétif.
- des polycliniques de l'EPSP de Sétif (polycliniques Hachemi et El Hidhab).

3. Calcul de l'échantillon ou bien de l'effectif minimal requis :

Pour calculer l'effectif minimal ou bien la taille de l'échantillon dans les études cas témoins, il existe des formules qu'on retrouve sur les différents documents de biostatistique, il en existe, et des logiciels pour le faire.

Pour le calcul dans le cas de notre travail, on a utilisé la formule suivante basée sur les proportions.

Voici le raisonnement suivi :

Pour calculer la taille de l'échantillon pour **les études cas-témoins**, nous avons besoin des éléments suivants :

- ✓ La valeur de l'alpha
- ✓ La valeur de la valeur bêta
- ✓ Proportion de témoins exposés (p_0)
- ✓ Proportion de cas avec exposition (p_1)
- ✓ Rapport cas/témoins

Concernant la taille minimale de l'effectif de l'étude, la formule de calcul est la suivante :

$$n (\text{each group}) = \frac{(p_0 q_0 + p_1 q_1)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

Conventionnellement, alpha (bilatéral) = 0,05 (ou 5 %) et bêta = 0,20 (ou 20 %).

$$Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$$

$$Z_{(1-\beta)} = 0,84$$

La situation la plus simple est celle où le rapport entre les cas et les témoins est de 1:1. C'est le cas de notre travail. Autant de cas que de témoins.

Si l'on se réfère à l'étude de **Nicolas Kalfa (2015)** intitulée "*Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect*" [34], et en considérant ses résultats comme références théoriques pour le calcul de la proportion de témoins exposés ($p_0 = 15/302=0,05$) et la proportion de cas avec exposition ($p_1 = 48/300=0,16$) et le rapport cas/témoins = 1 :

Table 1 – Fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during pregnancy			
Exposure	Group. n (%)		Odds ratio (95% CI)
	Hypospadias (n = 300)	Control (n = 302)	
Paints/solvents			
Exposure	48 (16.00)	15 (4.97)	3.63 (1.94-7.17)
No exposure	252 (84.00)	287 (95.03)	

Les résultats obtenus de l'effectif minimal requis pour chaque groupe est de 84 cas et 84 témoins.

Dans notre étude, la taille des échantillons s'avère donc largement supérieure à ce seuil minimal, (205 cas et 200 témoins).

4. Critères d'inclusion :

Pour les cas, ont été retenus dans notre étude les parents d'enfants atteints d'hypospadias (un ou plusieurs), dont au moins l'un des deux exerçait une profession avant la naissance de ces enfants.

Pour les témoins, ce sont les parents d'enfants non hypospades (un ou plusieurs), dont au moins l'un des deux exerçait une profession avant la naissance de ces enfants.

5. Critères de non inclusion :

N'étaient pas inclus dans notre étude les parents :

- dont l'un des deux était décédé,
- atteints d'une pathologie psychiatrique grave ou présentant un retard mental connu,
- ayant une ancienneté professionnelle inférieure à un (1) an.

6. Matériels :

Les données concernant les enfants inclus dans l'étude ont été extraites de leur dossier médical, au sein des services hospitaliers respectifs. Les informations relatives aux parents ont été obtenues suite à un entretien direct mené à l'aide d'un questionnaire prédéfini (**annexe 2**).

Ce questionnaire comporte cinq chapitres :

- **Identification du malade :** Nom-Prénom, nombre de frères, ordre dans la fratrie, année, mois et poids de naissance.
- **Identification des parents :** âge, niveau scolaire, ATCD médicaux, chirurgicaux, personnels et familiaux, habitudes toxiques, prise médicamenteuse, malnutrition à l'enfance et l'exposition antérieure à certains facteurs de risque d'hypospadias.
- **La vie conjugale :** âge de mariage, nombre d'enfants, notion de consanguinité, niveau socio-économique de la petite famille.
- **Grossesse concernée et accouchement :** suivi médical de la grossesse, retard de croissance intra-utérin, régime alimentaire, prise médicamenteuse pendant la grossesse, exposition à certains facteurs de risque d'hypospadias pendant la grossesse et type d'accouchement.
- **Antécédents professionnels des parents :** secteur professionnel, postes de travail occupés, degré d'exposition aux facteurs de risque, la présence d'une protection collective et individuelle en milieu professionnel.

À la recherche d'une éventuelle liaison entre l'hypospadias et l'exposition professionnelle des parents, nous nous intéressons aux professions exercées durant la période péri-conceptionnelle jusqu'au 2^{ème} trimestre de la grossesse.

7. Recueil des données :

Le recueil des données a été assuré par un seul enquêteur (la doctorante) selon la méthode suivante :

- Selectionner les dossiers des cas au niveau des services de chirurgie infantile déjà cités,
- Recueillir les informations socio-démographiques et cliniques concernant des cas à partir de leurs dossiers médicaux.
- Prise de contact téléphonique avec les parents concernés afin de leur proposer un rendez-vous au service de chirurgie pédiatrique, à raison d'environ dix participants par séance.
- Lors de leur venue au service, et après avoir obtenu leur consentement éclairé à participer à l'étude, un tri a été effectué parmi les parents selon les critères d'inclusion et d'exclusion préalablement définis.
- Les parents répondant aux critères ont ensuite été interrogés en face-à-face, à l'aide d'un questionnaire structuré. Chaque membre du couple parental a répondu aux items correspondant à sa propre exposition.
- Une fois la collecte terminée auprès des cas, la même méthodologie a été appliquée pour recueillir les informations relatives aux témoins.

8. Définition des variables :

8.1. Hypospadias :

Concernant la nomenclature des pathologies diagnostiquées, on a pris en considération celle adoptée par l'OMS. La définition de l'hypospadias adoptée pour notre étude est la suivante : *«Il s'agit d'une anomalie congénitale chez les garçons où l'ouverture de l'urètre ne se trouve pas à l'extrémité du pénis, mais ailleurs le long du canal urinaire au niveau de la verge»* [171]. Le diagnostic est essentiellement clinique.

8.2. Indice de Masse Corporelle : (IMC)

L'IMC se calcule à l'aide de la formule suivante : poids (kg) / [taille (m) x taille (m)].puis classé selon les données de l'OMS en 4 classes (maigreur < 18,5, normal entre 18,5-24,99, surpoids entre 25 et 29.99, obésité ≥ 30) [213].

8.3. La puberté précoce et retard pubertaire :

Le premier indicateur de la puberté chez la fille est le développement des seins (8-13ans). Ce phénomène s'accompagne d'une accélération de la croissance et d'une maturation osseuse avancée, l'apparition des poils pubiens puis axillaires et la survenue des menstruations en moyenne deux ans après le début de la croissance mammaire (10-16 ans) [214].

Dans notre étude l'apparition d'une menstruation avant l'âge de 10ans est considérée comme une puberté précoce et après l'âge de 16 ans est considérée comme un retard pubertaire.

8.4. Infertilité :

Depuis de nombreuses années, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère l'infertilité comme une maladie à part entière, dans le contexte du concept de santé reproductive qui accorde à chaque individu le droit à la procréation.

L'infertilité est une altération du système reproducteur masculin ou féminin caractérisée par l'incapacité de concevoir après 12 mois ou plus de relations sexuelles non protégées effectuées régulièrement. Elle peut être due à l'homme, à la femme ou à des facteurs indéterminés [215].

8.5. HTA gravidique :

L'hypertension artérielle (H.T.A.) gravidique est une forme d'H.T.A. qui se manifeste pendant la grossesse. Il s'agit d'une maladie poly-viscérale. Elle est comparable à l'H.T.A. non gravidique, en ce sens qu'elle implique une pression artérielle systolique (P.A.S.) supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mmHg) et/ou une pression artérielle diastolique (P.A.D.) supérieure ou égale à 90 mmHg, suite à deux prises consécutives séparées par une durée de quatre heures, pendant un état de repos soit en décubitus latéral gauche, soit en position assise[216].

8.6. Pré-éclampsie :

C'est une hypertension artérielle gravidique, accompagnée d'une protéinurie positive. C'est une maladie spécifique à la grossesse. On considère une protéinurie comme positive lorsqu'elle dépasse 1g/L à la bandelette urinaire, ou 0,3g sur les urines de vingt-quatre heures [216].

8.7. Diabète gestationnel :

Selon l'OMS, le diabète gestationnel (DG) est défini comme un trouble de la tolérance aux glucides qui entraîne une hyperglycémie de diverses gravités, débutant ou identifié pour la première fois pendant la grossesse [217].

8.8 Mariage précoce :

L'Office National des Statistiques (ONS) d'Algérie, bien qu'il ne propose pas une définition juridique unique et figée du mariage précoce dans ses publications, se réfère généralement à la définition adoptée par l'UNICEF.

Selon la définition retenue par l'UNICEF On entend par mariage précoce toute forme d'union entre un homme et une femme, dont l'un ou les deux sont âgés de moins de 18 ans au moment de la célébration du mariage [218].

8.9. Mariage tardif :

En Algérie, l'âge du mariage, notamment chez les femmes, est de plus en plus tardif, selon le rapport des résultats du recensement général de la population et de l'habitat de 2008 publié par l'Office national des statistiques (ONS). L'âge moyen au premier mariage était de 29 ans pour la femme et celui de l'homme était de 33 ans [219].

Dans notre étude le mariage tardif est considéré par rapport à l'âge du premier mariage de la femme qui était de 30 ans.

8.10. Le degré d'exposition professionnelle :

Le degré d'exposition professionnelle fait référence à la quantité et à la durée de l'exposition d'un travailleur à un risque (par exemple chimique) dans son environnement de travail. Dans notre étude le degré d'exposition professionnelle est évalué de manière subjective.

8.11. Protection collective :

La protection collective, dans le contexte de la sécurité au travail, désigne l'ensemble des moyens et mesures visant à protéger tous les travailleurs présents sur un lieu de travail contre un ou plusieurs risques professionnels.

Les mesures de protection collective sont mises en place lorsque les actions de prévention visant à supprimer ou réduire le risque s'avèrent insuffisantes. L'objectif de la protection collective est de réduire ou d'éliminer l'exposition au risque pour les employés, en diminuant la chance de contact avec le danger [220].

9. Traitement des données : [221-222]

La saisie des données et l'exploitation statistique ont été réalisées sur le logiciel SPSS version 23. La comparaison de deux pourcentages était faite en utilisant le test du Chi² de Pearson. Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à cinq, c'est la formule du Chi² corrigé de Yates qui a été utilisée. La comparaison de deux moyennes a été faite en utilisant le test t de Student.

- ✓ L'association bivariée a été étudiée pour tester la relation entre l'hypospadias et les facteurs de risque. L'odds-ratio (OR) était calculé pour un intervalle de confiance = 95%.
- ✓ La fraction étiologique du risque ou bien la fraction de prévention que ce soit pour les exposés ou bien l'estimation dans la population ont été calculée à l'aide du logiciel libre et gratuit de statistiques épidémiologiques OpenEpi Version 3.01 actualisée 2013/04/06. C'est une Open Source pour les Statistiques Épidémiologiques pour la Santé Publique.
- ✓ La fraction étiologique et la fraction prévenue :
 - La fraction étiologique mesure la proportion de maladies qui sont attribuables à un facteur de risque spécifique parmi les personnes exposées.
 - La fraction prévenue dans la population (ou fraction attribuable à la population) quant à elle, mesure la proportion de cas de maladie qui pourraient être évités dans l'ensemble de la population grâce à une mesure de prévention ou en l'absence d'un facteur de risque.
- ✓ L'analyse multivariée était réalisée par le test de régression logistique. Les variables qualitatives sont binaires et étaient codés (oui = 1, non = 0). Les variables quantitatives étaient utilisées telles quelles ou transformées en variables qualitatives. L'analyse multivariée était utilisée afin de rechercher les facteurs associés à l'hypospadias et éliminer les facteurs de confusions. La variable dépendante est l'hypospadias, les variables indépendantes sont les facteurs de risque professionnels et non professionnels qui, étaient significativement liés à l'hypospadias en analyse bivariée.

10. Informations des sujets et consentement éclairé :

Nous avons expliqué la thématique et la finalité de l'étude pour chaque participant éligible, puis, un consentement éclairé a été demandé.

11. Conflit d'intérêt : Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

RÉSULTATS

III- RESULTATS :

1. Estimation de la prévalence de l'hypospadias en consultation de chirurgie pédiatrique du CHU de Sétif durant l'année 2023 :

La prévalence est estimée à partir du nombre d'enfants hypospades de la commune de Sétif consultant au niveau du service de chirurgie pédiatrique du CHU de Sétif durant l'année 2023, sur le nombre de nouveau-nés garçons de la commune de Sétif.

Le nombre d'enfants d'hypospades de la commune de Sétif consultants au niveau du service de chirurgie pédiatrique du CHU de Sétif est de 47 cas. L'effectif des nouveau-nés garçons résidants dans la commune de Sétif est de 4 799 selon le registre de la captation des naissances et de la vaccination de la commune de Sétif sous l'égide du service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'EPSP de Sétif.

1.1. Prévalence locale de l'hypospadias au niveau du service de chirurgie infantile du CHU de Sétif durant l'année 2023 :

La prévalence de l'hypospadias au niveau de service de chirurgie infantile de CHU de Sétif a été estimée à partir du nombre des garçons hypospades de la commune de Sétif consultants au niveau du service de chirurgie infantile de CHU de Sétif durant l'année 2023 sur le nombre de nouveau-nés garçons de la commune de Sétif.

Le nombre d'enfants d'hypospades de la commune de Sétif consultants au niveau de service de chirurgie infantile de CHU de Sétif est de 47 cas. Le nombre de nouveau-nés garçons de la commune de Sétif est de 4 799 naissances vivantes.

La Prévalence est égale $47/4799 = 0,00979 \pm 0,01258$ soit $9,79 \pm 2,79\%$, donc elle varie de 7,01 à 12,58 pour 1000 naissances vivantes de sexe masculin.

2. Identification des sujets de l'étude :

2.1. Caractéristiques des cas et des témoins :

2.1.1. Âge :

Tableau 2 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge.

Classe âge	Cas	%	Témoins	%	Total	%
00 --≤ 01 an	25	12,2%	77	38,5%	102	25,2%
01 --≤ 05 ans	105	51,2%	71	35,5%	176	43,5%
05 --≤ 10 ans	62	30,2%	40	20,0%	102	25,2%
10 --≤ 15 ans	13	6,3%	12	6,0%	25	6,2%
Total	205	100%	200	100%	405	100%

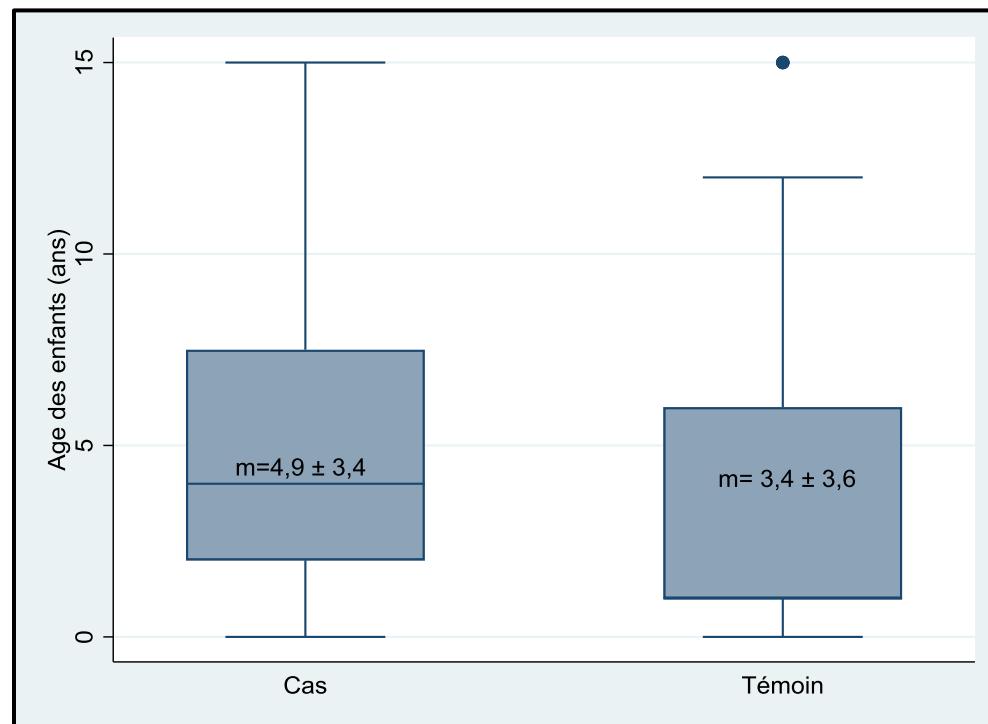


Figure 2 : Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge.

Données statistiques :

Âge (ans)	Effectif	Moyenne et écart type	Intervalle	Minimum (jours)	Maximum (ans)
Cas	205	4,9±3,4	15	02	15
Témoins	200	3,4±3,6	15	02	15

Dans notre population d'étude l'âge moyen des cas est de $4,9 \pm 3,4$ ans, avec des extrêmes d'âge allant de 02 jours à 15 ans et l'âge moyen des témoins est de $5,36 \pm 2,49$ ans, avec des extrêmes d'âge allant de 02 jours à 15 ans.

2.1.2 Lieu de naissance :

Tableau 3 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la wilaya de naissance.

Wilaya de naissance	Cas n=205	Témoins n=200	Total
Wilaya de Sétif	170 (82,9%)	197 (98,5%)	367 (90,6%)
Hors Wilaya de Sétif	35 (17,1%)	3 (1,5%)	38 (9,4%)
Total	205 (100%)	200 (100%)	405 (100%)

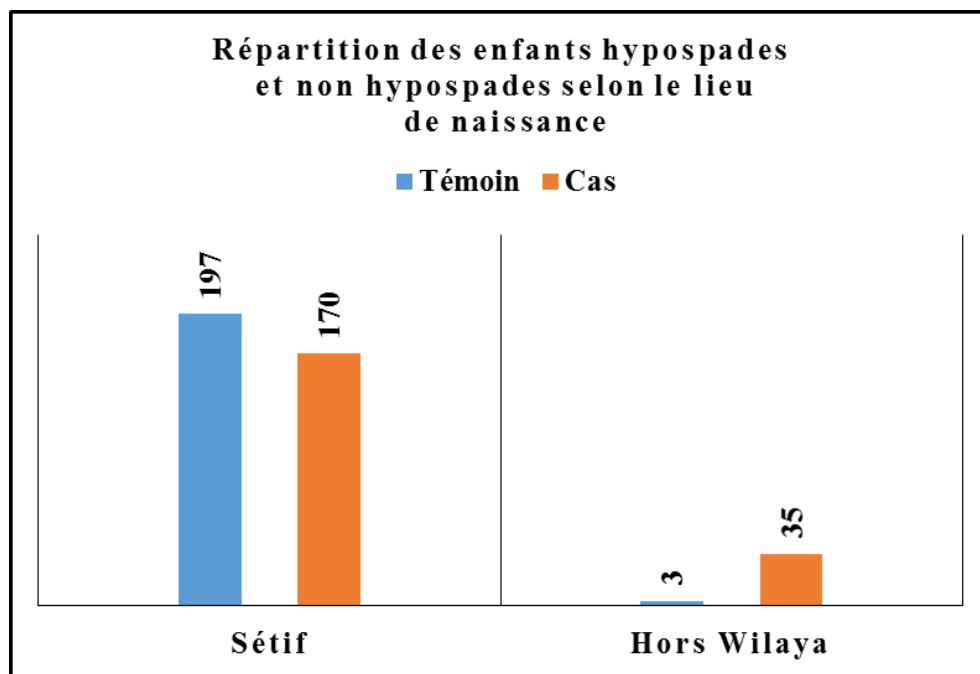


Figure 3 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le lieu de naissance. La majorité de nos enfants hypospades et non hypospades, soit 90,6%, étaient nés dans la Wilaya de Sétif.

2.1.3 Poids de naissance :

Tableau 4 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le poids de naissance.

Poids de naissance (g)	Cas n=205	Témoins n=200	p

Moyenne	3089,7 ± 688,7	3319,4 ± 596,8	< 0,001
Min-Max	1000-5000	900-5000	

À la naissance, le poids moyen des garçons atteints d'hypospadias était de $3089,7 \pm 688,7$ grammes contre $3319,4 \pm 596,8$ grammes pour les enfants non hypospades.

Les enfants hypospades ont un poids de naissance significativement plus bas que les non hypospades. La comparaison de moyenne des cas et des témoins avec le test t : **p = < 0,001** avec une différence statistiquement significative.

2.1.4 Petits poids de naissance :

Tableau 5 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le petit poids de naissance.

Poids de naissance (g)	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
≤ 2500	46 (22,4%)	15 (7,5%)				
> 2500	159 (77,6%)	185 (92,5%)	0,000	3,57 (1,91-6,63)	71,9% (47,9-84,9)	16,15% (9,15-23,15)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

22,4% des garçons atteints d'hypospadias avaient un petit poids de naissance ≤ 2500 grammes contre 7,5% pour les garçons non hypospades.

Le risque de petit poids de naissance est 3,5 fois (*OR=3,57, IC à 95% : 1,91-6,63*) plus élevé avec une fraction étiologique de risque de 71,9%. Cela signifie que 72% des hypospades chez les enfants de moins de 15 ans est attribuable à un poids de naissance ≤ 2500 g au sein de la population d'étude avec une exposition professionnelle aux PE.

Données statistiques :

Poids de naissance (g)	Effectif	Moyenne	Médiane	Mode	Intervalle	Minimum	Maximum
Cas	205	$3089,7 \pm 688,7$	3180	3000	4000	1000	5000
Témoins	200	$3319,4 \pm 596,8$	3400	3200	4100	900	5000

La comparaison de la moyenne du poids de naissance (g) des cas et des témoins avec le test t : **p = 000** avec une différence statistiquement significative (DS).

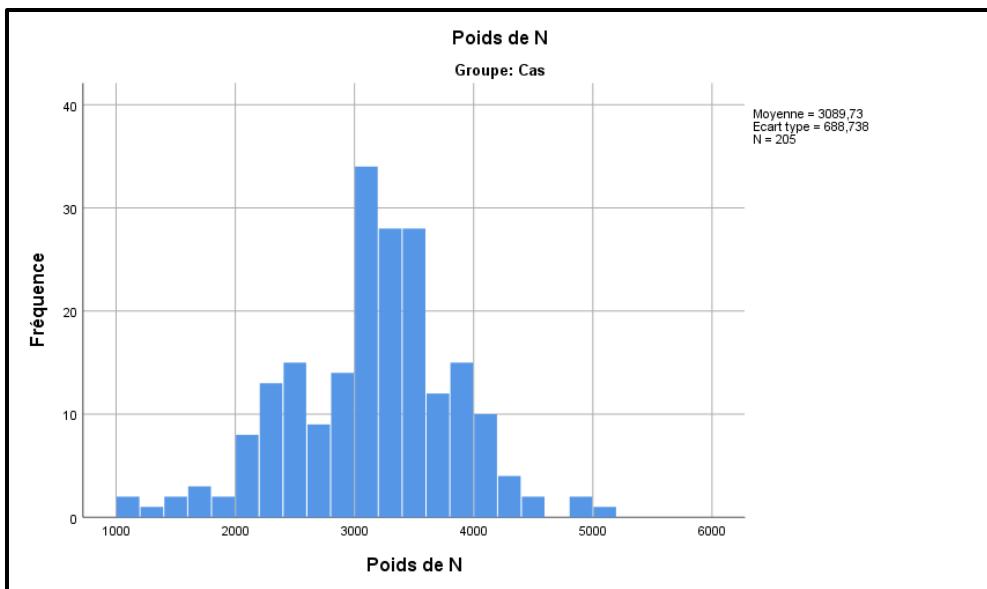


Figure 4 : Histogramme représentant la distribution en fréquence relative des enfants hypospades (cas) selon le poids de naissance.

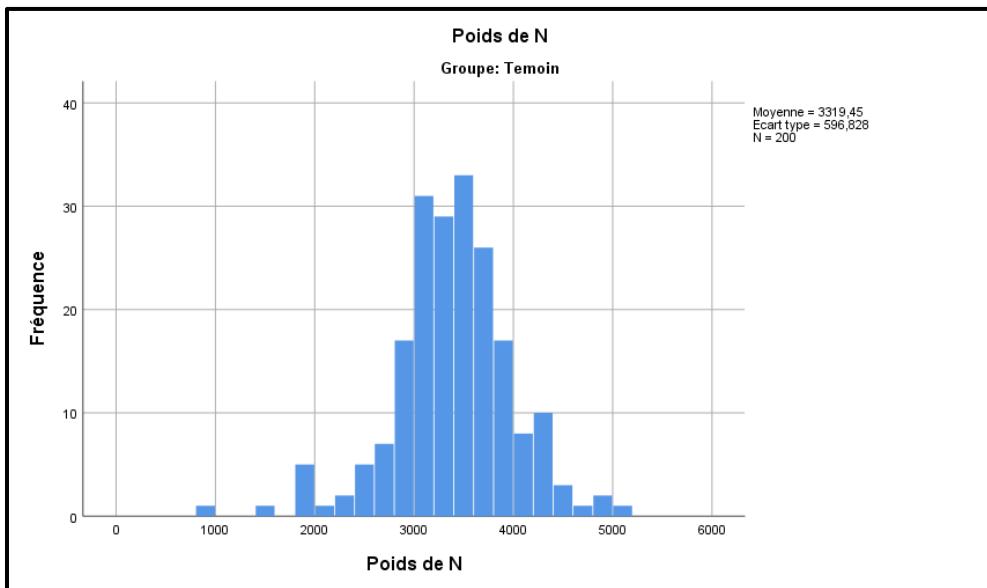


Figure 5 : Histogramme représentant la distribution en fréquence relative des enfants non hypospades (témoins) selon le poids de naissance.

2.1.5 Nombre de frères :

Tableau 6 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères.

Nombre frères	Groupe		Total n (%)
	Cas n (%)	Témoins n (%)	
0	23 (11,2%)	43 (21,5%)	66 (16,3%)
1	59 (28,8%)	65 (32,5%)	124 (30,6%)
2	62 (30,2%)	50 (25,0%)	112 (27,7%)
3	37 (18,0%)	25 (12,5%)	62 (15,3%)
4	17 (8,3%)	11 (5,5%)	28 (6,9%)
5	4 (2,0%)	5 (2,5%)	9 (2,2%)
6	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,7%)
7	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Total	205 (100%)	200 (100%)	405 (100%)

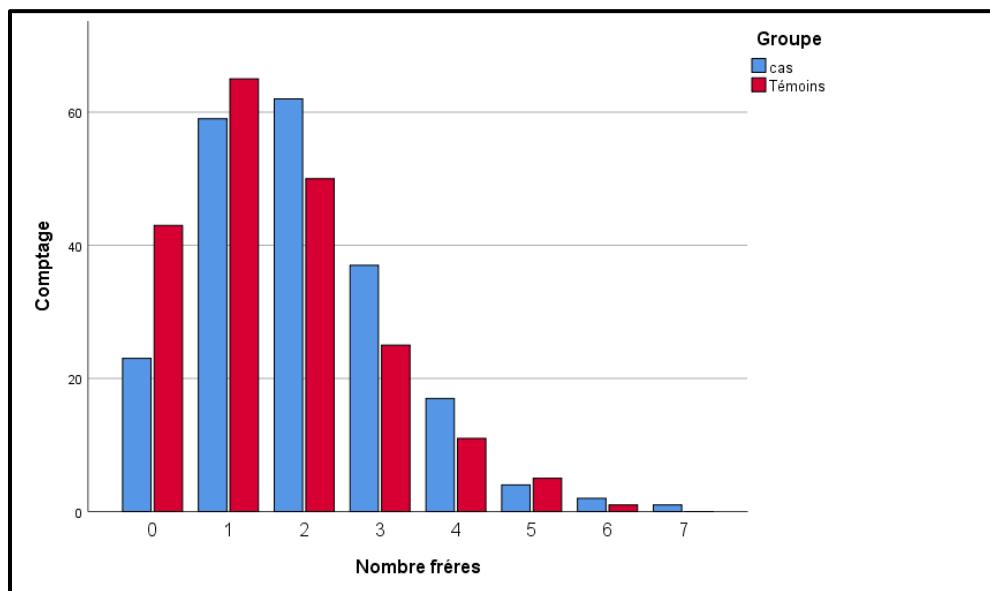


Figure 6 : Histogramme représentant la distribution en fréquence des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères.

Les enfants hypospades avaient significativement plus de frères en moyenne que les non hypospades.

Tableau 7 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la moyenne du nombre de frères.

Nombre de frères	Cas n=205	Témoins n=200	p
Moyenne	1,96 ± 1,30	1,57 ± 1,28	0,003
Min-Max	0-7	0-6	

Tableau 8 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon le nombre de frères en deux classes.

Nombre de frères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
> 1	123 (60,0%)	92 (46,0%)	0,004	1,75 (1,18-2,61)	43,21% (15,7-61,7)	25,93% (10,31-41,55)
≤ 1	82 (40,0%)	108 (54,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction prévenue dans la population.

2.1.6 Ordre dans la fratrie :

Tableau 9 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'ordre dans la fratrie.

Ordre dans la fratrie	Groupe		Total n (%)
	Cas n (%)	Témoins n (%)	
1	61 (29,8%)	67 (33,5%)	128 (31,6%)
2	58 (28,3%)	71 (35,5%)	129 (31,9%)
3	44 (21,5%)	31 (15,5%)	75 (18,5%)
4	27 (13,2%)	20 (10,0%)	47 (11,6%)
5	11 (5,4%)	7 (3,5%)	18 (4,4%)
6	1 (0,5%)	3 (1,5%)	4 (1,0%)
7	3 (1,5%)	1 (0,5%)	4 (1,0%)
Total	205 (100%)	200 (100%)	405 (100%)

Tableau 10 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon la moyenne de l'ordre dans la fratrie.

Ordre dans la fratrie	Cas n=205	Témoins n=200	p
Moyenne	$2,4 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,2$	0,08
Min-Max	1-7	1-6	

Les garçons atteints d'hypospadias avaient un ordre de naissance légèrement plus élevé sans différence statistiquement significative ($p=0,08$) de la comparaison des moyennes.

Tableau 11 : Répartition des enfants hypospades et non hypospades selon l'ordre dans la fratrie en deux classes.

Ordre dans la fratrie	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEe OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
> 2	86 (42,0%)	62 (31,0%)	0,02	1,60 (1,07-2,42)	37,83% (6,48-58,67)	37,83% (6,483-58,67)
≤ 2	119 (58,0%)	138 (69,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEe|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.

La répartition en 02 classes montre que les enfants au-delà du 2^{ème} rang sont 1,60 fois plus susceptibles d'avoir un hypospade en cas d'exposition des parents aux PE avec un $p = 0,02$, donc une différence significative.

3. Identification des parents :

3.1 Le père :

3.1.1 Caractéristiques socio-démographiques et habitudes toxiques paternelles :

3.1.1.1. Âge à la conception de la grossesse (ans) :

Tableau 12 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge à la conception de la grossesse.

Âge à la conception de la grossesse (ans)	Cas n=205	Témoins n=200	p	OR (IC)
Moyenne	$36,30 \pm 6,09$	$36,37 \pm 6,38$	0,12	--
Min-Max	22,5-54	24-53		-
Classe d'âge (ans)				
< 24	1 (0,5%)	1 (0,5%)		
25-29	24 (11,5%)	22 (11%)		
30-34	55 (26,8%)	63 (31,5%)		-
35-39	72 (35,1%)	60 (30,0%)		
40-44	28 (13,7%)	26 (13,0%)		
≥ 45	25 (12,2%)	28 (14,0%)		

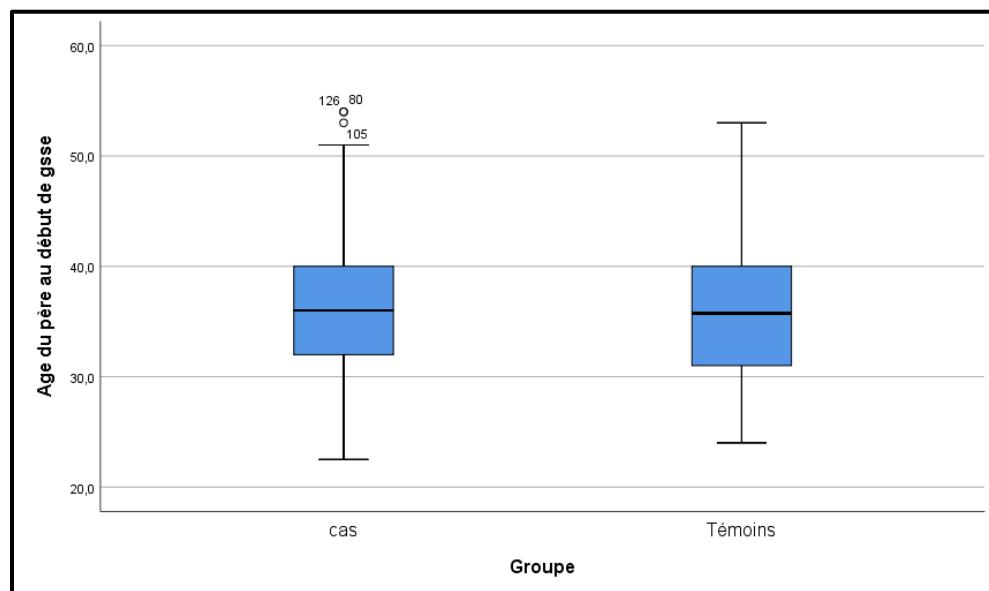


Figure 7 : Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge du père à la conception de la grossesse.

L'âge moyen des pères des enfants hypospades au début de la grossesse était de $36,3 \pm 6,09$ ans dont 35,1% avaient un âge entre 35 et 39 ans. Il ressort que l'âge paternel au début de la grossesse n'a pas d'impact sur l'hypospadias.

3.1.1.2. Wilaya d'origine :

Tableau 13 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la wilaya d'origine.

Wilaya d'origine	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Sétif	160 (78,0%)	187 (93,5%)				
Autres wilayas	45 (22,0%)	13 (6,5%)	0,000	0,248 (0,13-0,47)	75,28% (52,55-87,12)	70,39% (-4342-74,86)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(PFeOR) : Fraction prévenue chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction prévenue dans la population.*

22% des pères des enfants hypospades étaient originaires hors wilaya de Sétif contre 6,5% pour les pères des enfants non hypospades.

3.1.1.3. Niveau scolaire :

Tableau 14 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire.

Niveau scolaire	Groupe		Total n (%)
	Cas n (%)	Témoins n (%)	
Primaire	25 (12,2%)	12 (6,0%)	37 (9,1%)
Moyen	103 (50,2)	78 (39,0%)	181 (44,7%)
Secondaire	53 (25,9%)	52 (26,0%)	105 (25,9%)
Universitaire	24 (11,7%)	58 (29,0%)	82 (20,2%)
Total	205 (100%)	200 (100%)	405 (100%)

Tableau 15 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire en 02 classes.

Niveau scolaire	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Primaire + Moyen	128 (62,4%)	90 (45,0%)				
Secondaire + Universitaire	77 (37,6%)	110 (55,0%)	0,000	2,03 (1,36-3,03)	50,78% (26,81-66,9)	31,71% (16,92-46,49)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.*

Plus de la moitié (62,4%) des pères des enfants hypospades avaient un niveau d'instruction bas (primaire, moyen).

Un niveau d'instruction bas est associé significativement aux pères des enfants hypospades avec un odds ratio de 2,03 et un $p < 0,05$ et une fraction étiologique chez les exposés de 50,78%.

3.1.1.4. Tabac actif

Tableau 16 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le tabac actif.

Tabac actif	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Non	119 (58,0%)	116 (58,0%)	0,99	1,0	0,20%	0,11%
Oui	86 (42,0%)	84 (42,0%)	NS	(0,67-1,48)	(-48,1-32,75)	(-22,76-22,99)
Total	205 (100%)	200 (100%)		NS	NS	NS

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value NS : Non significatif
PFEe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (FEP/OR) : Fraction prévenue dans la population.*

Le tabagisme paternel est réparti de manière identique dans les deux groupes, il ne semble pas être un facteur de risque.

3.1.1.5. Exposition au tabagisme passif

Tableau 17 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif.

Tabac passif	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	154 (75,1%)	138 (69,0%)				
Non	51 (24,9%)	62 (31,0%)	0,17	1,35	26,29%	19,75%
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(FEE) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP) : Fraction étiologique dans la population.*

Les pères des garçons atteints d'hypospadias étaient légèrement plus exposés au tabagisme passif sans différence statistiquement significative.

3.1.1.6. Alcool

Tableau 18 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation d'alcool.

Alcool	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	20 (9,8%)	6 (3,0%)	0,006	3,48 (1,41-9,68)	71,39% (27,19-88,76)	6,96% (2,203-11,73)
Non	185 (90,2%)	194 (97,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

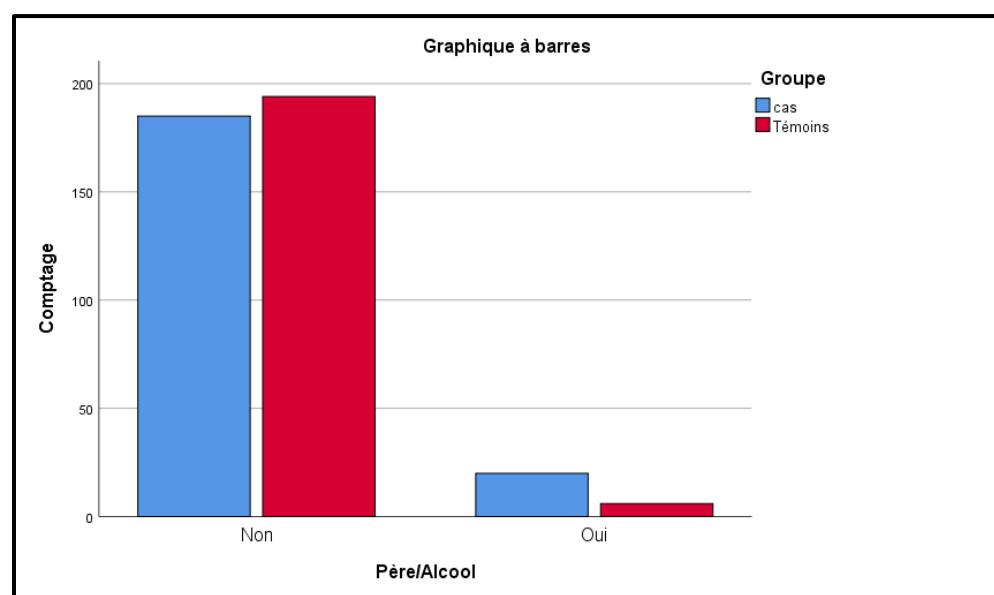


Figure 8 : représentation graphique de la distribution en fréquence des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation d'alcool.

9,8% des pères des enfants malades avaient déclaré leur consommation d'alcool contre 3% chez les pères des enfants non malades. La consommation d'alcool chez les pères des enfants hypospades montre un odds ratio de 3,48 (1,41-9,68) , un $p = 0,006$ et une fraction étiologique chez les exposés de 71,39%.

3.1.1.7. Drogue

Tableau 19 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon la consommation de drogue.

Drogue	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	8 (3,9%)	6 (3,0%)	0,61 NS	1,31 (0,44-4,12) NS	23,84% (-100-74,05) NS	0,93% (-2,716-4,57) NS
Non	197 (96,1%)	194 (97,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				
Type						
Cannabis	6 (2,9%)	3 (1,5%)				
Psychotrope	2 (1,0%)	3 (1,5%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

NS : Non significatif

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population.

La consommation de drogue est légèrement plus élevée chez les pères des enfants hypospades sans différence statistiquement significative.

3.1.2 Antécédents personnels et familiaux des pères.

3.1.2.1. Anomalies des organes génitaux externes

Tableau 20 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'existence des anomalies des organes génitaux externes.

Anomalies des organes génitaux externes des pères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	8 (3,9%)	3 (1,5%)	0,13 NS	2,6 (0,72-12,55) NS	62,50% (-0,73-5,65) NS	2,44% (-43,42-90,19) NS
Non	197 (96,1%)	197 (98,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				
Type						
Hypospadias	8 (3,9%)	1 (0,5%)				
Ectopie testiculaire	0 (0,0% [°])	2 (1,0%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

NS : Non significatif

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population.

Des antécédents personnels paternels connus d'hypospadias étaient retrouvés dans 3,9% des cas.

3.1.2.2. ATCD personnels d'infertilité chez les pères

Tableau 21 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD personnels d'infertilité.

ATCD personnels d'infertilité des pères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEe OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	12 (5,9%)	5 (2,5%)	0,09 NS	2,42 (0,85-7,76) NS	58,76% (-0,49-7,37) NS	3,44% (-19,27-85,74) NS
Non	193 (94,1%)	195 (97,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value NS : Non significatif
(FEe|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.*

5,9% des pères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels d'infertilité contre 2,5% pour les pères des enfants non hypospades sans différence statistiquement significative.

3.1.2.3. ATCD familiaux de malformation

Tableau 22 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD familiaux de malformation.

ATCD familiaux de malformation chez les pères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEe OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	42 (20,5%)	30 (15,0%)	0,149 NS	1,45 (0,87-2,46) NS	31,51% (-14,67-59,1) NS	6,45% (-2,02-14,9) NS
Non	163 (79,5%)	170 (85,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				
Type						
Hypospadias	29 (14,1%)	4 (2,0%)				
Ectopie testiculaire	6 (2,9%)	13 (6,5%)				
Autres	7 (3,4%)	13 (6,5%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value NS : Non significatif
(FEe|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.*

Des antécédents familiaux paternels connus d'hypospadias étaient retrouvés successivement dans 14,1% des cas sans lien statistiquement significatif.

3.1.2.4. ATCD familiaux d'infertilité

Tableau 23: Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les ATCD familiaux d'infertilité.

ATCD familiaux d'infertilité chez les pères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	71 (34,6%)	52 (26,0%)				
Non	134 (65,4%)	148 (74,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value LS : Limite Signification

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

34,6% des pères des enfants hypospades avaient des antécédents familiaux d'infertilité contre 26% pour les pères des enfants non hypospades.

Il existe une tendance à la limite de la significativité statistique ($p = 0,059$) de lien entre les antécédents familiaux d'infertilité paternelle et l'hypospadias (OR 1,5).

3.2 La mère

3.2.1 Caractéristiques socio-démographiques maternelles

3.2.1.1. Âge au moment de l'enquête (ans)

Tableau 24 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge au moment de l'enquête.

Âge de la mère au moment de l'enquête (ans)	Cas n=205	Témoins n=200	p
Moyenne	$34,88 \pm 6,60$	$33,85 \pm 6,52$	0,11
Min-Max	19-52	21-53	
Classe d'âge (ans)			
< 24	16 (7,8%)	9 (4,5%)	
25-29	34 (16,6%)	50 (25,0%)	
30-34	42 (20,5%)	52 (26,0%)	
35-39	60 (29,3%)	48 (24,0%)	
40-44	40 (19,5%)	28 (14,0%)	
≥ 45	13 (6,3%)	13 (6,5%)	

0,091

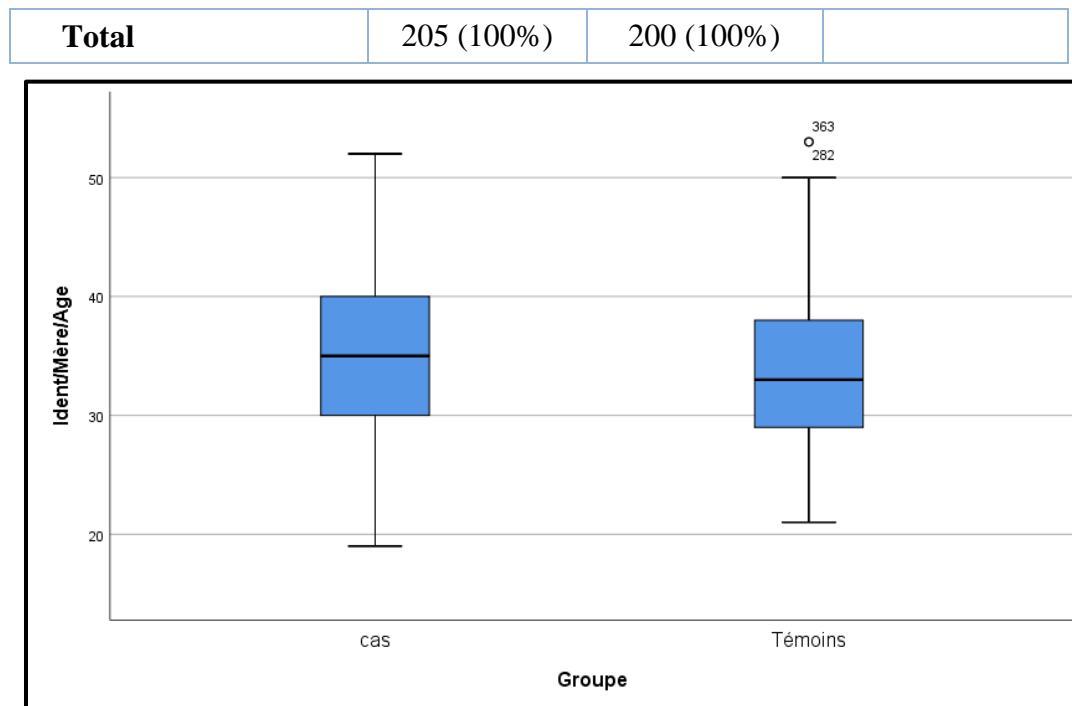


Figure 9 : Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge au moment de l'enquête.

Tableau 25 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon l'âge en 02 classes au moment de l'enquête.

Âge de la mère au moment de l'enquête (ans)	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
< 34 ans	92 (44,9%)	111 (55,5%)				
≥ 35 ans	113 (55,1%)	89 (44,5%)	0,0325	0,65 (0,44-0,96)	34,72% (3,41-55,88)	19,27% (-0,66-32,61)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

PFeOR) : Fraction prévenue chez les exposés. (FEpOR) : Fraction prévenue dans la population.

L'âge moyen des mères des enfants hypospades au moment de l'enquête était de $34,9 \pm 6,6$ ans contre $33,8 \pm 6,5$ ans pour les mères des enfants non hypospades.

Les mères des enfants hypospades sont légèrement plus âgées mais sans différence significative.

3.2.1.2. Wilaya d'origine

Tableau 26 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon la wilaya d'origine.

Wilaya d'origine de la mère	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEeOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Autres Wilayas	47 (22,9%)	23 (11,5%)				
Sétif	158 (77,1%)	177 (88,5%)	0,002	2,29 (1,33-3,98)	56,32% (24,82-74,62)	12,91% (5,08-20,73)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

FEEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population.

22,9% des mères des garçons atteints d'hypospadias étaient originaire hors wilaya de Sétif contre 11,5% pour les mères des garçons non hypospades avec un lien significatif.

3.2.1.3. Niveau scolaire

Tableau 27 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire.

Niveau scolaire maternelle	Cas n=205	Témoins n=200	p
Illettré	6 (2,9%)	2 (1,0%)	0,0000
Primaire	20 (9,8%)	10 (5,0%)	
Moyen	83 (40,5%)	47 (23,0%)	
Secondaire	44 (21,5%)	42 (21,0%)	
Universitaire	52 (25,4%)	99 (49,5%)	
Total	205 (100%)	200 (100%)	

Tableau 28 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le niveau scolaire en 02 classes.

Niveau scolaire maternelle	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEeOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Niveau Bas	109 (53,2%)	59 (29,5%)	0,000			
Niveau Haut	96 (46,8%)	141 (70,5%)		2,70 (1,8-4,09)	33,58% (24,82-74,62)	63,15% (22,2-44,95)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

FEEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population.

[Niveau Bas (Illettré + Primaire + Moyen) Niveau Haut (Secondaire + Universitaire)]

L'analyse du niveau d'instruction met en évidence que 53,2% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient un niveau d'instruction bas (illettré, primaire, moyen) contre 29% pour les mères des garçons non hypospadias.

Un faible niveau d'éducation (illettré, primaire, moyen) est associé significativement aux mères des enfants hypospadias et une fraction étiologique chez les exposés de 33,58%.

3.2.1.4. IMC

Tableau 29 : Répartition des mères des garçons hypospadias et non hypospadias selon l'IMC.

IMC maternelle	Cas n=205	Témoins n=200	p
Moyenne	$28,71 \pm 4,91$	$27,90 \pm 4,99$	0,10
Min-Max	17,63-45,36	17,01-47,01	
Classe d'IMC (kg/m^2)	Cas n=205	Témoins n=200	
Insuffisance pondérale <18,4	2 (1,0%)	1 (0,5%)	
Poids normale (18,5-24,9)	42 (20,5%)	53 (26,0%)	
Surpoids (25-29,9)	82 (40,0%)	87 (43,5%)	
Obésité modérée (30-34,9)	62 (30,2%)	42 (21,0%)	
Obésité sévère (35-39,9)	13 (6,3%)	14 (7,0%)	
Obésité massive ≥ 40	4 (2,0%)	3 (1,5%)	

Tableau 30 : Répartition des mères des garçons hypospadias et non hypospadias selon l'IMC en 02 classes.

IMC maternelle	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
$\geq 30^{**}$	79 (38,5%)	59 (29,5%)				
$< 30^*$	126 (61,5%)	141 (70,5%)	0,055 LS	1,49 (0,989-2,27) LS	33,26% (-0,972-55,89)	12,82% (0,56-25,08)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value LS : Limite Signification
(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

** ≥ 30 Niveau Haut du poids (Obésité modérée + Obésité sévère + Obésité massive)

* < 30 Niveau Bas du poids (Insuffisance pondérale + Poids normale + Surpoids)

L'IMC moyen des mères des garçons atteints d'hypospadias était de $28,7 \pm 4,9$ Kg/m² contre $27,9 \pm 4,99$ Kg/m² pour les mères des garçons non hyospades. Les mères des enfants hyospades sont légèrement plus obèses mais non significatives.

3.2.2 Antécédents personnels gynécologiques des mères des enfants hyospades et non hyospades.

3.2.2.1. Puberté précoce

Tableau 31 : Répartition des mères des garçons hyospades et non hyospades selon les antécédents personnels gynécologiques de puberté précoce.

Puberté précoce des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	10 (4,9%)	5 (2,5%)	0,20	1,9 (0,67-6,57)	50,0% (-48,96-83,22)	2,43% (-1,28-6,158)
Non	195 (95,1%)	195 (97,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.

4,9% des mères des enfants hyospades avaient des antécédents personnels de puberté précoce contre 2,5% pour les mères des enfants non hyospades sans lien significatif.

3.2.2.2. Retard pubertaire

Tableau 32 : Répartition des mères des garçons hyospades et non hyospades selon les antécédents personnels gynécologiques de retard pubertaire.

Retard pubertaire des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	19 (9,3%)	14 (7,0%)	0,40	1,35 (0,66-2,84)	26,32% (-51,32-64,12)	2,439% (-3,21-8,09)
Non	186 (90,7)	186 (93,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population.

9,3% des mères des enfants hyospades avaient des antécédents personnels de retard pubertaire contre 7,0% pour les mères des enfants non hyospades sans lien significatif.

3.2.2.3. Infertilité

Tableau 33 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques d'infertilité.

Infertilité des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	11 (5,4%)	5 (2,5%)				
Non	194 (94,6%)	195 (97,5%)	0,13	2,20 (0,76-7,16)	54,78% (-32,58-84,58)	2,93% (0,88-6,76)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

5,4% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels d'infertilité contre 2,5% pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

3.2.2.4. Mortalité néonatale

Tableau 34 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de mortalité néonatale.

Mortalité néonatale chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	18 (8,8%)	7 (3,5%)				
Non	187 (91,2%)	193 (96,5%)	0,027	2,64 (1,10, 6,94)	62,32% (7,706-84,62)	5,472% (0,74-10,2)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

8,8% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels de mortalité néonatale contre 3,5% pour les mères des enfants non hypospades avec une différence significative et un risque de 2,64 fois de plus.

3.2.2.5. Avortement antérieur

Tableau 35 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques d'avortement.

Avortement antérieur chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	83 (40,5%)	69 (34,5%)				
Non	122 (59,5%)	131 (65,5%)	0,21	1,29 (0,86-1,93)	22,58% (-15,89-48,28)	9,14% (-4,59-22,88)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

40,5% des mères des enfants malades avaient des antécédents personnels d'avortement contre 34,5% pour les mères des enfants non malades.

3.2.2.6. HTA gravidique

Tableau 36 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels d'HTA gravidique.

HTA gravidique chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	40 (19,5%)	35 (17,5%)	0,60	1,14 (0,69-1,89)	12,5% (-44,6, 47,05)	2,43% (-6,61, 11,4)
Non	165 (80,5%)	165 (82,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

19,5% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient des antécédents personnels d'HTA gravidique contre 17,5% pour les mères des enfants non hypospades.

3.2.2.7. Pré éclampsie

Tableau 37 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de pré éclampsie.

Pré éclampsie chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	5 (2,4%)	4 (2,0%)	0,76	1,22 (0,30-5,19)	18,37% (-100, 78,4)	0,44% (-2,47-3,36)
Non	200 (97,6%)	196 (98,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

2,4% des mères des enfants malades avaient des antécédents personnels de pré éclampsie contre 2,0% pour les mères des enfants non malades sans lien significatif.

3.2.2.8. Infection durant le 1er trimestre de la grossesse

Tableau 38 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels d'infection durant le 1er trimestre de la grossesse.

Infection durant le 1er trimestre de la grossesse chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	131 (63,9%)	94 (47,0%)	0,000	1,99 (1,33-2,97)	49,91% (25,43-66,35)	31,89% (16,63-47,15)
Non	74 (36,1%)	106 (53,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population.

63,9% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient des antécédents d'infection durant les trois premiers mois de la grossesse contre 47,0% pour les mères des garçons non hypospades avec un lien significatif, un odds ratio de 2 et un $p < 0,000$.

3.2.2.9. Retard de croissance intra-utérine

Tableau 39 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de retard de croissance intra-utérine.

Retard de croissance intra-utérine chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	24 (11,7%)	7 (3,5%)	0,00	3,64 (1,57-9,31)	72,65% (34,97-88,4)	8,50% (3,34-13,67)
Non	181 (88,3%)	193 (96,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population

11,7% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient des antécédents de retard de croissance intra-utérine contre 3,5% pour les mères des garçons non hypospades.

Les antécédents de retard de croissance intra-utérine chez la mère sont associés significativement au risque d'hypospadias chez leurs enfants avec un OR de 3,64 et $p < 0,000$.

3.2.2.10. Poids de naissance ≤ 2500 grammes

Tableau 40 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de poids de naissance ≤ 2500 grammes.

Poids de naissance ≤ 2500 g	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	75 (36,6%)	32 (16,0%)	0,000	3,02 (1,89-4,89)	66,98% (47,02-79,43)	24,51% (15,43-33,59)
Non	130 (63,4%)	168 (84,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population

36,6% des mamans des enfants hypospades avaient des antécédents personnels gynécologiques de poids de naissance ≤ 2500 grammes contre 16% pour les mamans des enfants non hypospades avec un lien significatif. Le risque de 3 fois plus chez les cas.

3.2.2.11. Prématurité

Tableau 41 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels gynécologiques de prématurité.

Prématurité	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	41 (20,0%)	22 (11,0%)	<0,000	5,41 (3,14-9,5)	81,59% (68,17-89,35)	16,32% (10,38-22,26)
Non	164 (80,0%)	178 (89,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP|OR) : Fraction étiologique dans la population

Des antécédents personnels gynécologiques de prématurité étaient retrouvés chez 20,0% des cas avec une différence significative et un risque de plus de 5 fois chez les cas.

3.2.2.12. Grossesse gémellaire

Tableau 42 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de grossesse gémellaire.

Grossesse gémellaire	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	28 (13,7%)	8 (4,0%)	0,000	3,78 (1,72-9,06)	73,66% (40,69-88,3)	10,06% (4,54-15,58)
Non	177 (86,3%)	192 (96,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance p : p-value

(FEEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

13,7% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels de grossesse gémellaire contre 4% pour les mères des enfants non hypospades et un risque de plus de 3 fois chez les cas. Une association significative est observée entre les antécédents personnels de grossesse gémellaire et l'hypospadias.

3.2.2.13. Supplémentation en fer et acide folique

Tableau 43 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de supplémentation en fer et acide folique.

Supplémentation en fer et acide folique des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	179 (87,3%)	184 (92,0%)				
Non	26 (12,7%)	16 (8,0%)	0,12	0,59 (0,30-1,15)	40,13% (-15,35-68,93)	36,92% (5,86-60,37)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance p : p-value

(PFEe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction prévenue dans la population.

87,3% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents de supplémentation en fer et acide folique contre 92% pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

3.2.2.14. Signes sympathique de grossesse

Tableau 44 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon les antécédents personnels de signes sympathiques de grossesse.

Signes sympathique de Grossesse chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEe/OR) (I.C)	(FEp/OR) (I.C)
Non	99 (48,3%)	91 (45,0%)				
Oui	106 (51,7%)	109 (54,0%)	0,57	1,11 (0,75-1,65)	10,61% (-32,09-39,51)	5,12% (-12,25-22,5)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

51,7% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels de signes sympathiques de grossesse contre 54 % pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

3.2.3 Antécédents familiaux de malformation, notion de diabète préexistant à la grossesse et exposition au tabagisme passif et moyens de contraception des mères des garçons hypospades et non hypospades.

3.2.3.1. ATCD familiaux de malformations

Tableau 45 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les antécédents familiaux de malformations.

ATCD familiaux de malformations chez les mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	53 (25,9%)	32 (16,0%)	0,01	1,82 (1,12-3,00)	45,37% (10,78-66,55)	11,73% (2,82-20,64)
Non	152 (74,1%)	168 (84,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				
Type						
Hypospadias	33 (16,1%)	6 (3,0%)	0,000	6,05 (2,57-16,27)	83,5% (59,66-93,29)	14,9% (8,711-21,1)
Ectopie testiculaire	14 (6,8%)	12 (6,0%)				
Autres malformations	6 (2,9%)	14 (7,0%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population.

16,1% des mères des enfants malades avaient des antécédents familiaux d’hypospadias contre 3% pour les mères des enfants non malades.

Les antécédents familiaux de malformation sont significativement augmentés chez les mères des enfants hypospadias notamment d’hypospadias ($p=0,0001$) par rapport aux mères des enfants non hypospadias.

3.2.3.2. ATCD familiaux d’infertilité

Tableau 46 : Répartition des mères des enfants hypospadias et non hypospadias selon les antécédents familiaux d’infertilité.

ATCD familiaux d’infertilité des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	68 (33,2%)	62 (31,0%)	0,64	1,10 (0,726-1,68)	9,48% (-37,42-40,38)	3,146% (-9,82-16,11)
Non	137 (66,8%)	138 (69,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

33,2% des mères des enfants hypospadias avaient des antécédents familiaux d’infertilité contre 31% pour les mères des enfants non hypospadias sans lien significatif.

3.2.3.3. Diabète préexistant à la grossesse

Tableau 47 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon la notion de diabète préexistant à la grossesse.

Diabète préexistant à la grossesse des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	22 (10,7%)	2 (1,0%)	0,000	11,85 (3,18-75,63)	91,6% (63,77-98,05)	9,83% (5,37-14,29)
Non	183 (89,3%)	198 (99,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population

10,7% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents personnels de diabète préexistant à la grossesse contre 1% pour les mères des enfants non hypospades.

La préexistence du diabète avant la grossesse chez les mères des enfants malades augmente très significativement le risque d'hypospadias de plus de 11 fois par rapport aux témoins.

3.2.3.4. Exposition au tabagisme passif

Tableau 48 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif.

Exposition au tabagisme passif des mères	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEp OR) (I.C)
Oui	94 (45,9%)	66 (33,0%)	0,00	1,71 (1,14-2,57)	41,84% (12,98-61,13)	19,18% (6,32-32,05)
Non	111 (54,1%)	134 (67,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population

45,9% des mères des enfants hypospades étaient exposées au tabagisme passif contre 33% pour les mères des enfants non hypospades. L'exposition maternelle au tabagisme passif augmente significativement le risque d'hypospadias chez leur enfant, l'OR est de 1,71.

3.2.3.5. Moyens de contraception

Tableau 49 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de contraception.

Moyens de contraception des mères.	Cas n = 205	Témoins n = 200	Khi 2	p
Pilule	109 (53,2%)	91 (45,5%)	7,324	0,062 LS
Stérilet	12 (5,9%)	5 (2,5%)		
Autres	2 (1,0%)	5 (2,5%)		
Aucun	82 (40,0%)	99 (49,5%)		

Tableau 50 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de contraception en 2 classes.

Moyens de contraception des mères	Cas =191 n (%)	Témoins =190 n (%)	p	OR (I.C)	(FEE OR) (I.C)	(FEP OR) (I.C)
Oui	109 (57,1%)	91 (47,9%)	0,07 LS	1,44 (0,96-2,16)	30,85% (-3,55-53,82)	17,61% (0,06-35,14)
Non	82 (42,9%)	99 (52,1%)				
Total	191 (100%)	190 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP/OR) : Fraction étiologique dans la population

Plus de la moitié des mères des enfants hypospades (57,1%) prenaient la pilule contre 47,9% pour les mères des enfants non hypospades. Pas de liaison significative avec un OR de 1,44 et un [IC : 0,96-2,16] et (p = 0,07).

4. Expositions antérieures parentales et notion de malnutrition à l'enfance.

4.1 Expositions antérieures parentales aux radiations

Tableau 51 : Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux radiations.

Notion d'expositions antérieures à :	Mère					Père					
	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	
Radiation	Oui	6 (2,9)	4 (2,0)	0,54	1,476 (0,39-6,03)	32,31% (-100-81,19)	10 (4,9)	7 (3,5)	0,48	1,41 (0,52-4,00)	29,27% (-89,6-73,6)
	Non	199 (97,1)	196 (98,0)				195 (95,1)	193 (96,5)			

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE/OR) : Fraction étiologique chez les exposés.

4,9% des pères et 2,9% des mères des enfants hypospades étaient exposés aux radiations contre 3,5% et 2,0% successivement pour les pères et les mères des enfants non hypospades. Absence de lien significatif pour les deux parents.

4.2 Expositions antérieures parentales aux explosions chimiques

Tableau 52 : Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux explosions chimiques.

Notion d'expositions antérieures à :	Mère					Père					
	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	
Explosion chimique	Oui	2 (1,0)	1 (0,5)	0,57	1,957 (0,14-58,1)	48,99% (-100-95,41)	29 (14,1)	9 (4,5)	0,000	3,48 (1,64-7,97)	71,4% (37,91-86,83)
	Non	203 (99,0)	199 (99,5)				176 (85,9)	191 (95,5)			

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE/OR) : Fraction étiologique chez les exposés.

14,1% des pères et 1% des mères des enfants hypospades étaient exposés aux explosions chimiques contre 4,5% et 0,5% successivement pour les pères et les mères des enfants non hypospades. Le lien est significatif pour les pères avec un OR de 3,48 [IC : 1,64-7,97].

4.3 Expositions antérieures parentales aux Incendies

Tableau 53 : Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon les expositions antérieures aux incendies.

Notion d'expositions antérieures à :		Mère					Père				
		Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR
Incendie	Oui	62 (30,2)	15 (7,5)	<0,000	5,32 (2,95-10,03)	81,3% (65,76-89,78)	103 (50,2)	42 (21,0)	<0,000	3,78 (2,45-5,89)	73,68% (59,26-82,99)
	Non	143 (69,8)	185 (92,5)				102 (49,8)	158 (79,0)			

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEE/OR) : Fraction étiologique chez les exposés.

La moitié (50,2%) des pères et 30,2% des mères des enfants hypospades étaient exposés aux incendies contre 21% et 7,5% successivement des pères et des mères des enfants non hypospades. L'exposition parentale aux incendies est fortement associée au risque pour l'enfant, avec un effet plus marqué chez la mère (OR=5,32) que chez le père (OR=3,78).

4.4 Notion de malnutrition à l'enfance

Tableau 54 : Répartition des parents des enfants hypospades et non hypospades selon la notion de malnutrition à l'enfance.

Notion d'expositions antérieures à :		Mère					Père				
		Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR	Cas n = 205 (%)	Témoins n = 200 (%)	p	OR (IC)	FEE OR
Notion de malnutrition à l'enfance	Oui	80 (39,0)	46 (23,0)	0,000	2,13 (1,39-3,31)	53,33% (28,06-69,72)	85 (41,5)	38 (19,0)	0,000	3,01 (1,92-4,75)	66,88% (48,09-78,87)
	Non	125 (61,0)	154 (77,0)				120 (58,5)	162 (81,0)			

41,5% des pères et 39,0% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient la notion de malnutrition à l'enfance contre 19% et 23% successivement pour les pères des garçons non hypospades.

La malnutrition parentale dans l'enfance est associée à un risque accru pour l'enfant, avec un effet plus fort chez le père (OR=3,01) que chez la mère (OR=2,13).

5. Vie conjugale

5.1. Caractéristiques de la vie conjugale des parents

5.1.1. Âge de mariage de la mère (ans)

Tableau 55: Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage.

Âge de mariage de la mère (ans)	Cas n=205	Témoins n=200	<i>p</i>	OR (IC)
Moyenne	$23,35 \pm 3,94$	$23,80 \pm 4,00$	0,25	--
Min-Max	16-35	16-37		-
Classe d'âge (ans)				
16-19 ans	41 (20,0%)	29 (14,5%)		
20-24 ans	91 (44,4%)	91 (45,5%)		
25-29 ans	57 (27,8%)	65 (32,5%)		-
30-34 ans	15 (7,3%)	11 (5,5%)		
35-39 ans	1 (0,5%)	4 (2,0%)		
Total	205 (100%)	200 (100%)		

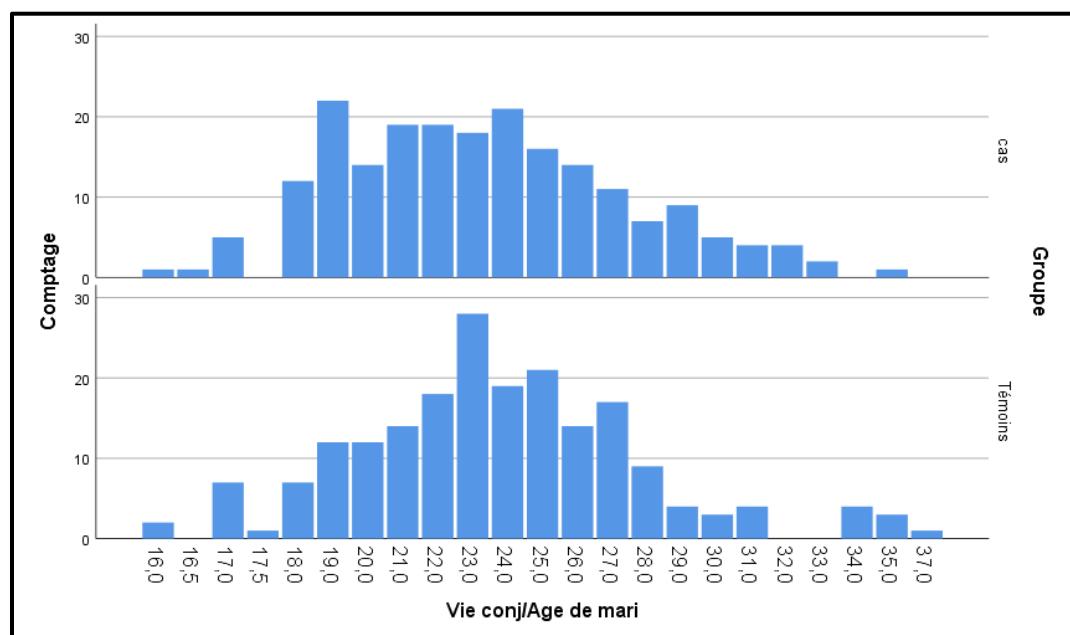


Figure 10 : Histogramme représentant la distribution en fréquence des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage.

Tableau 56: Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon leur âge de mariage en 2 classes.

Âge de mariage de la mère (ans)	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
< 25 ans	132 (64,4%)	120 (60,0%)	0,36	1,20 (0,80-1,80)	17,05% (-24,02-44,51)	10,98% (-11,31-33,27)
≥ 25 ans	73 (35,6%)	80 (40,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

L'âge moyen de mariage des mères des enfants hypospades était de $23,35 \pm 3,94$ ans. L'âge moyen de mariage des mères des enfants hypospades est légèrement plus précoce que celui pour les mères des enfants non hypospades, sans lien significatif ($p = 0,36$).

5.1.2. Mariage précoce

Tableau 57 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le mariage précoce.

Mariage précoce	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	19 (9,3%)	17 (8,5%)	0,72	1,13 (0,56-2,27)	11,5% (-75,69-55,43)	1,09% (-5,04-7,19)
Non	181 (190,7%)	183 (191,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

9,3% des mères des enfants hypospades étaient mariées précocelement (avant 18 ans) contre 8,5% pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

5.1.3. Mariage Tardif

Tableau 58 : Répartition des mères des garçons hypospades et non hypospades selon le mariage tardif.

Mariage Tardif	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	16 (7,8%)	15 (7,5%)	0,90	1,04 (0,49-2,20)	4,22% (-99,33-53,98)	0,32% (-5,25-5,91)
Non	189 (92,5%)	185 (92,2%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEEOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

7,8% des mères des enfants hypospades étaient mariées tardivement (après 30 ans) contre 7,5% pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

5.1.4. Notion de consanguinité

Tableau 59 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon la notion de consanguinité.

Notion de consanguinité	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	45 (22,0%)	16 (8,0%)				
Non	160 (78,0%)	184 (92,0%)	0,000	3,22 (1,77-6,07)	69,08% (43,18-83,18)	15,16% (8,09-22,23)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEE/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEP/OR) : Fraction étiologique dans la population

22,0% des mamans des enfants hypospades avaient la notion d'un mariage consanguin contre 8,0% pour les non hypospades avec un lien très significatif ($p < 0,000$) donnant un OR de 3 avec son [IC : 1,77-6,07].

La consanguinité est associée à un risque accru d'hypospadias de plus de 3 fois pour l'enfant.

5.1.5. Nombre d'enfants

Tableau 60 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants.

Nombre d'enfants par couple de parents	Cas n=205	Témoins n=200	p	OR (IC)
Moyenne	$2,94 \pm 1,31$	$2,56 \pm 1,29$	0,003	--
Min-Max	0-8	1-7		--
Nombre d'enfants				
1	23 (11,2%)	44 (22,0%)		
2	59 (28,8%)	63 (31,5%)		
3	63 (30,7%)	50 (25,0%)		-
4	36 (17,6%)	26 (13,0%)		
5	17 (8,3%)	11 (5,5%)		
6	4 (2,0%)	5 (2,5%)		
7	2 (1,0%)	1 (0,5%)		
8	1 (0,5%)	0 (0,0%)		

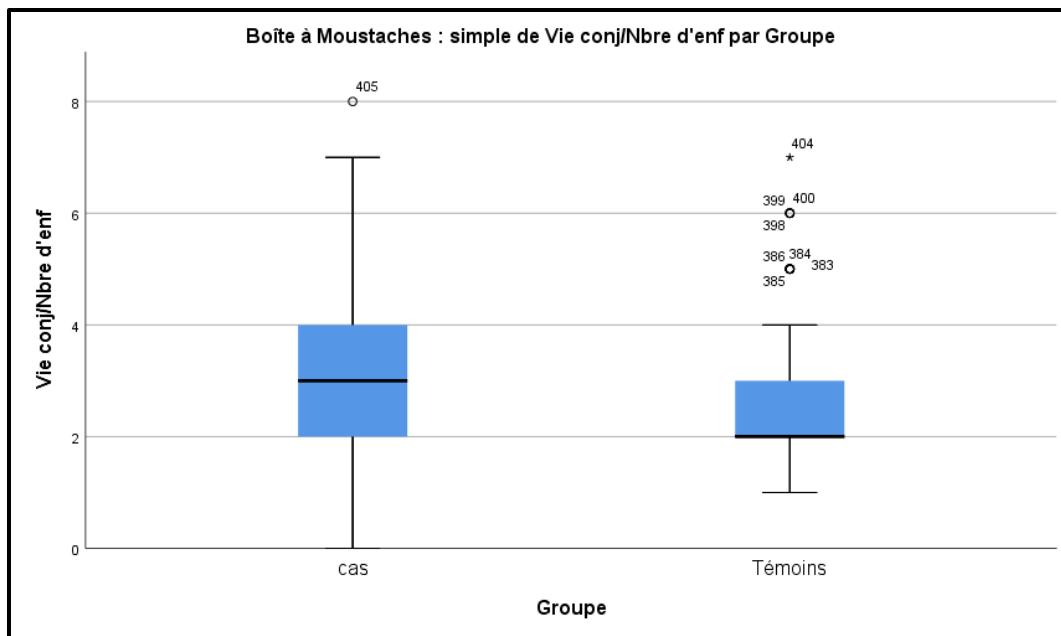


Figure 11 : Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants.

Le nombre moyen d'enfants des parents des cas est de $2,94 \pm 1,31$ contre $2,56 \pm 1,29$ pour les parents des témoins avec une différence significative ($p=0,003$).

Tableau 61 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur nombre d'enfants en 2 classes.

Nombre d'enfants par couple de parents	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
> 02 enfants	123 (60,0%)	93 (46,5%)	0,004	1,76 (1,18-2,63)	43,47% (15,99-61,96)	25,99% (10,4-41,59)
00-02 enfants	82 (40,0%)	107 (53,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

Le nombre d'enfants par couple montre un lien significatif avec un OR de 1,76 et un IC de 1,18 à 2,63 et un $p=0,004$.

5.1.6. Niveau socio-économique

Tableau 62 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR	IC
Faible	20 (9,8%)	11 (5,5%)	0,03	1,9	0,9-4,1
Moyen	163 (79,5%)	160 (80%)			
Elevé	22 (10,7%)	29 (14,5%)			

Un niveau socio-économique faible a été mis en évidence chez 9,8% des parents des enfants malades contre 5,5% pour les parents des enfants non malades, cette différence est globalement significative ($p=0,03$).

5.2. Habitat

5.2.1. Zone d'habitat

Tableau 63 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon leur zone d'habitat.

Habitat	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Zone rurale	105 (51,2%)	21 (10,5%)	<0,000	8,89 (5,30-15,38)	88,83% (81,05-93,41)	45,5% (37,43-53,57)
Zone urbaine	100 (48,8%)	179 (89,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

Plus de la moitié (51,2%) des parents des enfants hypospades habitaient dans des zones rurales contre (10,5%) pour les parents des enfants non hypospades.

L'habitat rural était fortement associé aux parents d'enfants hypospades avec un lien très significatif et un risque de plus de 8 fois pour les cas.

5.2.2. L'habitat à proximité d'une ferme

Tableau 64 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une ferme.

Habitat à proximité d'une ferme	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEeOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	78 (38,0%)	15 (7,5%)	<0,000	7,53 (4,22-14,1)	86,8% (76,02-92,73)	33,03% (25,37-40,68)
Non	127 (62,0%)	185 (92,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEEeOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

38,0% des parents des enfants hypospades habitaient à proximité d'une ferme contre 7,5% pour les parents des enfants non hypospades.

L'habitat à proximité d'une ferme était fortement associé aux parents d'enfants hypospades avec un lien très significatif avec une fraction étiologique chez les exposés de 86,8%.

5.2.3. L'habitat à proximité d'une usine

Tableau 65 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une usine.

Habitat à proximité d'une usine	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEEeOR) (I.C)	(FEPOR) (I.C)
Oui	46 (22,4%)	8 (4,0%)	<0,000	6,91 (3,27-16,09)	85,6% (68,59-93,4)	19,21% (12,84-25,58)
Non	159 (77,6%)	192 (96,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEEeOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEPOR) : Fraction étiologique dans la population

22,4% des parents des enfants hypospades habitaient à proximité d'une usine contre 4% pour les parents des enfants non hypospades. Un lien significatif a été observé avec l'habitat des parents à proximité d'une usine avec un risque de plus de 06 fois et une fraction étiologique chez les exposés de 85,6%.

5.2.4. L'habitat à proximité d'un incinérateur

Tableau 66 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'un incinérateur.

Habitat à proximité d'un incinérateur	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	44 (21,5%)	13 (6,5%)	<0,000	3,91 (2,07-7,78)	74,56% (51,1-86,77)	16% (9,25-22,75)
Non	161 (78,5%)	187 (93,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interballe de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

21,5% des parents des garçons atteints d'hypospadias habitaient à proximité d'un incinérateur contre 6,5% pour les parents des enfants non hypospades.

L'habitat à proximité d'un incinérateur est fortement associé aux parents d'enfants hypospades avec un risque de 04 fois de plus que les témoins et une fraction étiologique chez les exposés de 74,56%.

5.2.5. L'habitat à proximité d'une décharge

Tableau 67 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une décharge.

Habitat à proximité d'une décharge	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	41 (20,0%)	12 (6,0%)	<0,000	3,90 (2,01-7,96)	74,47% (49,78-87,02)	14,89% (8,35-21,44)
Non	164 (80,0%)	188 (94,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interballe de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

20% des parents des garçons atteints d'hypospadias habitaient à proximité d'une décharge contre 6% pour les parents des enfants non hypospades. Une association significative a été constatée avec l'habitat des parents à proximité d'une décharge avec un OR de 3,90 et une fraction étiologique chez les exposés de 74,47%.

5.2.6 L'habitat à proximité d'une grande circulation

Tableau 68 : Répartition des parents des garçons hypospades et non hypospades selon l'habitat à proximité d'une grande circulation.

Habitat à proximité d'une grande circulation	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	24 (11,7%)	54 (27,0%)	<0,000	0,35 (0,20-0,60)	64,15% (39,22-78,85)	17,32% (8,346, 24,69)
Non	181 (88,3%)	146 (73,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

11,7% des parents des garçons atteints d'hypospadias habitaient à proximité d'une grande circulation contre 27% pour les parents des enfants non hypospades.

6. Caractéristiques de la grossesse concernée

6.1. Facteurs gestationnels

6.1.1. Âge de la mère (ans)

Tableau 69 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon leur âge au début de la grossesse.

Âge au début de la grossesse de la mère (ans)	Cas n=205	Témoins n=200	p	OR (IC)
Moyenne	29,50 ± 6,10	29,78 ± 5,72	0,640	--
Min-Max	17-44	18-44		-
Classe d'âge (ans)	Cas n=205	Témoins n=200	<i>p</i>	
< 20 ans	8 (3,9%)	2 (1,0%)		
20-24 ans	32 (15,6%)	25 (12,5%)		
25-29 ans	49 (23,9%)	63 (31,5%)		-
30-34 ans	62 (30,2%)	54 (27,0%)	0,240	
35-39 ans	37 (18,0%)	38 (19,0%)		
≥ 40 ans	17 (8,3%)	18 (9,0%)		
Total	205 (100%)	200 (100%)		

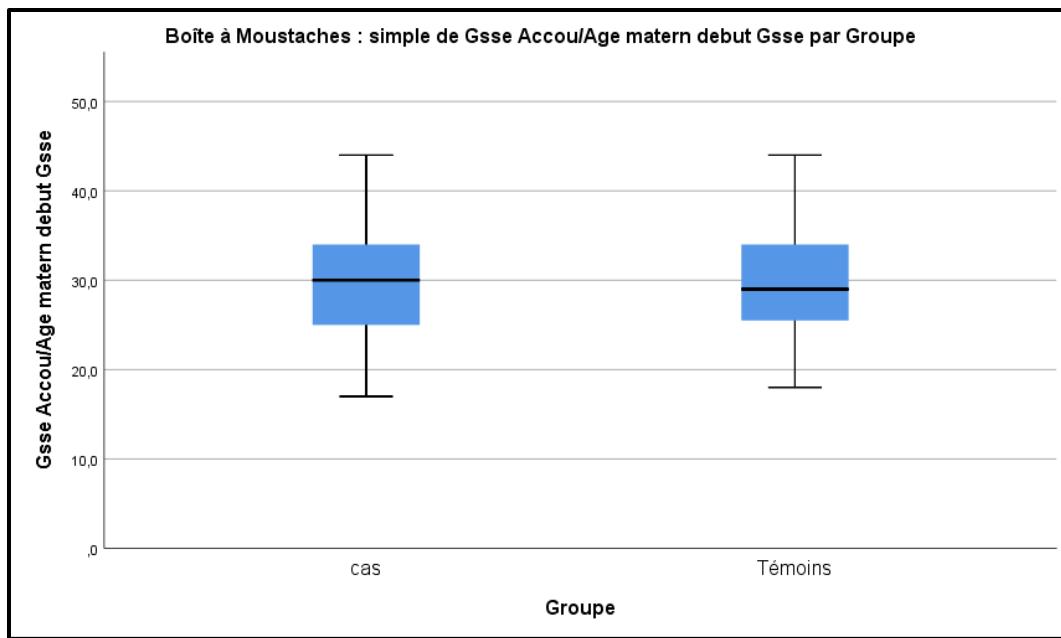


Figure 12 : Boîtes à moustaches (boxplots) représentant la distribution des mamans des enfants hypospadiques et non hypospadiques selon leur âge au début de la grossesse.

L'âge moyen des mamans des garçons atteints d'hypospadias était de $29,50 \pm 6,10$ ans contre $29,78 \pm 5,72$ ans pour les mamans des enfants non hypospadiques sans différence statistiquement significative.

Tableau 70 : Répartition des mamans des enfants hypospadiques et non hypospadiques selon leur âge au début de la grossesse en 2 classes.

Âge au début de la grossesse de la mère (ans)	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
< 35 ans	151 (73,3%)	144 (72,0%)				
≥ 35 ans	54 (26,3%)	56 (28,0%)	0,70	1,087 (0,70-1,68)	8,042% (-42,5-40,66)	5,923% (-24,09, 35,94)
Total	204 (100%)	197 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

L'âge au début de la grossesse de la mère n'a pas de lien avec le risque de l'hypospadias.

6.1.2. Parité

Tableau 71 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la parité.

Parité	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Primipare	61 (29,8%)	65 (32,5%)	0,55	0,88 (0,57-1,34)	6,2% (-16,07, 24,2)	1,92% (-4,71-7,78)
Multipare	144 (70,2%)	135 (67,5%)				
Total	204 (100%)	197 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

29,8% des mères des enfants hypospades étaient primipare contre 32,5% pour les mères des enfants non hypospades.

6.1.3. Âge gestationnel en SA

Tableau 72 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'âge gestationnel.

Âge gestationnel en SA	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FER (Fraction étiologique du risque)
Moyenne	$38,84 \pm 2,179$	$38,94 \pm 1,776$	0,63		
Min-Max	27-42	28-42			
< 37 SA	36 (17,6%)	18 (9,0%)	0,02	2,15 (1,1-4,3)	53,57% (15,13-74,6)
≥ 37 SA	169 (82,4%)	182 (91,0%)			

17,6% des enfants hypospades étaient prématuré contre 9% pour les enfants non hypospades

La prématurité est associée significativement aux enfants hypospades.

6.1.4. Grossesse désirée

Tableau 73 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le désir de la grossesse.

Grossesse désirée	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	161 (78,5)	156 (78)	0,89	1,03 (0,64-1,65)	3,10% (-55,39-39,58)	2,43% (-33,63, 38,5)
Non	44 (21,5)	44 (22)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

Le désir de la grossesse est identique pour les deux groupes, sans aucune différence.

6.1.5. Grossesse spontanée

Tableau 74 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la spontanéité de la grossesse.

Grossesse spontanée	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	53 (25,9%)	67 (33,5%)	0,09	0,69 (0,44-1,06)	30,78% (-6,28-54,92)	10,31% (-2,77-20,44)
Non	152 (74,1%)	133 (66,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population*

25,9% des mères des enfants hypospades avaient fait une grossesse spontanée contre 33,5% pour les mères des enfants non hypospades, sans aucun lien significatif.

6.1.6. Suivi de grossesse

Tableau 75 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le suivi de la grossesse.

Suivi de grossesse	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	200 (97,6)	195 (97,5)	0,96	1,02 (0,27-3,86)	2,5% (-100-72,21)	--
Non	5 (2,4)	5 (2,5)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

*OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value
(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population*

Le suivi de grossesse est identique pour les deux groupes, sans influence sur l'hypospadias.

6.1.7. Retard de croissance intra-utérine

Tableau 76 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le retard de croissance intra-utérine.

Retard de croissance intra-utérine	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	17 (8,3%)	3 (1,5%)	0,001	5,91 (1,85-25,67)	83,16% (41,6-95,14)	6,89% (2,74-11,05)
Non	188 (91,7%)	197 (98,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

Un retard de croissance intra-utérine était décrit chez 8,3% des garçons hypospades durant leur grossesse contre 1,5% pour les garçons non hypospades. Le retard de croissance intra-utérine est associé significativement aux enfants hypospades avec un risque de plus de 6 fois et une fraction étiologique de risque chez les exposés de 83,16%.

6.1.8. Grossesse gémellaire

Tableau 77 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la grossesse gémellaire.

Grossesse gémellaire	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	15 (7,3%)	3 (1,5%)				
Non	190 (92,7%)	197 (98,5%)	0,004	5,16 (1,58-22,65)	80,71% (32,31-94,5)	5,90% (1,94-9,86)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

7,3% des enfants hypospades étaient issue d'une grossesse gémellaire contre 1,5% pour les enfants non hypospades. Les grossesses gémellaires augmentent significativement le risque d'hypospadias avec plus de 5 fois et une Fraction étiologique chez les exposés de 80,71%.

6.1.9. Stimulation hormonale

Tableau 78 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la stimulation hormonale de la grossesse.

Stimulation hormonale	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	39 (19,0%)	24 (12,0%)				
Non	166 (81,0%)	176 (88,0%)	0,051	1,72 (0,99-3,01)	41,96% (-0,69-66,54)	7,98% (0,27-15,69)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

19,0 % des mamans des enfants hypospades avaient bénéficiées d'une stimulation hormonale pour avoir leur grossesse contre 12,0% pour les mamans des enfants non hypospades. La stimulation hormonale semble augmenter le risque d'hypospadias avec une signification à la limite.

6.1.10. Début de Grossesse sous contraception

Tableau 79 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le début de grossesse sous contraception.

Début de grossesse sous contraception	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	16 (7,8%)	9 (4,5%)	0,16	1,79 (0,77-4,34)	44,34% (-29,06-75,99)	3,46% (-1,35-8,27)
Non	189 (92,2%)	191 (95,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEeOR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEpOR) : Fraction étiologique dans la population

7,8% des mamans des garçons atteints d’hypospadias étaient sous contraceptifs au début de leur grossesse contre 4,5% pour les mamans des garçons non hypospades, sans aucun lien.

6.1.11. Signes sympathiques

Tableau 80 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l’existence des signes sympathiques,

Signes sympathiques	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	97 (47,3%)	97 (48,5%)	0,81	0,95 (0,64-1,41)	4,63% (-40,85-35,42)	2,24% (-20,22-17,64)
Non	108 (52,7%)	103 (51,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(PFeOR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFpOR) : Fraction prévenue dans la population

47,3% des mères des enfants hypospades avaient des signes sympathiques durant leur grossesse contre 48,5% pour les mères des enfants non hypospades, sans aucun lien.

6.1.12. Anomalie placentaire

Tableau 81 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon les anomalies placentaires.

Anomalie placentaire	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	79 (38,5%)	51 (25,5%)	0,005	1,82 (1,19-2,80)	45,41% (16,54-64,29)	17,5% (6,33-28,67)
Non	126 (61,5%)	149 (74,5%)				

Total	205 (100%)	200 (100%)				
--------------	-------------------	-------------------	--	--	--	--

OR : Odds Ratio I.C : Interbvalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

38,5% des mères des enfants hypospades avaient des anomalies placentaires au début de leur grossesse contre 25,5 % pour les mères des enfants non hypospades. L'anomalie placentaire est un facteur qui augmente le risque d'hypospadias de presque de plus de 2 fois avec une fraction étiologique de risque chez les exposés de 45,41%.

6.1.13. Diabète gestationnel

Tableau 82 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon le diabète gestationnel.

Diabète gestationnel	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	18 (8,8%)	27 (13,5%)	0,13	0,61 (0,32-1,16)	38,32% (-15,94-67,19)	5,17% (-1,88-11,32)
Non	187 (91,2%)	173 (86,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Interbvalle de Confiance p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

8,8% des mères des enfants hypospades avaient un diabète gestationnel contre 13,5% pour les mères des enfants non hypospades, sans aucun lien de risque.

6.1.14. Infection au 1^{er} trimestre

Tableau 83 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'infection au 1^{er} trimestre.

Infection au 1 ^{er} trimestre	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	108 (52,7%)	76 (38,0%)	0,003	1,81 (1,22-2,70)	44,95% (18,22-62,95)	23,68% (9,89-37,47)
Non	97 (47,3%)	124 (62,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Interbvalle de Confiance p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

52,7% des mères des enfants hypospades avaient fait une infection durant les trois premiers mois de la grossesse contre 38% des mères des enfants non hypospades. L'infection maternelle au premier trimestre de la grossesse est associée significativement au risque d'hypospadias avec un OR de 1,81 et une fraction étiologique de risque chez les exposés proche de 45%.

6.1.15. Hyperthermie durant le premier trimestre

Tableau 84 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon l'hyperthermie durant le premier trimestre.

Hyperthermie	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	83 (40,5%)	35 (17,5%)				
Non	122 (59,5%)	165 (82,5%)	0,000	3,19 (2,02-5,10)	68,82% (50,65-80,3)	27,86% (18,51-37,22)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

40,5 % des mères des enfants hypospades avaient fait une hyperthermie durant les trois premier mois de la grossesse contre 17,5% pour les mères des enfants non hypospades. L'hyperthermie est fortement associée aux mères des enfants hypospades avec un risque de plus de 3 fois et une fraction étiologique de risque chez les exposés proche de 68,82%.

6.2. Régime alimentaire, expositions au tabagisme passif, au stress et mode d'accouchement.

6.2.1. Régime alimentaire

Tableau 85 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le régime alimentaire.

Régime alimentaire	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FER
Végétarien	182 (50,3%)	180 (49,7%)			
Protéinique	132 (46,8%)	150 (53,2%)			
Féculents	155 (47,7%)	170 (52,3%)			
Varié	111 (46,8%)	126 (53,2%)			

50,3 % des mères des garçons atteints d'hypospadias étaient sous régime alimentaire végétarien contre 49,7% pour les mères des enfants non hypospades, ans aucun lien de risque.

6.2.2 Expositions au tabagisme passif

Tableau 86 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au tabagisme passif durant leur grossesse.

Exposition au tabagisme passif	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	74 (36,1%)	50 (25,0%)				
Non	131 (63,9%)	150 (75,0%)	0,01	1,69 (1,10-2,60)	40,99% (9,42-61,56)	14,8% (3,69-25,9)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

36,1% des mères des enfants malades étaient exposées au tabac passif durant leur grossesse contre 25% pour les mères des enfants non malades. L'exposition au tabagisme passif est associée à un risque accru de l'hypospadias avec un risque supérieur à une fois et demi (OR=1,69) et une et une fraction étiologique de risque chez les exposés proche de 41%.

6.2.3. Expositions au stress

Tableau 87 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition au stress durant leur grossesse.

Etat de stress important	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Oui	143 (69,8%)	112 (56,0%)				
Non	62 (30,2%)	88 (44,0%)	0,004	1,81 (1,20-2,73)	44,82% (16,99-63,32)	31,26% (13,38- 49,14)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

69,8% des mères des enfants hypospades avaient subi un stress important durant leur grossesse contre 56% pour les mères des enfants non hypospades. Le stress semble un facteur qui augmente le risque de l'hypospadias. L'OR est de 1,81 et la fraction étiologique du risque chez les exposés est de 44,82%.

6.2.4. Mode d'accouchement

Tableau 88 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon leur mode d'accouchement.

Mode d'accouchement	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(FEeOR) (I.C)	(FEpOR) (I.C)
Césarienne	73 (35,6%)	68 (34,0%)				
Voie basse	132 (64,4%)	132 (66,0%)	0,73	1,07 (0,712-1,61)	6,84% (-40,22-38,12)	2,43% (-11,45-16,32)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEe/OR) : Fraction étiologique chez les exposés. (FEp/OR) : Fraction étiologique dans la population

35,6% des mères des enfants hypospades avaient accouchées par voie haute (césarienne) contre 34% pour les mères des enfants non hypospades sans lien significatif.

6.3 Prise médicamenteuse durant la grossesse

6.3.1 Prises médicamenteuses

Tableau 89 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon les prises médicamenteuses durant la grossesse.

Prises médicamenteuses	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	197 (96,1%)	196 (98,0%)				
Non	8 (3,9%)	4 (2,0%)	0,26	0,50 (0,13-1,69)	49,74% (-69,6-85,11)	--
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

96,1% des mères des enfants hypospades étaient sous médication durant leur grossesse contre 98% pour les mères des enfants non hypospades sans aucun lien de risque pour l'hypospadias.

6.3.2. Progestatifs

Tableau 90 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise de progestatifs durant la grossesse.

Progestatifs	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	63 (30,7%)	66 (33,0%)	0,62	0,90 (0,59-1,37)	9,92% (-36,84-40,71)	27% (-11,6, 14,65)
Non	142 (69,3%)	134 (67,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés.

(PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

30,7% des mères des enfants hypospades étaient sous progestatifs durant leur grossesse contre 33% pour les mères des enfants non hypospades sans aucun lien de risque.

6.3.3. Oestrogènes

Tableau 91 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d’œstrogènes durant la grossesse.

Oestrogène	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	16 (7,8%)	9 (4,5%)	0,17	1,79 (0,77-4,34)	44,34% (-29,06-75,99)	3,46% (-1,35-8,27)
Non	189 (92,2%)	191 (95,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio

I.C : Interbvalle de Confiance

p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés.

(PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

7,8 % des mères des enfants hypospades étaient sous œstrogènes au début de leur grossesse contre 4,5% pour les mères des enfants non hypospades sans lien de risque significatif.

6.3.4. Acide valproïque

Tableau 92 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d’acide valproïque durant la grossesse.

Acide valproïque	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,98	0,97 (0,06, 15,7)	2,45% (-1470, 93,94)	0,01% (-1,37-1,36)
Non	204 (99,5%)	199 (99,5%)				

Total	205 (100%)	200 (100%)				
--------------	-------------------	-------------------	--	--	--	--

OR : Odds Ratio *I.C : Interbvalle de Confiance* *p : p-value*

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. *(PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population*

La prise d'acide valproïque est identique pour les deux groupes. Aucun effet n'est retrouvé.

6.3.5. Vitamines

Tableau 93 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise de vitamines durant la grossesse.

Vitamines	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	149 (72,7%)	168 (84,0%)				
Non	56 (27,3%)	32 (16,0%)	0,005	0,50 (0,30-0,82)	49,32% (17,51-68,86)	41,43% (25,22-57,81)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio *I.C : Interbvalle de Confiance* *p : p-value*

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. *(PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population*

72,7% des mères des enfants hypospades étaient sous vitamine durant leur grossesse contre 84% pour les mères des enfants non hypospades. La prise des vitamines a effet protecteur objectivé par un OR inférieur à 1 et un IC de 0,30 à 0,82. La fraction de prévention est 49,13% chez les exposés.

6.3.6. Acide folique

Tableau 94 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'acide folique durant la grossesse.

Acide folique	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	126 (61,5%)	166 (83,0%)				
Non	79 (38,5%)	34 (17,0%)	0,0000	0,32 (0,20-0,52)	67,33% (48,05-79,46)	55,89% (16,87-64,25)
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio *I.C : Interbvalle de Confiance* *p : p-value*

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. *(PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population*

61,5% des mères des enfants hypospades étaient sous acide folique durant leur grossesse contre 83% pour les mères des enfants non hypospades. Comme pour les vitamines, l'acide folique a un rôle protecteur et de prévention. Son OR est de 0,32 et un IC de 0,20 à 0,52. La fraction de prévention chez les exposés est de 67,33%.

6.3.7. Antibiotiques et autres

Tableau 95 : Répartition des mamans des enfants hypospades et non hypospades selon la prise d'antibiotiques et d'autres médicaments durant la grossesse.

Antibiotiques	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	11 (5,4%)	7 (3,5%)	0,36	1,56 (0,59-4,35)	36,03% (-68,45-75,71)	--
Non	194 (94,6%)	193 (96,5%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				
Autres	Cas =205 n (%)	Témoins =200 n (%)	p	OR (I.C)	(PFeOR) (I.C)	(PFpOR) (I.C)
Oui	61 (29,8%)	50 (25,0%)	0,28	1,27 (0,81-1,97)	21,31% (-21,97, 49,23)	--
Non	144 (70,2%)	150 (75,0%)				
Total	205 (100%)	200 (100%)				

OR : Odds Ratio I.C : Intervalle de Confiance p : p-value

(PFe/OR) : Fraction prévenue chez les exposés. (PFp/OR) : Fraction prévenue dans la population

5,4% des mères des enfants hypospades étaient sous antibiotiques et 29,8% sous autres médicaments contre 3,5% et 25% successivement.

7. Caractéristiques professionnelles des parents :

7.1. Père :

7.1.1. Exposition antérieure aux produits toxiques, le secteur professionnel, l'activité professionnelle avant et durant la grossesse et leur ancienneté

7.1.1.1. Exposition antérieure aux produits toxiques

Tableau 96 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition antérieure aux produits toxiques.

Expositions paternelles antérieures aux produits toxiques	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEE OR	FEp OR
Oui	162 (79,0%)	75 (37,5%)	<0,000	6,24 (4,03-9,78)	84,07% (75,23-89,76)	66,44% (56,82-76,06)
Non	43 (2,10%)	125 (62,5%)				
Type						
Pesticides	48 (23,4%)	4 (2,0%)	0,000	14,9 (5,69-49,52)	86,62% (61,3, 95,37)	21,85% (15,74-27,97)
Solvants	52 (25,4%)	26 (13,0%)	0,001	2,27 (1,35-3,85)	93,32% (81,09-97,64)	14,21% (5,96-22,46)
Produits BTP	38 (18,5%)	10 (5,0%)	0,000	4,309 (2,12-9,34)	76,87% (52,15-88,82)	14,25% (8,02-20,48)
Détergents	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0,57	1,957 (0,14-58,1)	48,99% (-100-95,41)	0,47% (-1,19-2,14)
Autres produits	22 (10,7%)	34 (17,0%)	--	--	--	--

OR : Odds Ratio IC : Intervalle de Confiance p : p-value

(FEE|OR) : Fraction étiologique chez les exposés, (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population

25,4% des pères des enfants hypospades étaient exposés aux solvants, 23,4% aux pesticides et 18,5% aux produits de BTP contre 13%, 2,0% et 5,0% successivement pour les pères des enfants non hypospades. Le risque est très significatif avec l'exposition aux pesticides, aux solvants et aux produits de BTP. Les fractions étiologiques de risque chez les exposés varient entre 76% et 93%.

7.1.1.2. Secteur professionnel avant et durant la grossesse

Tableau 97 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le secteur professionnel avant et durant la grossesse.

Secteurs professionnels avant et durant la grossesse		Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
BTP	61 (29,7%)	24 (12,0%)	0,000	3,09 (1,85-5,29)	20,18% (11,98-28,38)	67,81% (45,8-80,88)	
Agricole	70 (34,1%)	13 (6,5%)	<0,000	7,42 (4,02-14,47)	86,59% (74,78-92,87)	29,57% (22,16-36,97)	
Secteurs professionnels avant et durant la grossesse		Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	PFe OR	PFp OR
Tertiaire	45 (22,0%)	119 (59,5%)	<0,000	0,19 (0,12-0,29)	80,86% (70,43-87,61)	48,11% (39,3-56,14)	
Industrie	29 (14,2%)	44 (22,0%)	0,04	0,58 (0,34-0,97)	41,58% (2,13-65,13)	9,148% (-0,08-16,82)	

OR : Odds Ratio

I,C : Intervalle de Confiance

p : p-value

(FEe|OR) : Fraction étiologique chez les exposés, (FEp|OR) : Fraction étiologique dans la population

(PFEe|OR) : Fraction prévenue chez les exposés, (FEp|OR) : Fraction prévenue dans la population,

34,1% des pères des garçons hypospades avaient exercés dans le secteur agricole et 29,7% dans le secteur de BTP contre 6,5% et 12% pour les pères des garçons non hypospades. Les secteurs les plus à risque sont le secteur agricole et le secteur de BTP avec des liens de risque très significatif.

7.1.1.3. Activité professionnelle avant et durant la grossesse:

Tableau 98 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'activité professionnelle avant et durant la grossesse.

Poste occupé	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Agriculteur	70 (34,1%)	8 (4,0%)	<0,000	12,37 (5,98-28,4)	91,96% (82,75-96,26)	31,4% (24,37-38,44)
Métier de BTP	39 (19,0%)	15 (7,5%)	0,000	2,89 (1,55-5,57)	65,49% (35,12-81,64)	12,46% (5,70-19,22)
Maintenancier	18 (8,8%)	19 (9,5%)	0,801	0,9172 (0,46-1,81)	--	--
Menuisier	15 (7,3%)	7 (3,5%)	0,090	2,173 (0,87-5,81)	--	--
Peintre	7 (3,4%)	2 (1,0%)	0,099	3,49 (0,76-24,78)	--	--
Agent production	11 (5,4%)	25 (12,5%)	0,011	0,3978 (0,183-0,822)	--	--
Agent de nettoyage	4 (2,0%)	9 (4,5%)	0,146	0,4232 (0,111-1,377)	--	--
Autres	41 (20%)	115 (57,5%)	--	--	--	--

34,1% des pères des enfants malades étaient des agriculteurs, 19,0% avaient un métier de BTP, 8,8% maintenanciers, 7,3% menuisiers, 5,4 agents de production, 3,4% peintres et 2,0% agents de nettoyage.

7.1.1.4. Ancienneté de l'activité professionnelle paternelle

Tableau 99 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon l'ancienneté de l'activité professionnelle.

Ancienneté (ans)	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FER
Moyenne	$14,26 \pm 8,95$	$14,05 \pm 8,31$	0,808	--	--
Min-Max	01-40	01-40			
Ancienneté (ans)	Cas n = 205	Témoins n = 200			
< 05	39 (19,0)	23 (11,5)			
05-09	33 (16,1)	43 (21,5)			
10-14	40 (19,5)	54 (27,0)			
15-19	34 (16,6)	31 (15,5)			
20-24	33 (16,1)	24 (12,0)			
25-29	14 (6,8)	15 (7,5)			
≥ 30	12 (5,9)	10 (5,0)			

L'ancienneté moyenne de l'activité professionnelle paternelle des cas est de $14,2 \pm 8,9$ ans.

7.1.2. Degré d'exposition et moyens de protection liés à l'activité professionnelle du père avant et durant la grossesse.

7.1.2.1. Degré d'exposition lié à l'activité professionnelle du père avant et durant la grossesse.

Tableau 100 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon le degré d'exposition.

Degré d'exposition	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Faible	38 (18,5%)	101 (50,5%)		--	--	--
Moyen	89 (43,4%)	81 (40,5%)	0,55	1,12 (0,75-1,6)	--	--
Fort	78 (38,0%)	18 (9,0%)	<0,000	6,18 (3,57-11,08)	83,9% (71,8-90,8)	31,92% (24,04-39,8)

Le degré d'exposition lié à l'activité professionnelle avant et durant la grossesse des pères des enfants hypospades était fort chez 38% des cas contre 9% pour les pères des enfants non hypospades. L'intensité forte de l'exposition paternelle augmente le risque d'hypospadias de plus de 6 fois avec fraction étiologique de risque de 83,9%.

7.1.2.2. Moyens de protection liés à l'activité professionnelle du père avant et durant la grossesse.

Tableau 101 : Répartition des pères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de protection liés à l'activité professionnelle du père avant et durant la grossesse.

Protection collective	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEE OR	FEp OR
Aucune						
Oui	149 (72,7%)	63 (31,5%)	0,000	4,23 (2,11-8,67)	76,51% (52,86-88,29)	69,51% (52,86-88,29)
Non	15 (7,3%)	27 (13,5%)				
Non concerné	41 (20,0%)	110 (55,0%)				
Ventilation générale						
Non	150 (73,2%)	63 (31,5%)	0,000	4,561 (2,25-9,50)	78,22% (55,73-89,29)	71,54% (54,7-88,39)
Oui	14 (6,8%)	27 (13,5%)				
Non concerné	41 (20,0%)	110 (55,0%)				
Aspiration à la source						
Non	158 (77,1%)	79 (39,5%)	0,009	3,646 (1,30-11,02)	72,73% (23,56-90,27)	70,07% (41,3-98,83)
Oui	6 (2,9%)	11 (5,5%)				
Non concerné	41 (20,0%)	110 (55,0%)				
Port d'EPI						
Non	158 (77,1%)	86 (43,0%)	0,001	3,006 (1,47-6,28)	66,87% (37,53-85,32)	61,43% (37,53-85,32)
Oui	14 (6,8%)	23 (11,5%)				
Non concerné	33 (16,1%)	91 (45,5%)				

72,7% des pères des garçons hypospades n'étaient sous aucune protection collective et 77,1% n'avaient pas porté les EPI durant la pratique de leur activité professionnelle avant et durant la grossesse contre 31,5% et 43% successivement pour les pères des enfants non hypospades.

L'absence de protection collective pourrait être un facteur de risque d'hypospadias.

7.2. Mère :

7.2.1. Exposition antérieure aux produits toxiques et statut professionnel de la mère avant et durant la grossesse

7.2.1.1. Exposition antérieure aux produits toxiques

Tableau 102 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'exposition antérieure aux produits toxiques,

Expositions maternelles antérieures aux produits toxiques	Cas n = 205	Témoins n = 200	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Oui	95 (46,3%)	79 (39,5%)	0,16	1,32 (0,89-1,96)	24,4% (-12,17-49,05)	11,31% (-3,72-26,34)
Non	110 (53,7%)	121 (60,5%)				
Type						
Détergents	52 (25,4%)	72 (36,0%)	--	--	--	--
Pesticides	20 (9,8%)	0 (0,0%)	--	--	--	--
Produits de coiffures	15 (7,3%)	4 (2,0%)	--	--	--	--
Solvants	4 (2,0%)	1 (0,5%)	--	--	--	--
Ensemble des PE	91	77	0,23	1,27 (0,85-1,90)	--	--

46,3% des mères des enfants hypospades étaient exposées aux produits toxiques dont 25,4% aux détergents, 9,8% aux pesticides, 7,3% aux produits de coiffure et 2,0% aux solvants.

7.2.1.2. Statut professionnel de la mère avant et durant la grossesse

Tableau 103 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le statut professionnel avant et durant la grossesse.

Statut professionnel de la mère avant et durant la grossesse	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Mère en activité	65 (31,7%)	87 (43,5%)	--	--	--	
Mère non employée	140 (68,3%)	113 (56,5%)	--	--	--	

31,7% des mères des enfants malades étaient employées et 68,3% étaient inactif avant et durant leur grossesse,

7.2.2. Secteur professionnel, activité professionnelle avant et durant la grossesse et leur ancienneté,

7.2.2.1. Secteur professionnel maternel avant et durant la grossesse

Tableau 104 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le secteur professionnel avant et durant la grossesse.

Secteurs professionnels de la mère	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Tertiaire	31 (47,7%)	61 (70,1%)	--	--	--	
Secteur de santé	4 (6,1%)	21 (24,1%)	--	--	--	
Industrie	3 (4,6%)	2 (2,3%)	--	--	--	
Agricole	17 (26,1%)	1 (1,1%)	--	--	--	
Artisanat	10 (15,4%)	2 (2,3%)	--	--	--	
Agricole/Artisanat	27 (41,5%)	3 (3,4%)	0,003176	7,631 (1,77-52,89)	87,06% (38,69-7,27)	13,39% (3,99-22,79)

26,1% des mamans des garçons hypospades avaient travaillées dans le secteur agricole et 15,4% dans le secteur d'artisanat contre 1,1% et 2,3% pour les mamans des enfants non hypospades. Le secteur agricole et d'artisanat sont des secteurs à très haut risque pour l'hypospadias.

7.2.2.2. Activité professionnelle avant et durant la grossesse

Tableau 105 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'activité professionnelle avant et durant la grossesse.

Activités professionnelles maternelles	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Poste occupé						
Agent administratif	22 (33,8%)	30 (34,6%)	--	--	--	
Enseignante	9 (13,8%)	26 (29,9%)	--	--	--	
Personnel de santé	4 (6,1%)	21 (24,1%)	--	--	--	
Agricultrice	17 (26,1%)	0 (0,0%)	--	--	--	
Coiffeuse	5 (7,7%)	2 (2,3%)	--	--	--	
Agricultrice/Coiffeuse	22 (33,8%)	2 (2,3%)	0,000	21,74 (4,88-96,79)	95,4% (79,53-98,97)	32,29% (20,32, 44,26)
Autres	8 (12,3%)	8 (9,1%)	--	--	--	

26,1% des mères des garçons hypospades étaient agricultrices, 13,8% enseignante et 7,7% coiffeuses. **L'agriculture et la coiffure sont les métiers les plus risqués.**

7.2.2.3. Ancienneté de l'activité professionnelle maternelle

Tableau 106 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon l'ancienneté de l'activité professionnelle.

L'ancienneté de l'activité professionnelle	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Ancienneté (ans)						
Moyenne	$8,63 \pm 5,95$	$6,59 \pm 5,01$	0,02			
Min-Max	1-24	1-22				
Ancienneté (ans)						
> 09 ans	30 (46,2%)	22 (25,3%)	0,00	2,516 (1,26-5,06)	60,51% (21,54-80,13)	27,93% (9,47-46,39)
< 09 ans	35 (53,8%)	65 (74,7%)				
Classe Ancienneté (ans)						
< 05 ans	23 (35,4%)	35 (40,2%)				
05-09 ans	12 (18,4%)	30 (34,5%)				
10-14 ans	20 (30,8%)	15 (17,2%)				
15-19 ans	6 (9,2%)	6 (6,9%)				
≥ 20 ans	4 (6,1%)	1 (1,1%)				

L'ancienneté moyenne de l'activité professionnelle des mères des enfants hypospades est de $8,6 \pm 5,9$ ans contre $6,5 \pm 5,0$ ans pour les mères des enfants non hypospades.

Les mères des enfants hypospades avaient une ancienneté professionnelle moyenne **significativement plus élevée** que les mères des enfants non hypospades,

7.2.3. Degré d'exposition et moyens de protection liés à l'activité professionnelle de la mère avant et durant la grossesse.

7.2.3.1. Degré d'exposition

Tableau 107 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon le degré d'exposition.

Degré d'exposition	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR (IC)	FEe OR	FEp OR
Faible	36 (55,4%)	58 (66,7%)		--	--	--
Moyen	19 (29,2%)	25 (28,7%)	0,94	--	--	--

Fort	10 (15,4%)	4 (4,6%)	0,02	3,74 (1,14-14,3)	73,49% (11,25-92,0)	11,31% (1,244-21,37)
-------------	------------	----------	-------------	---------------------	------------------------	-------------------------

Le degré d'exposition lié à l'activité professionnelle avant et durant la grossesse des mères des garçons hypospades était fort chez 15,4 % des cas contre 4,6% pour les mères des enfants non hypospades. L'exposition professionnelle forte est associée significativement à l'hypospadias.

7.2.3.2. Moyens de protection liés à l'activité professionnelle de la mère avant et durant la grossesse.

Tableau 108 : Répartition des mères des enfants hypospades et non hypospades selon les moyens de protection liés à l'activité professionnelle de la mère avant et durant la grossesse.

Protection collective	Cas n = 65	Témoins n = 87	p	OR	IC
Aucune					
Oui	25 (38,5%)	8 (9,2%)	0,01	0,16	0,02-0,75
Non	40 (61,5%)	2 (2,3%)			
Non concerné	--	77 (88,5%)			
Ventilation générale					
Oui	25 (38,5%)	2 (2,3%)	0,26		
Non	40 (61,5%)	8 (9,2%)			
Non concerné		77 (88,5%)			
Aspiration à la source					
Non	25 (38,5%)	10 (11,5%)	--	--	--
Non concerné	40 (61,5%)	77 (88,5%)			
Port d'EPI					
Non	26 (40,0%)	26 (29,9%)	0,02	2,55	1,08-6,21
Oui	12 (18,4%)	31 (35,6%)			
Non concerné	27 (41,6%)	30 (34,5%)			

38,5% des mamans des enfants malades n'étaient sous aucune protection collective et 40 % n'avaient pas porté les EPI durant la pratique de leur activité professionnelle avant et durant la grossesse contre 9,2% et 29,9% successivement pour les mamans des enfants non malades. L'absence de protection collective pourrait être un facteur de risque.

7.2.4. Principaux facteurs de risque d'hypospadias

7.2.4.1. Principaux facteurs de risque extra professionnels d'hypospadias

Tableau 109 : Récapitulatif des principaux facteurs de risque extra professionnels d'hypospadias.

Facteurs de risque extra professionnels d'hypospadias	Cas n = 205	Témoins n = 200	OR (IC)	FER
Caractéristiques de l'enfant				
Âge (ans)				
Moyenne	4,9 ± 3,4	3,4 ± 3,6		
Min-Max	0-15	0-15		
Petit poids de naissance(g) ≤ 2500	46 (22,4%)	15 (7,5%)	3,57* (1,91-6,63)	71,9% (47,9-84,9)
Facteurs de risque paternels				
1- Âge à la conception de la grossesse (ans)				
Moyenne	36,30 ± 6,09	36,37 ± 6,38		
Min-Max	22,5-54	24-53		
2- Niveau scolaire				
Primaire + Moyen	128 (62,4%)	90 (45,0%)	2,03* (1,36-3,03)	50,78% (26,81-66,9)
3- Consommation d'alcool	20 (9,8%)	6 (3,0%)	3,48* (1,41-9,68)	71,39% (27,19-88,76)
Facteurs de risque gestationnels				
Âge de la mère (ans)				
Moyenne	29,50 ± 6,10	29,78 ± 5,72	-	-
Min-Max	17-44	18-44		
Prématurité < 37 SA	36 (17,6%)	18 (9,0%)	2,15* (1,1-4,3)	53,57% (15,13-74,6)
Retard de croissance intra-utérine	17 (8,3%)	3 (1,5%)	5,91* (1,85-25,67)	83,16% (41,6-95,14)
Grossesse gémellaire	15 (7,3%)	3 (1,5%)	5,16* (1,58-22,65)	80,71% (32,31-94,5)
Stimulation hormonale	39 (19,0%)	24 (12,0%)	1,72* (0,99-3,01)	41,96% (-0,69-66,54)
Anomalie placentaire	79 (38,5%)	51 (25,5%)	1,82* (1,19-2,80)	45,41% (16,54-64,29)
Infection au 1^{er} trimestre	108 (52,7%)	76 (38,0%)	1,81* (1,22-2,70)	44,95% (18,22-62,95)
Hyperthermie au premier trimestre	83 (40,5%)	35 (17,5%)	3,19 (2,02-5,10)	68,82% (50,65-80,3)
Caractéristiques de la vie conjugale				
Notion de consanguinité	45 (22,0%)	16 (8,0%)	3,22* (1,77-6,07)	69,08% (43,18-83,18)
Habitat :				
Zone rurale	105 (51,2%)	21 (10,5%)	8,89* (5,30-15,38)	88,83% (81,05-93,41)
À proximité d'une ferme	78 (38,0%)	15 (7,5%)	7,53* (4,22-14,1)	86,8% (76,02-92,73)

À proximité d'une usine	46 (22,4%)	8 (4,0%)	6,91* (3,27-16,09)	85,6% (68,59-93,4)
À proximité d'un incinérateur	44 (21,5%)	13 (6,5%)	3,91* (2,07-7,78)	74,56% (51,1-86,77)
À proximité d'une décharge	41 (20,0%)	12 (6,0%)	3,90* (2,01-7,96)	74,47% (49,78-87,02)

Plusieurs facteurs étaient associés significativement à l'hypospadias comme : le petit poids de naissance, la consommation paternelle d'alcool, la prématureté, la gemellarité, l'habitat rurale...

7.2.3.2. Principaux facteurs de risque professionnels d'hypospadias

Tableau 110 : Récapitulatif des principaux facteurs de risque professionnels d'hypospadias.

Facteurs de risque professionnels d'hypospadias	Cas n = 205	Témoins n = 200	OR (IC)	FER
Caractéristiques professionnelles				
Exposition aux pesticides				
Mère	20 (9,8%)	0 (0,0%)	--	--
Père	48 (23,4)	4 (2,0%)	14,9 (5,69-49,52)	86,62% (61,3, 95,37)
Exposition aux solvants				
Mère	4 (2,0%)	1 (0,5%)	--	--
Père	52 (25,4%)	26 (13,0%)	2,27 (1,35-3,85)	93,32% (81,09-97,64)
Profession Paternelle				
Agriculteur	70 (34,1%)	8 (4,0%)	12,37 (5,98-28,4)	91,96% (82,75-96,26)
Métier de BTP	39 (19,0%)	15 (7,5%)	2,89 (1,55-5,57)	65,49% (35,12-81,64)
Profession maternelle				
Agricultrice/Coiffeuse	22 (33,8%)	2 (2,3%)	21,74 (4,88-96,79)	95,4% (79,53-98,97)

L'agriculture et le métier de BTP sont les principaux métiers à risque,

8. Analyse multi variée :

L'analyse multi variée a identifié plusieurs facteurs significativement associés à l'hypospadias.

Les risques les plus élevés concernaient le **diabète maternel pré-gestationnel** (OR = 9,09 IC 95 % = 1,75–50,0 ;*p* = 0,008), le **petit poids de naissance** (OR = 3,32 ; IC 95 % = 1,46–7,55 ; p*= 0,004), ainsi que les expositions environnementales telles que la **proximité d'une usine** (OR = 3,33 ; IC 95 % = 1,22–9,09 ; p* = 0,019) ou d'une **ferme** (OR = 2,70 ; IC 95 % = 1,06–6,67 ; p* = 0,036), L'**exposition paternelle aux toxiques** (OR = 3,23 ; IC 95 % = 1,35–7,69 ; p* = 0,008) et une **expérience professionnelle paternelle (niveau 2)** (OR = 2,27 ; IC 95 % = 1,06–4,85 ; p* = 0,033) étaient également significatives.

En revanche, les antécédents familiaux, les infections du premier trimestre et la proximité d'un incinérateur n'étaient pas associés à l'hypospadias (p* > 0,05), Le modèle présentait un bon ajustement (test de Hosmer-Lemeshow : $\chi^2 = 4,944$; p* = 0,764) et une bonne performance discriminatoire (précision globale = 82,7%), bien que l'estimation ait atteint le nombre maximal d'itérations, suggérant une possible séparation parfaite des données pour certains prédicteurs.

Les pseudo-R² de Cox & Snell (0,479) et Nagelkerke (0,639) indiquaient une explication modérée à forte de la variance.

Tableau 111 : Facteurs associés à l'hypospadias (analyse multivariée, **n=405**).

Variable	OR ajusté (IC 95%)*	p-value
Facteurs de risque significatif		
Petit poids de naissance	3,32 (1,46-7,55)	0,004
Diabète maternel pré-existant	9,09 (1,75-50,0)	0,008
Proximité d'une ferme	2,70 (1,06-6,67)	0,036
Proximité d'une usine	3,33 (1,22-9,09)	0,019
Exposition paternelle aux toxiques	3,23 (1,35-7,69)	0,008
Métier de BTP	2,27 (1,06-4,85)	0,033
Facteurs de risque non significatif		
Infection 1er trimestre	1,30 (0,73-2,33)	0,372
ATCD familiaux paternels	1,49 (0,75-2,99)	0,256
ATCD familiaux maternels	1,37 (0,68-2,78)	0,386
Proximité incinérateur	0,81 (0,30-2,22)	0,690
Autres métiers du père	1,01 (0,34-3,03)	0,978

IV- DISCUSSION :

Prévalence locale de l'hypospadias au niveau de la commune de Sétif durant l'année 2023 :

Une prévalence de 9,79 pour 1000 naissances vivantes de sexe masculin a été retrouvée au niveau de la commune de Sétif, elle reste inférieure à celle trouvée au Québec (11,4) avec IC à 95% : [11,1-11,6] [223].

Une autre étude réalisée au Danemark a trouvé que la prévalence de l'hypospadias est passée de 0,24% en 1977 à 0,52% en 2005 [224]. Théoriquement, la prévalence de l'hypospadias connaît une grande hétérogénéité à travers le monde [68].

1. Identification des sujets d'étude :

1.1. Caractéristiques de l'enfant :

Nous avons inclus dans notre étude 405 enfants, 205 enfants hypospades (cas-malades) et 200 non hypospades (témoins non-malades).

L'âge moyen des enfants atteints d'hypospadias est de $4,9 \pm 3,4$ ans, notre population est plus âgée que celle de l'étude de Rahmouni 2024 ($2,9 \pm 1,4$ ans) [225], de Celebi Bitkin 2021 ($3,5 \pm 2,0$ ans) [226] et Rimtebaye 2017 (3,65 ans) [227]. Également l'étude de Ndour en 2015 a révélé un âge moyen de 4,0 ans [228] et Ali Sheikh en 2019 de 5,0 ans [229].

À la naissance, le poids moyen de nos enfants malades était de $3089,7 \pm 688,7$ g. Ce poids est similaire à celui rapporté dans l'étude d'Akin en 2011 ($3020,36 \pm 579$ g) [11] et de Carlson en 2009 ($3079 \pm 880,1$ g) [10]. Il est inférieur à celui retrouvé dans la série de Stoll en 1990 (3193g) [230]; de Légale en 2012 ($3169,68 \pm 740$ g.) [231] et de Kovalenko en 2019 ($3291,0 \pm 540,7$ g) avec ($p < 0,01$) [249]. Par ailleurs une différence significative a été observée avec le poids de naissance ($p < 0,001$).

Dans notre étude un petit poids de naissance <2500 g a été mis en évidence chez 22,4% des enfants hypospades, ce taux est inférieur à celui retrouvé dans l'étude de Rocheleau en 2011 (27,1%) [37], de Tusha Sharma en 2014 (56,6%) avec ($p = 0,02$) [233] et de Bu en 2025 (47,37%) [234]. Il est supérieur cependant aux résultats des travaux de l'équipe d'Ormond en 2009 (13,8%) avec OR=1,71 IC 95% [1,11-2,66] ;($p = 0,010$) [52].

Lien bien établi existe entre l'hypospadias et le faible poids de naissance ($p < 0,0001$). Ce lien est possiblement dû à une insuffisance placentaire ou à des facteurs génétiques ou environnementaux qui affectent la croissance fœtale et le développement génital.

1.2. Identification des parents :

1.2.1. Le père :

1.2.1.1. Caractéristiques socio-démographiques et habitudes toxiques paternels :

Notre travail trouvait :

L'âge moyen des pères des enfants hypospades au début de la grossesse était de $36,3 \pm 6,09$ ans avec 35,1% d'entre eux ayant un âge compris entre 35 et 39 ans.

Notre population paternelle des enfants atteints d'hypospadias est plus âgée que celle étudiée dans la série de Celebi Bitkin ($25,7 \pm 1,4$ ans) [226] et presque similaire à celle de l'étude Iranienne de Mohammadzadeh ($35 \pm 6,5$ ans) avec ($p=0,1$) [235].

Aviles dans sa série a trouvé 9,0% des pères des garçons malades étaient âgés entre 35 et 39 ans [14] sans différence significative.

L'âge paternel ne semble pas être associé à l'hypospadias dans cette étude, contrairement à certaines publications suggérant un risque accru avec l'âge avancé.

62,4% des pères des enfants hypospades avaient un niveau d'instruction bas, ce taux est nettement supérieur à celui noté dans l'étude de Brouwers en 2006 (29,8%) [20] et dans les travaux de l'équipe de Rocheleau en 2011 (36,2%) [37]. Il existe une association significative avec le niveau bas d'instruction ($p<0,0001$).

Un faible niveau d'éducation pourrait être un indicateur d'un niveau socio-économique défavorable. Des études antérieures lient le statut socio-économique bas à un risque accru de malformations congénitales.

42% des pères des enfants hypospades sont des fumeurs, ce résultat est proche à celui retrouvé dans l'étude chinoise de Xu (42,5%) avec OR=1,014 IC 95 % [0,73-1,39] ($p=0,93$) [13] et l'étude de Brouwers (40,1%) avec OR=1,4 IC 95% [1,0-1,9] [20].

Contrairement à certaines méta-analyses, notre étude n'a pas trouvé de lien entre tabagisme paternel et hypospadias.

La consommation d'alcool paternelle des enfants hypospades est de 9,8%, elle reste inférieure à celle trouvée dans l'étude chinoise de Xu (60,6%) avec OR=0,86 IC 95% [0,63-1,19] ($p=0,37$) [13] et dans les travaux de l'équipe de Sastre en 2019 (53,8%) [24]. Ce résultat peut être expliqué par la sous déclaration de la consommation d'alcool par les papas. Une différence significative ($p=0,006$) a été observé avec la consommation paternelle d'alcool entre les cas et les témoins. L'alcool est un facteur de risque significatif d'hypospadias.

La consommation des drogues (psychotropes, cannabis) par les pères des enfants hypospades était 3,9%, ce taux est proche à celui trouvé dans la série chinoise de Xu (4,1%) avec OR=0,53 IC 95% [0,25-1,12] (**p=0,093**) [13]. Pas de lien significatif concernant la consommation paternelle des drogues (**p=0,61**).

1.2.1.2. Antécédents personnels et familiaux des pères :

Dans notre série :

Un hypospadias a été trouvé dans 3,9% des pères des enfants malades, ce taux est similaire à celui révélé dans l'étude de Brouwers (3,7%) avec OR=9,8 IC 95%[1,3-73,0] [20] et inférieur à celui noté dans la série de Légame (4,5%) [231] et d'Akin (8,8%) [11].

L'hypospadias paternel semble plus fréquent chez les pères des enfants hypospades, ce qui suggère une prédisposition génétique.

Une hypofertilité a été rapportée par les pères des enfants hypospades dans 5,9% des cas, notre résultat concorde avec la littérature ; (4,5%) avec OR=1,7 IC 95% [0,8-3,4] [12], (5,1%) avec OR=2,2 IC 95 % [0,9-5,4] [17] et (8,3%) [226], mais pas de lien significatif avec l'hypofertilité paternelle.

Des antécédents familiaux connus de malformations étaient retrouvés dans 20,5% des pères des enfants hypospades, ce taux est inférieur à celui mentionné dans l'étude d'Akin (39,3%) avec OR=5,87 ; IC 95% [2,48-13,93] [11] et supérieur à celui trouvé dans la série de Xu (5,1%) avec OR=2,11 ; IC 95% [0,98-4,57] (**p=0,051**) [13] mais sans différence significative (**p=0,14**).

Des antécédents familiaux d'hypospadias étaient mis en évidence dans 14,1% des pères des enfants hypospades, selon les données de la littérature, ce résultat est similaire à celui montré par Légame (14%) [231], supérieur à celui trouvé par l'équipe de Xu (2,6%) avec OR=5,52 ; IC 95% [1,47-20,77] (**p=0,005**) [13] et inférieur à celui mentionné par la série d'Akin (28,6%) avec OR=6,32 ; IC 95% [2,39-16,7] (**p=0,0001**) [11] et d'Olivier (28,4%) [236].

L'hypospadias familial est plus fréquent chez les pères des enfants malades, cela évoque l'existence d'une composante génétique.

1.2.2. La mère :**1.2.2.1. Caractéristiques socio-démographiques maternels :****1.2.2.1.1. Niveau d'instruction :**

Dans notre étude :

53,2% des mères des garçons atteints d'hypospadias avaient un niveau d'instruction bas (illettré, primaire, moyen), ce taux est supérieur à celui noté dans les autres études ; Pierik (37,5%) avec OR=1 [237], Brouwers (24,6%) [20], Akre, (14%) avec OR=1,5 ; IC 95% [0,93-2,4] [25], Rocheleau (6%) [37], Kovalenko (37,2%) avec ($p=0,53$) [232], Sheth (20,1%) [238], Zaganjor(7,6) [239] et inférieur à celui rapporté par Carbone (58,1%) [240].

Un faible niveau d'instruction de la maman est associé significativement ($p<0,0001$) à la survenue d'hypospadias chez son enfants.

1.2.2.2. Indice de Masse Corporelle (IMC) :

Notre travail révélait :

IMC moyen des mères des garçons atteints d'hypospadias était $28,7 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ et 38,5% d'entre elles étaient classées obèses. Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans plusieurs études : Celebi Bitkin ($24 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ et 16,6%) [226], Mao (2,6%) avec OR=3,21 ; IC 95% [0,34-30,60] ($p=0,31$) [241], Kovalenko ($23,62 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$) avec ($p=0,72$) [232], van Rooij (7,3%) avec OR=1,2 ; IC 95% [0.7-2.1] [12], Elisabeth (9,0%) [242], Zaganjor (18,0%) [239] et Wang (6,2%) avec ($p=0,3$) [243].

Également l'équipe de Kjersgaard a publié en 2022 une série portant sur 85923 garçons issus de deux grandes cohortes de grossesse danoises dont 502 garçons ont reçu un diagnostic d'hypospadias. Cette étude a analysé de façon détaillée les facteurs liés au mode de vie en début de grossesse collectés entre 1989 et 2012. Elle a révélé que 6,8% des mères des enfants hypospadiques étaient obèses [244].

Les mères des enfants hypospadiques sont plus fréquemment obèses par rapport aux mères des enfants non hypospadiques. Une association significative ($p=0,05$) avec l'IMC a été constatée chez les cas. Ce résultat rejoint la littérature qui établit un lien entre l'obésité maternelle et un risque accru d'hypospadias.

1.2.2.3. Antécédents personnels gynécologiques des mères des enfants hypospades et non hypospades :

1.2.2.3.1. Troubles pubertaire :

L’analyse des troubles pubertaires a montré :

4,9% des mères des enfants hypospades avaient une puberté précoce et 9,3% avaient un retard pubertaire, ces taux sont nettement inférieurs à ceux retrouvés dans la série d’Akre (34% et 33% respectivement) avec OR=1,05 ; IC 95% [0,72-1,5] et OR=1,2 IC 95% [0,77-1,7] [25]. Aucune différence significative ($p=0,20$, $p=0,40$) n’a été observée, bien que des perturbations endocriniennes durant la puberté puissent théoriquement affecter la future fonction reproductive.

1.2.2.3.2. Hypofertilité maternelle :

Notre travail retrouvait :

5,4% des mères des garçons atteints d’hypospadias avaient des antécédents d’hypofertilité. L’étude de Woud réalisée en 2015 portant sur 1936 enfants hypospades (de 2^{ème} et de 3^{ème} degré) et 5183 témoins avait mis en évidence 10,14% avec OR=2,4 ; IC 95% [1,9-2,9] d’hypofertilité maternelle chez les enfants atteint d’hypospadias [16]. Également l’étude de Brouwers (7,37%) avec OR=1,9 IC 95% [1,0-3,9] [20] et de Van Rooij (8%) avec OR=0,8 IC 95% [0,5-1,3] [12].

Pas d’assiation significative ($p=0,13$) avec l’hypofertilité maternelle, ce qui contraste avec les résultats des études précédentes.

1.2.2.3.3. Mortalité néonatale :

Dans notre série :

8,8% des mères des enfants malades avaient un antécédent de mortalité néonatale, ce pourcentage est supérieur à celui montré dans les études antérieures notamment d’Akre (0,7%) avec OR=0,94 ; IC 95% [0,17-5,2] [25] et de Bu (1,32%) [234].

Dans le même sens Weidner en 1999 a réalisé une recherche danoise sur 1345 cas d’hypospadias, 6177 cas de cryptorchidie et un groupe témoins de 23 273 garçons, indiquant ainsi des facteurs de risque communs à l’hypospadias et la cryptorchidie a trouvé 1,5% avec OR*=2,02 ; IC 95% [1,26-3,25] des mères des enfants hypospades avaient un antécédent de mortalité néonatale [18].

L’analyse a révélé une corrélation significative ($p=0,02$) avec la survenue du décès néonatal. Cette observation est cohérente avec les travaux de Fernandez [OR=4,20 ; IC à 95% (1,11-16,66) ($p=0,02$)] et suggérant des complications gestationnelles ou des anomalies fœtales sous-jacentes.

1.2.2.3.4. Avortement antérieur :

Nos données ont objectivé ce qui suit :

40,5% des mères des enfants hypospades avaient des antécédents d'avortement. Ce taux est nettement supérieur à celui retrouvé dans la littérature notamment (26,3%) avec OR=1,0 ; IC 95% [0,5-2,0] [35], (10,1%) avec ($p=0,53$) [232] et (1,9%) avec ($p=0,703$) [24].

Aucun lien significatif n'est observé avec les antécédents d'avortement ($p=0,21$) Nos conclusions sont en adéquation avec les travaux cités, mais il est à noter que la littérature rapporte également une corrélation entre l'avortement antérieur et l'apparition de l'hypospadias.

1.2.2.3.5. HTA gravidique :

Des antécédents d'HTA gravidique étaient retrouvés chez 19,5% des mères des enfants malades.

Selon les données de la littérature Woud a révélé (20,5%) des mères des enfants hypospades avaient une hypertension artérielle [16] ; Sun (6,8%) avec ($p=0,006$), OR=4,75 ; IC 95% [1,88-11,9] [12] ,Akay (5,6%)avec ($p=0,39$) [245], Wang (25,8%) avec ($p<0,01$) [243] et Indriasari (29,2%) avec ($p=0,89$) [246].

Aucune association significative ($p=0,60$) n'a été constatée avec les pathologies hypertensives de la grossesse contrairement à certaines études sus citées [15], [243].

1.2.2.3.6. Pré éclampsie :

Dans notre étude :

2,4% des mères des enfants atteints d'hypospadias avaient un antécédent de pré-éclampsie, ce taux est nettement inférieur à celui trouvé dans les séries de Brouwers (7,21%) avec OR ajusté=3,2 ; IC 95% [1,6-6,4] [247], de van Rooij (4,8%) avec OR ajusté=2,1 ; IC 95% [1,0-4,5] [12], Sun (21,9%) avec ($p=0,0001$) [15], Légale (9,6%)avec ($p=0,71$) [231], Kovalenko (12,7%) avec ($p=0,03$) [232] et Akay(5,6%) avec ($p=0,39$) [245]. Pas de lien significatif ($p=0,76$).

L'absence de lien avec l'HTA ou la pré-éclampsie contraste avec certaines études [248], mais pourrait refléter des différences méthodologiques.

1.2.2.3.7. Antécédents de prise de supplément en fer et en acide folique :

87,3% de nos mamans des enfants atteints d'hypospadias avaient pris les suppléments en fer et en acide folique antérieurement, contrairement à celles retrouvées dans l'étude de Brouwers en 2006 seulement 5% pour le fer avec OR=2,1 ; IC 95% [0,9-5,2] [20], l'étude Iranienne en 2011 [20% pour le fer avec ($p=0,2$) et 12% pour l'acide folique avec ($p=0,049$)] [235] et également la série de Brouwers en 2010 (31,14%) pour le fer avec OR ajusté= 0,8 ; IC 95% [0,6-1,1] [247].

Contrairement à ce qui est généralement rapporté dans la littérature, aucune **corrélation notable** n'a été établie dans notre analyse entre la prise préalable de suppléments de fer et d'acide folique et la survenue d'hypospadias ($p=0,12$).

1.2.2.4. Antécédents familiaux de malformations, notion de diabète préexistant à la grossesse, exposition au tabagisme passif et moyens de contraception des mères des garçons hypospades et non hypospades :

1.2.2.4.1. Antécédents familiaux de malformations :

Des antécédents familiaux connus d'hypospadias ont été mis en évidence chez 16,1% des mamans des enfants atteints d'hypospadias. Ce taux est inférieur à celui révélé par la série d'Olivier en 2018(30%) [236] et est supérieur à celui trouvé par l'équipe d'Haraux (8,77%) avec ($p=0,04$) [35].

Une forte association ($p<0,0001$) avec l'hypospadias familial suggère une composante génétique.

Des antécédents Familiaux d'infertilité ont été révélés chez 33,2% des mères des enfants hypospades, ce pourcentage est extrêmement important à celui rapporté par l'équipe de Haraux en 2017 (1,75%) [35].

1.2.2.4.2. Notion de diabète préexistant à la grossesse :

10,7% des mères des enfants hypospades avaient un diabète préexistant. L'équipe de Porter a rapporté (0,5%) avec OR=2,18 ; IC 95% [1,03-4,60] [21], Légal (1,1%) avec ($P=0,1$) [231], Woud (1,16%) avec OR=2,1 ; IC 95% [1,2-3,8][16], Sheth(3,84%) [238], Elisabeth (0,7%) [242].

Également l'équipe de White au Texas a publié une étude en 2019 portant sur 8981 enfants hypospades (cas) né entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2008 et 89910 témoins, a trouvé 3,84% avec un OR=1,14, IC 95% [1,02-1,28] ($p=0,025$) des mamans des garçons hypospades avaient un diabète [137]. Un lien significatif ($p<0,0001$) a été retrouvé avec le diabète préexistant maternel.

Il ressort de notre travail que le diabète maternel est un facteur de risque d'hypospadias.

1.2.2.4.3. Notion d'exposition au tabagisme passif :

Des antécédents d'exposition au tabagisme passif ont été retrouvés dans 45,9% des mères des enfants hypospades, en revanche 14,5% ont été déclarés dans les travaux de Mao en 2019 avec ($p=0,03$) ; OR=2,58 ; IC 95% [1,11-6,00] [241]. Une forte association ($p=0,008$) a été observée

avec les antécédents maternelle d'exposition au tabac ce qui est cohérent avec l'étude sus cité [241]

1.2.2.4.4. Moyens de contraception :

Dans notre étude :

60% des mères des enfants hypospades étaient sous contraception dont 53,2% sous pilule, nos résultats sont proches à ceux notés dans la série de Haraux (64,91% dont 54,38% sous pilule avec valeur de p est de 0,75 et 0,21 successivement), [35] et supérieur à ceux déclarés par Sastre (35,2%) avec ($p=0,41$)[24], Mohammadzadeh (6,3%) avec ($p=0,3$) [235], Carbone (7%) [240], Akay (7,1%) avec ($p=0,52$), [245] et Siregar (38,3%) avec ($p=0,26$) [203].

Le résultat de cette étude montre une tendance à la signification ($p=0,07$) entre la contraception orale et le risque d'hypospadias. Ce fait est corroboré par l'hypothèse selon laquelle la contraception orale peut engendrer des perturbations endocriniennes, influençant ainsi le développement fœtal.

2. Vie conjugale :

2.1. Caractéristiques de la vie conjugale des parents :

2.1.1. Notion de consanguinité :

Dans notre série 22,0% des parents des garçons atteints d'hypospadias avaient la notion de consanguinité, en revanche des études récentes avaient révélé (73,3%) [250], (30,65%) [225] et (32,0%) avec ($p=0,016$) [249]. Plus antérieurement l'étude d'Akin a trouvé (39,3%) avec ($p=0,045$); OR=2,49 IC 95% [1,09-5,03] [11].

Les résultats de notre étude démontrent que la consanguinité parentale augmente significativement le risque d'hypospadias ($p=0,00008$). Cette observation est conforme aux conclusions rapportées dans la littérature scientifique précédemment citée [11, 249].

2.1.2. Niveau socio-économique :

Il ressort de notre travail que le niveau socio-économique bas était chez seulement 9,8% des parents des enfants hypospades mais l'étude de White a trouvé 31,47% avec ($p<0,001$) [132] et l'étude de Rahmouni (24,19%) [225].

Un lien significatif a été observé avec le niveau socio-économique bas des parents($p=0,03$).

Des travaux ont montré que les conditions socio-économiques défavorisées sont associées à un risque plus élevé d'hypospadias [32].

2.1.3. Habitat :

Plus de la moitié (51,2%) des parents des enfants hypospades habitaient dans des zones rurales dont 38% à proximité d'une ferme, 22,4% à proximité d'une usine, 21,5% à proximité d'un incinérateur et 20,0% à proximité d'une décharge.

Les travaux de Fernandez en 2007 [17], Sun en 2009 [15], Légale en 2012 [231], Mao en 2019 [241], Moustafa en 2023 [249] et Abd-Elhamed en 2025 [250] avaient retrouvé respectivement 53,9%, 35,6%, 43%, 36,2%, 72%, 70,0% des parents des enfants atteints d'hypospadias habitaient dans des zones rurales, avec valeur de $p : 0,75 ; 0,41 ; 0,82 ; 0,29 ; 0,001 ; 0,57$ successivement.

Le fait de vivre en zone rurale multiplie par 8,89 le risque d'hypospadias avec un lien significatif ($p < 0,0000001$).

L'environnement rural pourrait exposer à des contaminants spécifiques (pesticides, perturbateurs endocriniens).

Kalfa en 2015 a révélé 13,29% avec ($p < 0,00005$) des descendants des enfants hypospades résidaient à proximité d'un incinérateur, d'une zone industrielle ou de déchet et 19,44% avec ($p = 0,0137$) d'une zone d'agriculture intense [34].

Haraux en 2017 a trouvé 21,05% avec ($p = 0,3$) ; OR = 0,7 ; IC 95% [0,3-1,5] des familles des enfants hypospades vivaient à proximité d'une usine, 70,17% avec ($p = 0,04$) ; OR = 2,3 ; IC 95% [1,0-5,3] d'un jardin et 57,89% avec ($p = 0,07$) ; OR = 1,9 ; IC 95% [0,9-3,8] d'un champ et a conclu que le fait de posséder un jardin est un risque accru d'hypospade [35]. Siregar en 2022 a rapporté 23,3% des proches des garçons hypospades demeuraient à 780m d'une zone industrielle ou de déchets avec un ($p = 0,007$) ; OR ajusté 4,73 IC 95% [1,52-14,68] [203]. Das en 2022 également a noté 53,4% des parents des enfants atteints d'hypospadias résidaient à proximité d'une région agricole intensive au moment de la conception [251].

Les dioxines des incinérateurs sont des perturbateurs endocriniens connus. Une étude danoise a montré un risque multiplié par 3 près des décharges [32].

3. Grossesse concernée :

3.1. Caractéristiques de la grossesse concernée :

3.1.1. Facteurs gestationnels :

3.1.1.1. Âge maternel au début de la grossesse :

L'âge moyen des mères des enfants hypospades au début de la grossesse était $29,5 \pm 6,1$ ans ce qui est presque similaire dans les travaux de Nerli en 2010($29,75 \pm 3,6$) avec ($p<0,05$) [252], Haraux en 2017 ($29,7 \pm 5,4$ ans) avec ($p=0,24$) [35], Rouget en 2021($29,3 \pm 4,2$ ans) avec ($p=0,62$) [200], Moustafa en 2023($30,74 \pm 5,18$) [249] et supérieur à celui noté dans les séries de Carlson en 2009($27,92 \pm 5,3$ ans) avec ($p=0,77$) [10] et de Shekar en 2013 ($23,64 \pm 2,71$ ans) [253].

Notant que 26,3% des mères au début de leur grossesse avaient un âge ≥ 35 ans, ce taux reste supérieur à celui rapporté par Brouwers en 2010 (16,39%) [247], par Légale en 2012 (12%) [231] et par Rouget en 2021(9,1%) [200].

Contrairement à certaines études suggérant un risque accru avec l'âge maternel avancé [247], ces données ne montrent pas d'association ($p=0,70$). Cela pourrait s'expliquer par une distribution homogène ou des facteurs confondants non ajustés.

3.1.1.2. Parité :

29,8% de nos mères des enfants hypospades étaient primipares ; la série de Stoll en 1990 a rapporté (53,9%) [230]. Dans le même sens Pierik en 2004 a trouvé (44,64%) avec OR=0,8 ; IC 95%

[0,4-1,3] [237] ; Carbone en 2006 (46,5%) avec OR= 1,52 ; IC 95% [0,75-3,06] [240], Nerli en 2010(52,17%) [252] ; Shekar en 2013 (47%) [253] ; Elisabéth en 2019) (56,1%) [242]; Sastre en 2019 (49%) [24] ; Kjersgaard en 2022 (48,3%) [244] ; Wang en 2022(58,8%) avec ($p=0,1$) [243]; Indriasari en 2024(56,5%) avec ($p=0,12$) [246] et Bu en 2025 (57,56%) [234].

Bien que certains rapports de la littérature [70] établissent un lien entre la primiparité et un risque accru d'hypospadias, aucune association statistiquement significative n'a été observée dans notre étude ($p=0,55$).

3.1.1.3. Âge gestationnel :

Notre étude trouvait :

17,6% des enfants atteints d'hypospadias étaient prématuré ; nés avant 37 SA, cette fréquence est supérieure à celle révélée dans les travaux de Pierik en 2004 (14,28%) avec OR=1,9 ;IC 95%

[0,8-4,5] [237]; Akin en 2011(14,3%) avec OR=13,83 ; IC 95% [2,49-65,49], (***p=0,0001***) [8]; Légale en 2012(16,5%), avec (*p=0,95*)[231]; Lauriot Dit Prevost en 2020 (11,6%) [254] et inférieure à celle trouvée par White en 2019 (25,10%)[137] ; Mao en 2019 (30,7%) avec OR= 3,58 ;IC 95% [1,90–6,74], (***p=0,0001***) [241] ; Wang en 2022 (30,9%) avec (*p<0,01*) [243]; Moustafa en 2023 (28%)[249] ; Indriasari en 2024(20%) avec (*p=0,2*)[246] et Bu en 2025(35,53%) [234].

Notant que l'âge moyen gestationnel des enfants atteints d'hypospadias était de $38,7 \pm 2,2$ semaines d'aménorrhées et qui reste supérieur à celui révélé par Carlson en 2009 ($38,16 \pm 3,2$ SA).

La prématureté est un facteur de risque (***p=0,02***) pour l'hypospadias, possiblement liée à une immaturité des systèmes endocriniens fœtaux.

3.1.1.4. Retard de croissance intra utérine (RCIU) :

8,3% de nos garçons hypospades avaient un retard de croissance intra utérin, par contre l'étude de Légale a noté 24,3% avec (*p=0,77*) [231].

Le RCIU multiplie par 5,91 le risque d'hypospadias ; il peut refléter une insuffisance placentaire, altérant l'apport en androgènes nécessaires au développement génital.

3.1.1.5. Grossesse gémellaire :

Dans notre série :

7,3% des enfants hypospades étaient issus d'une grossesse gémellaire, ce taux est proche à celui rapporté dans la littérature, Brouwers en 2010 (5,9%) avec OR= 1,9 ; IC 95% [1,0-3,7] [247], Rocheleau en 2011(8,7%) [37], Akin en 2011 (7,1%) avec OR=9,61 ; IC 95%. [1,3-71,17], (*p=0,071*) [11], Légale en 2012 (3,9%) avec (*p=0,99*) [231], Lauriot Dit Prevost en 2020 (4,9%) [254] et Bu en 2025(9,8%)[234].

Il existe une forte association (***p=0,004***) avec la gémellarité.

Les grossesses gémellaires ou triplet sont associées à un risque accru d'hypospadias [20], [12].

3.1.1.6. Stimulation hormonale de la grossesse :

19,0% des mères des enfants atteints d'hypospadias étaient tombées enceintes après une stimulation hormonale par contre seulement 5,65% dans la série de Rahmouni en 2024 [225] et 10,5% dans l'étude de Brouwers en 2010 avec OR=1,6.IC 95%[1,0-2,7][247].

Un lien significatif ($p=0,05$) a été observé avec la stimulation hormonale de la grossesse. Les traitements de fertilité pourraient perturber l'environnement hormonal fœtal, influençant le développement génital.

3.1.1.7. Début de grossesse sous contraception :

Notre travail trouvait :

7,8% des mères des enfants hypospades étaient sous contraception au début de leurs grossesses.

Dans les études empiriques, notamment de Brouwers en 2006, Akre en 2008, Légame en 2012 et Van Rooij en 2013 qui avaient trouvé 3,08% ; 1% avec OR=1,6 ; IC 95% [0,33-8,3]; 5,7% avec ($p=0,41$) et 2,8% avec OR=2,5 ; IC 95% [1,0-6,5] successivement.

Dans le même sens Brouwers en 2010 a rapporté 1,31% avec OR ajusté=1,1 ; IC 95% [0,3-4]; Celebi Bitkin en 2021 ; 2,7% et Rahmouni en 2024 ; 22,6%.

Aucune association significative ($p=0,16$) n'a été constatée.

Certaines études dans la littérature avaient rapporté des associations entre l'hypospadias et la prise de contraceptive après la conception [160] [12].

3.1.1.8. Signes sympathiques de grossesse :

47,3% des mères des enfants hypospades avaient les signes sympathiques durant la grossesse. Ce taux est supérieur à celui montré par l'étude d'Akre (6,9%) avec OR=1,3 ; IC 95%[0,70-2,6] [25]. Aucune association significative ($p=0,81$) n'a été observée avec l'existence des signes sympathiques.

3.1.1.9. Anomalie placentaire :

Des anomalies placentaires étaient mises en évidence dans 38,5% des cas, ce pourcentage est important à ceux retrouvé dans l'étude de Wang (2,1%) avec ($p=0,56$) [243] et l'étude de Légame (6,8%) avec ($p=0,17$) [231].

Il existe une forte association ($p=0,005$) avec les anomalies placentaires chez la maman et l'hypospadias. Un placenta dysfonctionnel pourrait altérer le développement fœtal [255].

3.1.1.10. Diabète gestationnel :

8,8% de nos mères des enfants hypospades avaient un diabète gestationnel, certains études ont rapporté des taux différents ; Porter (2,6%) avec OR=1,18 ; IC 95%[0,88-1,59] [21], Sun(1,4%)avec OR=0,56 ; IC 95%[0,08-4,02], ($p=0,46$) [15], Woud(5,55%) avec OR=1,3 ;

IC 95%[1,0-1,6] [16] et Poon (7,9%) [256]. Pas de lien significatif ($p=0,13$) avec le diabète gestationnel.

3.1.1.11. Infection au 1^{er} trimestre :

Dans notre série :

52,7% des mères des enfants atteints d'hypospadias avaient fait une infection durant les trois premiers mois de la grossesse, par contre l'équipe de Xu en 2014 a montré seulement 8,80% avec OR=1,87 ; IC 95% [1,03-3,36], ($p=0,034$) [13].

Il ressort qu'un risque accru ($p=0,003$) est associé aux infections maternelles au 1^{er} trimestre.

Les infections maternelles, notamment virales ou bactériennes, pourraient perturber le développement génital fœtal.

Une étude de Brouwers et al. (2010) [247] a montré que les infections précoces augmentent le risque de malformations urogénitales via une inflammation placentaire.

3.1.1.12. Hyperthermie durant le 1^{er} trimestre :

Nos données ont montré :

40,5% des mères des enfants hypospades avaient fait une hyperthermie durant le 1^{er} trimestre de la grossesse. Certaines études en particulier une étude Française en 2012 a révélé 6,8% avec ($p=0,15$) [231], et Algérienne en 2024 ; 67,12%. [225].

Une forte association ($p=0,0000003$) est retrouvé avec l'hyperthermie maternelle. La fièvre maternelle pourrait perturber le développement fœtal via des mécanismes inflammatoires ou tératogènes.

4. Régime alimentaire, expositions au tabagisme passif, au stress et le mode d'accouchement :

4.1 Régime alimentaire :

50,3% de nos mères des enfants hypospades étaient sous un régime végétarien, ce taux est supérieur à celui rapporté par Pierik en 2004(30,35%) avec OR=0,7 ; IC 95% [0,4-1,2] [237], Ormond en 2009(16,5%) [52], Brouwers en 2010 (1,96%) avec OR=1,0 ; IC 95% [0,4-2,8] [247] ; Légale en 2012 (2,3%) [231] et Tusha Sharma en 2014 (26,6%) avec ($p=0,18$) [233] et inférieur à celui déclaré par Samtani en 2014 (61,31%) [257].

Dans les travaux de North, il a été démontré qu'un régime alimentaire végétarien augmentait le risque d'hypospadias, OR= 4,99 [170] ce qui est discordant avec notre résultat ou aucune association n'a été observée ($p=0,69$).

Également Ormond en 2009 n'a trouvé aucune association avec le végétarisme ($p=0,36$).

4.2 Exposition au tabagisme passif durant la grossesse :

36,1% des mères des enfants atteints d'hypospadias étaient exposées au tabagisme passif, certains auteurs ont rapporté des taux différents ; Akre en 2008(38%) avec OR=1,8 ; IC 95% [1,2-2,6], Mao en 2019 (9,9%) avec OR= 1,60 ; IC 95% [0,64-3,99], ($p=0,32$), Rouget en 2021 (63,6%) avec ($p=0,92$) et Rahmouni en 2024(49,19%).

L'exposition au tabac passif durant la grossesse est associée significativement à l'hypospadias. ($p=0,01$)

4.3. Etat de Stress important :

69,8% des mamans des enfants hypospades avaient subi un stress important durant la grossesse alors que seulement 2,18% ont été rapportées dans l'étude de Carmichael en 2017[258].

Une association significative a été observée dans notre étude entre le stress maternel et l'accroissement du risque d'hypospadias ($p=0,004$). Cependant, cette conclusion, tirée d'une évaluation subjective du stress, s'oppose aux données de Carmichael [258], qui n'avaient pas établi un tel lien.

4.4. Mode d'accouchement :

Dans notre série :

35,6% des mères des enfants hypospades avaient accouché par voie haute (césarienne). Des taux différents ont été rapportés dans la littérature : Akin (46,4%)[11], Moustafa (50%) [249] et Seon Nyo Kim (36,5%) [259]. Il ressort que la césarienne n'influence pas le risque d'hypospadias ($p=0,73$), cohérent avec la plupart des études, qui ne trouvent pas de lien entre césarienne et hypospadias [260].

4.5. Prise médicamenteuse durant la grossesse :

La quasi-totalité (96,1%) des mères des enfants hypospades étaient sous médication au début de leur grossesse avec ($p=0,26$) néanmoins seulement une fréquence de 5,0% a été noté dans l'étude de Siregar en 2022 avec ($p=1,00$) ; OR=0,65 ; IC 95% [0,10-4,06].

L'étude de Lind en 2013 a évalué 64 médicaments et 24 composés à base de plantes. Les auteurs ont trouvé que l'utilisation maternelle de la plupart des composées n'était pas associée à un risque accru d'hypospadias [261].

4.5.1. Prise de progestatifs :

Notre travail trouvait :

30,7% de nos mères des enfants atteints d'hypospadias avaient pris des progestatifs durant les trois premiers mois de leur grossesse.

Dans les études antérieures, plusieurs pourcentages ont été trouvés : Carbone (7%), avec OR= 1.62 ; IC 95% [0,42-6,24], Rocheleau (15,5%), Sastre (5,2%) avec (***p=0,024***), Mao (26,3%) avec (***p=0,03***), OR= 1,89 [1,05-3,39] et Akay (42,5%) avec (***p<0,001***).

Il n'a été observé aucune association statistiquement significative entre l'utilisation de progestatifs et le risque d'hypospadias (***p=0,62***). Ce constat diverge cependant des conclusions de plusieurs travaux cités précédemment [24], [241], [245].

4.5.2. Prise d'antibiotiques :

5,4% des mères des garçons hypospades étaient sous antibiotiques au début de leur grossesse. Ce taux est similaire à celui rapporté par Brouwers en 2010 (5,90%) avec OR ajusté= 0.5 ; IC 95% [0.3-0.8] et inférieur à celui déclaré par Seon Nyo Kim en 2024(32,7%) avec (*p=0,27*).

Contrairement à certaines études antérieures, cette analyse ne montre pas de lien entre antibiotiques ou progestatif et hypospadias.

4.5.3. Supplément en acide folique :

Dans notre série :

61,5% des mamans des enfants hypospades avaient pris l'acide folique durant le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Dans les travaux antérieurs il a été retrouvé : 57,14% avec OR=1,0 ; IC 95%[0,6-1,8] [237], 9,6% [20], 74% , avec OR=0,64 ; IC 95% [0,46-0,89], (***p=0,010***) [52], 61,3% [40], 52% avec (***p=0,0001***) [235], 48,51% [257], 17,54%, avec OR=0,5 ; IC95%[0,2-1,1],(*p=0,07*) [35], 73% avec(*p=0,70*) [232] et 68% [242]. L'utilisation d'acide folique au cours de la grossesse est fortement associée à une diminution du risque d'hypospadias (***p=0,000001***). Cette observation corrobore les données de la littérature qui soutiennent l'effet protecteur de l'acide folique [25].

Une publication algérienne récente (2025) a révélé une interaction significative (***p=0,006***) entre l'utilisation maternelle d'acide folique périconceptionnel et les variations anatomiques de

l'hypospadias, en particulier chez les individus porteurs du génotype MTHFR C677T. Cette dernière souligne l'hypothèse d'une influence de l'acide folique sur la susceptibilité à l'hypospadias." [262]

4.5.4. Suppléments en Vitamines :

72,7% de nos mères des garçons hypospades avaient pris des vitamines au début de leur grossesse, ce taux est proche à celui révélé par Brouwers en 2010(75,08%) avec OR=1,1 ; IC 95%

[0,8-1,5] [247] inférieur à celui noté par Kovalenko en 2019 (91,9%) avec ($p=0,71$) [232], et supérieur à celui déclaré par Rouget en 2021 (40%) avec ($p=0,8$) [200].

La prise de vitamines réduit le risque d'hypospadias ($p=0,005$).

4.5.5. Prise d'anti-épileptique (acide anti-valproïque) :

Seulement 0,5% des mères des enfants hypospades avaient pris l'acide valproïque. L'étude de Brouwers en 2010 a révélé 1,31% des mamans des enfants hypospades étaient sous antipsychotiques avec OR=1,2 ; IC 95% [0,3-4,1]. Pas de lien significatif ($p=0,98\%$). Le petit nombre d'expositions limite l'analyse, mais ce résultat contraste avec certaines études qui associent les antiépileptiques et l'hypospadias.

5. Caractéristiques professionnelles des parents :

5.1 Père :

5.1.1 Exposition antérieure aux produits toxiques :

Dans notre population :

79% des pères des garçons atteints d'hypospadias étaient exposé aux produits toxiques dont 25,4% aux solvants et 23,4% aux pesticides.

Plusieurs auteurs ont analysé l'exposition préalable des pères aux produits toxiques et le risque d'hypospadias chez leurs enfants :

Brouwers en 2006 [20] a trouvé 4,1% des pères des enfants hypospades étaient exposé aux pesticides, avec OR= 1,3 ; IC 95% [0,6-2,9] et 13,4% aux solvants avec OR=0,8 IC 95% [0,5-1,2].

Carbone en 2006 [240] a révélé 23,3% des pères des enfants atteints d’hypospadias avaient manipulé les pesticides de façon très probable, avec OR= 1,32 ; IC 95% [0,59-2,93] et 16,3% de façon probable avec OR= 2,45 ; OR 95% [0,79-7,60].

Brouwers également en 2010 [247] a noté 3,60% des pères des enfants atteints d’hypospadias étaient exposés aux pesticides avec OR=0,7 ; IC 95% [0,2-2,1], 4,26% aux peintures avec OR=1,0 ; IC 95% [0,5-1,9], 2,29% aux solvants ou agent de nettoyage industriels, avec OR=1,2 IC 95% [0,5-3,1]

Michalakis en 2013 [263] a rapporté 33,3% des pères des enfants hypospades étaient exposé aux organophosphorés avec ($p=0,17$) et 23,8% aux autres produits chimiques, avec ($p=0,50$).

Kalfa en 2015 [34] a déclaré 8% des pères des enfants hypospades avaient manipulé les pesticides et 21,6 % les solvants.

Sastre en 2019 [24] a montré 36,7% des pères des garçons hypospades étaient exposés aux produits toxiques avec ($p<0,001$).

Das en 2022 [251] a rapporté 75,3% des pères des enfants malades étaient exposé aux produits toxiques avec OR=2,66 ; IC 95%(1,39-5,09) dont 53,4% aux pesticides avec OR=2,16 ; IC 95% (1,13-4,12).

L’exposition paternelle aux pesticides et aux solvants est fortement associée à l’hypospadias ($p=0,00002$, $p=0,001$) successivement, ce qui est cohérent avec les études sus-citées sur les perturbateurs endocriniens.

5.1.2. L’activité professionnelle paternelle avant et durant la grossesse :

Notre série révèle :

34,1% des pères des garçons hypospades étaient des agriculteurs, 19% des travailleurs de BTP, 8,8% des maintenanciers, 7,3% menuisiers, 5,4%des agents de production, 3,4% des peintres et 2,0% des agents de nettoyage.

Selon les données de la littérature, Carbone en 2006 [240] a trouvé 23,3% des pères des enfants atteints d’hypospadias avaient travaillé dans des serres avec OR=1,44 ; IC 95% [0,64-3,24]. Michalakis en 2013 [263] a rapporté 50,0% des pères des enfants hypospades étaient réparti entre ouvriers du bâtiment, agriculteurs et agents d’entretien.

Sâmtâni en 2014 [257] a révélé 72,27% des enfants atteints d’hypospadias avaient des parents issues d’un milieu rural dont l’agriculture était la principale occupation.

Xu en 2014 [13] a trouvé 61,13% des pères des enfants hypospades étaient des agriculteurs avec ($p=0,001$) ; OR=1,74 ; IC 95% [1,27-2,40] et 22,3% des agents de production avec ($p=0,017$) ; OR=1,60 ; IC 95% [1,08-2,36] Sastre en 2019 [24] a également rapporté que 9,0% étaient des agriculteurs avec ($p=0,002$), 15,7% des agents de production, avec ($p=0,002$) et 0,5% des agents de nettoyage et Das en 2022 [251], 32,9% ouvriers agricoles avec OR=4,62 ; IC 95% [1,84-11,55], 19,2% fermier avec OR=2,22 ; IC 95% [0,90-5,48], 6,8% mécaniciens/électriciens avec OR=1,42 ; IC 95% [0,45-4,46] et 2,7% peintres avec OR=2,48 ; IC 95% [0,27-22,67].

En revanche, Akay en 2021 [245] a trouvé seulement 1,8% des parents des enfants atteints d'hypospadias avaient occupé une profession à risque concernant l'exposition aux perturbateurs endocriniens notamment le personnel travaillant dans l'agriculture, l'industrie, les agents d'entretien et les coiffeurs.

Un lien significatif a été observé avec les professions d'agriculture et de BTP.

Les agriculteurs et travailleurs du BTP sont les plus à risque, les peintres pourraient être exposés à des solvants organiques connus pour leurs effets perturbateurs endocriniens.

5.1.3 Degré d'exposition :

38% des pères des enfants hypospades étaient fortement exposé durant la pratique de leurs activités ce qui est inférieur à celui noté dans les travaux de Fernandez en 2007 (43,6%) [17].

Un risque 6,18 fois plus élevé de malformation urogénitale a été constaté pour le niveau d'exposition professionnelle le plus élevé par rapport au plus faible.

5.2 Mère :

5.2.1 Expositions antérieures aux produits toxiques et statut professionnel de la mère avant et durant la grossesse :

Notre travail trouvait :

46,3% des mères des enfants hypospades étaient exposées aux produits toxiques dont 25,4% aux détergents, 9,8% aux pesticides, 7,3% aux produits de coiffure et 2,0% aux solvants. Plusieurs séries antérieures ont étudié les expositions maternelles aux produits toxiques et le risque d'hypospadias :

Pierik en 2004 a trouvé 16,07% des mères des enfants hypospades étaient exposées aux solvants avec OR 2,4 (1,2-4,8) et 3,56% probablement aux pesticides avec OR=1,6 ; IC 95% [0,2-6,9] [220]. Brouwers en 2006 [20] a révélé 1,02% des mamans des enfants hypospades étaient exposées aux pesticides et 6,0% aux solvants. Ormond en 2009 [52] a mentionné 23,8% des mères des garçons hypospades étaient exposées aux détergents avec ($p=0.48$) ; OR=1,22 ; IC 95% [0,88-1,68] et 10,7% aux produits de coiffures avec (**$p=0,004$**) ; OR=2,30 ; IC 95% [1,38-3,89]. Brouwers également en 2010 [247] a noté 1,31% avec OR= 0,7 ; IC 95% [0,2-2,1] des mères des enfants hypospades étaient exposé aux pesticides et 1,31% aux agents de nettoyages industriels et solvants avec OR=1,2 ; IC 95% [0,3-4]. Rocheleau en 2011[37] a rapporté 25,0% des mamans des enfants hypospades étaient exposée aux pesticides. Michalakis en 2013 [263] a trouvé 16,0% des mères des enfants hypospades étaient exposées aux organophosphorés avec ($p=0.17$) et 16,0% aux autres produits chimiques avec (**$p=0,50$**) Tusha Sharma en 2014 [233] a montré que 63,3% des mamans des garçons hypospades ont subi une exposition environnementale et professionnelle aux produits toxiques avec ($p=0,07$). Kalfa en 2015 [34] a retrouvé 40,0% des mères des garçons hypospades étaient exposées aux produits toxiques avec OR=3,13 ; IC 95%[2,11-4,65] dont 9,0% aux pesticides avec OR=2,20 IC 95%[1,07-4,74], 16,0% aux solvants avec OR=3,63 IC95%[1,94-7,17] et 11,0% aux détergents avec OR=2,05 ; IC 95% [1,08-4,02]Haraux en 2017 a trouvé 28,07% des mères des enfants hypospades étaient exposée aux produits de coiffure avec ($p=0,4$) ; OR=1,3; IC 95% [0,7-3,5]

Das en 2022 [251] a montré 46,6% avec OR=5 ; 45 ; IC 95% [2,33-12,74] des mères des enfants hypospades étaient exposées aux produits toxiques dont 38,4% aux pesticides avec OR=4,27 ; IC95% [1,78-10,22].

Une revue systématique et méta analyse a été publiée en 2024 qui à évalué l'association entre l'exposition maternelle à divers PE et le risque d'hypospadias et de cryptorchidie, 48 études (cas-témoins et de cohortes) ont été incluses dans la revue systématique, dont 46 dans la méta-analyse. L'analyse groupée a révélé une association significative entre l'exposition maternelle aux perturbateurs endocriniens et un risque accru d'hypospadias (OR = 1,26, IC à 95 % : 1,18–1,35,

$p < 0,0001$) et de cryptorchidie (OR= 1,37, IC à 95 % : 1,19–1,57, $p < 0,001$). Les analyses de sous-groupes ont montré que l'exposition aux pesticides, aux phthalates, aux composés phénoliques alkylés (CPA) et aux métaux lourds augmentait significativement le risque d'hypospadias [264].

En raison de l'effctif réduit de notre série chez la mère, les calculs n'ont pas montré de différence significative à l'exposition maternelle que ce soit les PE pris chacun à part ou bien ensemble.

En réalité et selon la littérature, l'exposition des mamans aux perturbateurs endocriniens augmente le risque d'hypospadias [17], [198], [264], malheuresement, dans notre série on n'a pas pu observer cette constation.

5.2.2 Concernant le statut professionnel :

Notre étude trouvait :

31,7% des mères des enfants malades étaient employées avant et durant la grossesse et 68,3% étaient sans emploi. Ces résultats sont presque similaires à ceux trouvés dans l'étude de Siregar [203] qui a révélé 35,0% et 65,0% respectivement avec ($p=0,0001$) ; OR=4,01 ; IC 95% [1,87-8,56]. Également la série de Sun en 2009 a trouvé 24,7% des mères étaient sans emploi et 75,3% employées avec ($p=0,52$) ; OR=1,02 ; IC 95% [0,60-1,73] [15] et Xu en 2014, 8,3% avec ($p=0,45$) ; OR=0,81 ; IC 95% [0,46-1,41] [13].

Dans les travaux de Rouget en 2021[200] ; 45,5% des mères des enfants hypospades étaient employées durant leur grossesse avec ($p=0,73$).

Dans le même sens Haraux en 2017 [35] a déclaré 56,14% des mères des garçons hypospades étaient employées durant leurs grossesse avec ($p=0,6$) ; OR=1,3 IC 95% [0,6-2,3] et 19,29% exposées professionnellement aux perturbateurs endocriniens avec ($p=0,007$) OR=3,1 ; IC 95% [1,3-7,6].

5.2.3 Activité professionnelle maternelle avant et durant la grossesse :

Dans notre population :

26,1% des mères des garçons hypospades étaient agricultrices, 13,8% enseignante et 7,7% coiffeuses.

Plusieurs séries antérieures avaient étudié l'impact de la profession maternelle sur la survenue d'hypospadias chez l'enfant.

Une Cohorte a été réalisée en Danemark du janvier 1980 au 31 décembre 2007 et qui comprenait 864 747 garçons nés de 631 904 femmes, 5 882 garçons sont nés de 4839 mères coiffeuses et 2556 garçons (0,4%) ont reçu un diagnostic d'hypospadias au cours de la période d'étude dont 33 avaient une mère employée comme coiffeuse au cours de l'année de naissance [265].

Vrijheij en 2003 a trouvé 35,9% des mamans des garçons atteints d'hypospadias étaient des agricultrices, Fernandez en 2007 ; 13,2% avec OR 3,47et IC à 95% [1,33-9,03] et Xu en 2014 ; 67,9% avec (**p=0,002**) ; OR=1,68 ; IC 95% [1,21-2,34]. L'équipe de Sun en 2009 [15] a noté 24,7% des mamans des enfants hypospades étaient agricultrices avec (**p=0,002**) ; OR=2,41 ; IC 95% [1,41-4,12], 38,4% agents administratifs et 5,5% agents de productions avec (*p=0,48*) ; OR=0,84 ; IC 95% [0,30-2,30]. Sastre en 2019 [24] a rapporté 1,9% des mamans des garçons hypospades avaient exercé l'agriculture, 2,9% étaient des agents de nettoyage, 6,2% des coiffeuses avec (**p=0,016**) et 4,8% des agents de production. Das en 2022 [251] a révélé 30,1% des mères des enfants hypospades étaient des ouvrière agricoles avec OR=5,16 ; IC 95% [1,95-13,65], 8,2% des fermière avec OR=5,16 ; IC 95% [1,33-20,04], 4,1% des esthéticiennes avec OR= 4,83 ; IC 95% [0,73-32,00] et 1,4% des enseignantes. Siregar également en 2022 [203] a retrouvé ; 6,7% des mères des enfants malades étaient des agricultrices avec OR=3,59 ; IC 95% [0,93-13,79], 1,7% des coiffeuses avec (**p=0,003**) ; OR= 4,10 ; IC 95% [0,35-48,16], 5% des agents de nettoyages avec OR=3,94 ; IC 95% [1,66-9,38] et 21,7% des agents de production avec OR=4,78 ; IC 95% [1,11-20,61]. Indriasari en 2024 [246] a mentionné 4,8% des mamans des enfants hypospades étaient des ouvrières agricoles ou industrielles.

6. Analyse multi variée :

L'analyse multivariée a montré des liens statistiquement significatifs entre certains facteurs d'exposition et l'hypospadias.

Les risques les plus élevés concernaient le **diabète maternel pré-gestationnel** (OR = 9,09 IC 95 % = 1,75–50,0 ; *p* = 0,008), le **petit poids de naissance** (OR = 3,32 ; IC 95 % = 1,46–7,55 ; *p** = 0,004), ainsi que les expositions environnementales telles que la **proximité d'une usine** (OR = 3,33 ; IC 95 % = 1,22–9,09 ; *p** = 0,019) ou d'une **ferme** (OR = 2,70 ; IC 95 % = 1,06–6,67 ; *p** = 0,036). L'**exposition paternelle aux toxiques** (OR = 3,23 ; IC 95 % = 1,35–7,69 ; *p** = 0,008) et le **métier de BTP** (OR = 2,27 ; IC 95 % = 1,06–4,85 ; *p** = 0,033) étaient également significatifs. En revanche, les antécédents familiaux, les infections du premier trimestre et la proximité d'un incinérateur n'étaient pas associés à l'hypospadias (*p** > 0,05).

L'équipe de Pierik en 2004 a trouvé les facteurs déterminants les plus importants étaient : le petit âge gestationnel (OR=4,2* ; IC 95 % =1,2- 14,7), le tabagisme paternel (OR=3,8* ; IC 95 %

=1,8-8,2), le niveau d'instruction bas maternel (OR= 2,0* ; IC 95% =1,1-3,9) tandis que l'exposition paternelle aux solvants ne présentait pas de lien significatif avec l'hypospadias [237].

Les travaux d'Ormond en 2009 ont révélé que le petit poids de naissance (OR=1,87* ; IC 95 % = 1,18-2,98), la prise de folate durant les trois premiers mois (OR=0,64* ; IC 95 % = 0,44-0,93) et l'exposition professionnelle maternelle à la laque pour cheveux (OR=2,39* ; IC 95 % = 1,40-4,17) constituaient les facteurs de risques les plus élevés [52].

Selon l'étude de Haraux et al (2017), les principaux facteurs significativement liés à l'hypospadias étaient l'utilisation domestiques des produits cosmétiques capillaires (OR=6,11* ; IC 95 % = 1,07-34,86) et l'exposition professionnelle maternelle aux perturbateurs endocriniens (OR=9,64* ;

IC 95 % =1,41-66,09) Parallèlement, pas d'association significative n'a été établie avec l'habitat à moins d'un Km d'un champ (OR= 3,51 ; IC 95 % =0,38-32,31) [35].

L'étude menée par Kovalenko en 2019 a identifié deux facteurs déterminants majeurs : le petit poids de naissance <2500g (OR=2,02* ; IC 95 % =1,15-3,54) et la pré éclampsie (OR= 1,66* ; IC 95% = 1,04-2,68) [232].

Siregar et al en 2022 ont montré l'utilisation des répulsifs anti-moustiques (OR=63,58* ; IC 95 % = 7,49- 539,72), la distance entre la maison et la zone industrielle (OR= 4,73* ; 1,52-14,68) et l'occupation maternelle (OR=3,89* ; IC 95% =1,22-12,40) étaient les déterminants majeurs d'hypospadias en revanche l'âge gestationnel (OR=1,92 ; IC 95 % =0,57-6,45) n'était pas associé à l'hypospadias [203].

Une étude réalisée en chine en 2025 a trouvé l'habitat rural (OR=0,80 ; IC 95 % =0,63-1,00, **p=0,052**) est associé significativement à la survenue d'hypospadias [234].

ANALYSE GLOBALE ET LIMITE DE L'ETUDE :

Les conclusions de notre étude sont en faveur d'une association significative de certaines professions des parents et la survenue d'hypospadias chez leurs enfants.

Avant de caractériser cette association, il semble pertinent de critiquer notre méthodologie de travail, clarifier les limites et les insuffisances de cette méthode sans oublier les points forts de l'étude. Cette étude nous permettra ainsi de confronter nos résultats avec ceux des différentes études rapportées par la littérature.

1. Méthodologie :

Le principal objectif de notre étude est de déterminer la part attribuable à l'exposition professionnelle des parents dans la survenue d'hypospadias chez leurs enfants à fin de proposer des mesures de prévention et de minimiser la survenue de ce type de malformation. Cette étude a nécessité une durée de trois années.

2. Les limites méthodologiques sont les suivants :

- ✓ La taille de la population : le recueil des cas est très difficile vu les différentes contraintes qu'on a trouvé au cours de la réalisation de cette étude : la non disponibilité de l'un ou les deux parents, le contact difficile, le refus de participation, les perdu de vue...ect.
- ✓ L'effectif modeste pour certaines variables notamment les mères employées des garçons atteints d'hypospadias dont la majorité étaient des mères au foyer.
- ✓ La petite taille de l'échantillon peut empêcher certaines analyses statistiques et limiter la puissance statistique et la capacité à détecter des associations significatives.
- ✓ Le type de l'étude : l'option pour une étude de cohorte rigoureuse qui nécessite un suivi sur une longue période avant l'apparition d'hypospadias n'est pas raisonnable pour des raisons évidentes de délai de réalisation et d'éthique. Nous avons opté pour une étude analytique cas témoins.
- ✓ L'IMC des mères des cas et des témoins, est estimé au cours de l'étude. On n'a pas pu estimer l'IMC maternel au moment de la conception.
- ✓ Cette étude cas témoins a permis de dévoiler les expositions professionnelles parentales aux produits toxiques et leurs l'impact sur la descendance.
- ✓ La non-disponibilité des tests qui objectivent les expositions professionnelles aux produits toxiques et des mesures environnementales a contribué à la limitation de nos conclusions.

3. Contrôle des biais :

Comme tout travail de recherche, cette étude est sujette aux biais.

3.1 Biais de sélection :

Sur le plan méthodologique, nous avons observé parmi les biais de sélections, un biais en rapport direct avec notre étude qui est le biais de sélection potentiel lié à l'évaluation de l'exposition professionnelle. En l'absence de matrices emploi-exposition (MEE) locales et standardisées, nous avons dû faire face à la difficulté de quantifier précisément l'exposition aux agents chimiques, ce qui constitue une limite inhérente susceptible d'avoir masqué ou altéré la véritable magnitude des risques professionnels identifiés.

3.2 Biais de mémoire :

Les parents peuvent avoir des difficultés à se souvenir de leur exposition professionnelle passée, ce qui peut entraîner des erreurs de classification et des biais dans les résultats.

La sous-déclaration de certains facteurs de risque telle que les antécédents gynécologiques des mamans et les habitudes toxiques des deux parents, les expositions professionnelles aux produits toxiques, la prise médicamenteuse pendant la grossesse et les moyens de contraception avant la grossesse.

3.3 Biais d'information :

Au moment de la planification de notre étude, nous avons tenu à contrôler ce biais en utilisant un questionnaire validé, appliqué et réalisé selon les mêmes modalités et par la même personne pour les deux groupes.

Les données déclaratives des interrogés restent subjectives comme l'habitat à proximité d'une ferme ou d'une décharge, les expositions antérieures, le degré d'expositions...

3.4 Expositions multiple :

Les parents peuvent être exposés à plusieurs substances ou facteurs de risques professionnels, ce qui peut rendre difficile l'identification des causes spécifiques de l'hypospadias.

3.5 Confusion des variables :

Notre étude peut être confondue par d'autres variables telles que l'existence d'hypospadias familial, ce qui peut influencer les résultats.

3.6 Mécanismes biologique complexes :

Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'hypospadias sont complexes et multifacettes, ce qui peut rendre difficile l'identification des causes spécifiques.

3.7 Difficulté de généralisation :

Les résultats de notre étude peuvent ne pas être généralisables à d'autres populations ou contextes, ce qui peut limiter leur applicabilité.

4. Points fort de l'étude :

Les points forts de cette étude résident dans le sujet lui-même, les études antérieures qui ont été réalisées en Algérie ont abordé le volet thérapeutique de l'hypospadias mais aucune étude algérienne n'a répertorié le volet étiologique et notamment le volet professionnel.

CONCLUSION :

L'hypospadias est une malformation congénitale complexe qui peut être influencée par des facteurs génétique, hormonaux et environnementaux notamment l'exposition professionnelle des parents à des perturbateurs endocriniens nocifs. Les recherches ont montré que certaines expositions professionnelles peuvent augmenter le risque d'hypospadias chez les enfants.

Nos recherches ont mis en lumière des corrélations significatives, suggérant que certains environnements professionnels et les substances qui y sont associées pourraient jouer un rôle non négligeable dans l'étiologie de cette malformation congénitale. Les données épidémiologiques analysées, combinées à une revue approfondie des mécanismes potentiels, renforcent l'hypothèse selon laquelle l'exposition à des perturbateurs endocriniens, des solvants, des pesticides ou d'autres agents chimiques avant ou pendant la grossesse peut altérer le développement urogénital masculin.

Nous avons identifié des domaines professionnels spécifiques, tant pour les pères que pour les mères, où le risque d'hypospadias semble être accru. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche holistique, considérant non seulement l'exposition maternelle directe, mais aussi l'impact potentiel des expositions paternelles sur la qualité du sperme et la transmission d'informations génétiques ou épigénétiques altérées. Bien que la multifactorialité de l'hypospadias demeure une réalité, nos travaux ajoutent des preuves substantielles à l'influence des facteurs environnementaux d'origine professionnelle.

Compte tenu de la prévalence élevée de l'hypospadias observée dans notre échantillon, s'établissant à 9,79 pour 1000 naissances vivantes de sexe masculin, les conclusions de cette thèse sur le rôle des expositions professionnelles parentales deviennent un élément central pour la politique de santé publique, justifiant l'application immédiate de mesures préventives.

Les implications de cette recherche sont multiples. Sur le plan de la santé publique, nos conclusions appellent à une vigilance accrue concernant les risques professionnels pour la santé reproductive. Elles suggèrent la nécessité de renforcer les mesures de prévention et de protection dans les secteurs identifiés comme à risque, notamment par une meilleure information des travailleurs, l'amélioration des conditions de travail et la substitution des substances dangereuses. Sur le plan clinique, une meilleure connaissance de ces facteurs de risque pourrait aider à orienter le conseil prénatal et les stratégies de prévention primaire.

Il est essentiel que les employeurs, les travailleurs et les futurs parents prennent des mesures pour minimiser les risques liés à l'exposition professionnelle et protéger la santé reproductive.

Les politiques de santé au travail, la formation et l'information des travailleurs, ainsi que la surveillance médicale régulière peuvent contribuer à réduire les risques d'hypospadias

Cependant, des défis persistent. La complexité de l'évaluation des expositions professionnelles, la variabilité des sensibilités individuelles et la nature souvent rétrospective des études épidémiologiques nécessitent des recherches supplémentaires. De futures études, idéalement prospectives et intégrant des biomarqueurs d'exposition, seraient précieuses pour confirmer ces associations et élucider davantage les mécanismes sous-jacents.

En outre, il est important de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les liens entre l'exposition professionnelle et l'hypospadias et pour développer des stratégies de prévention efficaces. En travaillant ensemble nous pouvons réduire les risques d'hypospadias et améliorer la santé des enfants et des familles.

En définitive, cette thèse contribue à une meilleure compréhension des déterminants environnementaux de l'hypospadias, ouvrant la voie à des stratégies de prévention plus ciblées et à une protection renforcée de la santé des générations futures. La prise de conscience des risques professionnels parentaux est une étape cruciale vers la réduction de l'incidence de cette malformation et l'amélioration de la santé reproductive globale

RECOMMANDATIONS :

I. Concernant les politiques publiques et la réglementation :

1. Renforcer la réglementation sur les perturbateurs endocriniens :

- Interdire ou limiter strictement l'usage des pesticides et solvants reconnus comme PE (ex : phtalates, bisphénol A).
- Appliquer le principe de précaution dans l'autorisation des produits chimiques, en particulier ceux suspectés d'être des PE.
- Encourager les alternatives non toxiques dans l'agriculture (biologique, lutte intégrée) et l'industrie (solvants aqueux).

2. Améliorer la surveillance des expositions professionnelles :

- Renforcer les contrôles dans les secteurs à risque (agriculture, BTP, industrie).
- Imposer des équipements de protection individuelle (EPI) pour les travailleurs exposés (masques, gants, combinaisons).
- Mettre en place un suivi médical renforcé pour les travailleurs exposés aux PE, avec un focus sur la santé reproductive.

3. Sensibiliser et former les professionnels :

- Intégrer les risques des PE dans les formations en santé au travail et en médecine reproductive.
- Informer les employeurs sur les dangers des PE et les moyens de réduire l'exposition.

II. Concernant les professionnels de santé :

1. Dépistage et conseil préconceptionnel :

- Interroger systématiquement les futurs parents sur leurs expositions professionnelles et environnementales aux PE.
- Conseiller aux pères travaillant dans des secteurs à risque (agriculture, BTP, industrie) de réduire leur exposition avant la conception.
- Encourager une période de "détoxification" (3-6 mois avant la conception) pour limiter l'impact sur le sperme.

2. Prise en charge des nouveau-nés à risque :

- Surveillance accrue des enfants nés de pères fortement exposés aux PE.
- Orienter vers un spécialiste en cas de suspicion d'hypospadias ou d'autres malformations génitales.

III. Concernant les travailleurs et futurs parents :

1. Réduire l'exposition professionnelle :

- Utiliser systématiquement les EPI (gants, masques, ventilation).
- Éviter le contact cutané avec les produits chimiques.
- Se laver soigneusement après manipulation de produits toxiques.

2. Limiter l'exposition environnementale :

- Éviter les plastiques alimentaires (contenant des phtalates ou bisphénol A).
- Privilégier les produits ménagers écologiques (sans PE).
- Choisir des aliments bio pour réduire l'exposition aux pesticides.
- Adopter un mode de vie sain avant la conception.
- Arrêter le tabac et l'alcool, facteurs aggravants des effets des PE.

Optimiser l'alimentation (riche en antioxydants pour limiter les dommages spermatiques).

- [1]. WHO. Environmental Health Criteria 225. Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals. WHO, Genève, 2001.
- [2]. Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor M-C, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe : a registry-based study. *World J Urol.* 2015 ; 33(12) :2159–2167.
- [3]. S Acimi. Comparative study of two techniques used in distal hypospadias repair: Tubularized incised plate (Snodgrass) and tubularized urethral plate (Duplay) *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2011; 45: 68–71.
- [4]. S. Acimi. Résulta à long terme de l'urétoplastie en Onlay dans letraitement de l'hypospadias proximal associé à une courbure du pénis. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.08.126>
- [5]. S. Acimi , N. Abderrahmane , L. Debbous , M. Acimi , J. Mansouri. L' urétoplastie de Koyanagi-Snow-Hayashi dans la réparation des formes sévères d'hypospadias : entre espoir et réalité. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.07.078>
- [6]. Mieusset R, Soulie M. Hypospadias : conséquences psychosociales, urologiques, sexuelles et reproductives à l'âge adulte. *Andrologie.* 2005 ; 15(1) :24–34.
- [7]. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption : is there a connection ? *Environ Health Perspect* 2001 ; 109(11) :1175-83.
- [8]. Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, Rossi R, Hiort O, Grueters A, Achermann JC. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46, XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2009 ; 161:237–242.
- [9]. Xie H, Lin XL, Zhang S, Yu L, Li XX, Huang YC, et al. Association between diacylglycerol kinase kappa variants and hypospadias susceptibility in a Han Chinese population. *Asian journal of andrology.* 2018 ; 20(1) :85-9.
- [10]. Carlson WH, Kisely SR, MacLellan DL. Maternal and fetal risk factors associated with severity of hypospadias : a comparison of mild and severe cases. *Journal of pediatric urology.* 2009 ; 5(4) :283-6.
- [11]. Akin Y, Ercan O, Telatar B, Tarhan F, Comert S. Hypospadias in Istanbul : incidence and risk factors. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 2011 ; 53(5) :754-60.
- [12]. Van Rooij IA, van der Zanden LF, Brouwers MM, Knoers NV, Feitz WF, Roeleveld N. Risk factors for different phenotypes of hypospadias : results from a Dutch case-control study. *BJU international.* 2013 ; 112(1) :121-8.
- [13]. Xu LF, Liang CZ, Lipianskaya J, Chen XG, Fan S, Zhang L, et al. Risk factors for hypospadias in China. *Asian journal of andrology.* 2014 ; 16(5) :778-81.
- [14]. Aviles LA, Alvelo-Maldonado L, Padro-Mojica I, Seguinot J, Jorge JC. Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico. *Journal of pediatric urology.* 2014 ; 10(6) :1076-82.
- [15]. Sun G, Tang D, Liang J, Wu M. Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in chinese newborns. *Urology.* 2009 ; 73(6):1241-5.
- [16]. Woud Sander Groen in 't, Iris A.L.M. van Rooij, Marleen M.H.J. van Gelder, Richard S. Olney, Suzan L. Carmichael, Nel Roeleveld, Jennita Reehuis. Differences in risk factors for 2nd and 3rd degree hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* Author manuscript ; available in PMC 2015 October 02.

- [17]. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study. *Environmental health perspectives*. 2007 ; 115 Suppl 1:8-14.
- [18]. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999 ; 161(5) :1606–1609.
- [19]. Sanchez Zalabardo JM, Bono Arino A, Gracia Romero J, Lopez Lopez JA. [Maternal and perinatal data of hypospadiac in a 25 year period]. *Actas urologicas espanolas*. 2007 ; 31(7) :776-80.
- [20]. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeneij LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *European journal of pediatrics*. 2007 ; 166(7) :671-8.
- [21]. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA. Hypospadias in Washington State : maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics*. 2005 ; 115(4) :e495-9.
- [22]. Nieuwenhuijsen M J, Dadvand P, Grellier J, Martinez D and Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes : a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environmental Health* 2013.
- [23]. Sastre Estors B, Bragagnini Rodriguez P, Fernandez Atuan R, Delgado Alvira R, Rihuete Heras MA, Gracia Romero J. [Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology]. *Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*. 2015 ; 28(3) :128-32.
- [24]. Sastre Estors B, Campillo Artero C, Gonzalez Ruiz Y, Fernandez Atuan RL, Bragagnini Rodriguez P, Frontera Juan G, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development : a case-control study. *Journal of pediatric urology*. 2019 ; 15(5) :520 e1-e8.
- [25]. Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, Wilbrand K, Westergaard T, Hjalgrim H, et al. Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environmental health perspectives*. 2008 ; 116(8) :1071-6.
- [26]. Palmer JR, Herbst A L, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Wise LA, Strohsnitter WC and Hoover RN. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero : a cohort study. *Environmental Health* 2009.
- [27]. Blotière PO. Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie pour l'étude de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse et des risques associés à l'exposition in utero chez l'enfant. 2019. Université de l'orraine.
- [28]. EL Ayoubi L, Comte F. Les conséquences des régimes végétariens et végétaliens pendant la grossesse et la lactation, sur la femme enceinte, le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson. *La revue sage-femme* 2018.
- [29]. Fritz G, Czeizel AE. Abnormal sperm morphology and function in the fathers of hypospadiacs. *J Reprod Fertil* 1996 ; 106:63–66.
- [30]. Silver RI, Russell DW. 5 α-Reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. *J Urol*. 1999 ; 162(3) :1142–1145.
- [31]. Henrotin JB. Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de (s) perturbateur (s) endocrinien (s) en entreprises. Note Scientifique et Technique de l'INRS, mars 2014 ; NS 323, 196 p.

- [32]. 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. *Occupational and environmental medicine*. 2003 ; 60(8) :543-50.
- [33]. Bianca S, Ingegnosi C, Ettore G. Maternal and paternal risk factors for hypospadias. *Environmental health perspectives*. 2005 ; 113(5) :A296.
- [34]. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, Audran F, Gaspari L, Lehors H, Haddad M et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors ? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *European urology* 2015 ; 68(6) :1023-1030.
- [35]. Haraux E, Braun K, Buisson P, Stephan-Blanchard E, Devauchelle C, Ricard J, et al. Maternal Exposure to Domestic Hair Cosmetics and Occupational Endocrine Disruptors Is Associated with a Higher Risk of Hypospadias in the Offspring. *International journal of environmental research and public health*. 2016 ; 14(1).
- [36]. Ren S, Haynes E, Hall E, Hossain M, Chen A, Muglia L, et al. Periconception Exposure to Air Pollution and Risk of Congenital Malformations. *The Journal of pediatrics*. 2018 ; 193:76-84 e6.
- [37]. Rocheleau Carissa M., Paul A. Romitti, Wayne T. Sanderson, Lixian Sun, Christina C. Lawson, Martha A. Waters, Patricia A. Stewart, Richard S. Olney, and Jennita Reefhuis. Maternal Occupational Pesticide Exposure and Risk of Hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 November ; 91(11) : 927–936. doi:10.1002/bdra.22860.
- [38]. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *International journal of andrology*. 2012 ; 35(3) :253-64.
- [39]. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jonsson BA, Rylander L. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PloS one*. 2012 ; 7(9) :e44767.
- [40]. De Araujo JSA, Delgado IF and Paumgartten FJR. Glyphosate and adverse pregnancy outcomes, a systematic review of observational studies *BMC Public Health* 2016.
- [41]. Cabry-Goubet R. Impact des facteurs environnementaux sur la fertilité : rôles du tabac et des pesticides. Sciences agricoles. Université de Picardie Jules Verne, 2018. Français. NNT : 2018AMIE0060.
- [42]. Cognez Noriane Exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse et santé du jeune enfant. Médecine humaine et pathologie. Université Rennes 1, 2020. Français. ffNNT : 2020REN1B013ff. fftel-03170630f.Irset. Institut de recherche en santé, environnement et travail.
- [43]. Ayhan G. Exposition prénatale et postnatale au chlordécone et statut hormonal au cours de l'enfance. Cohorte mère-enfant Timoun en Guadeloupe.2021.abes.
- [44]. Danjou AMN, Péröl O, Cost A, Faure E, Béranger R, Boyle H, Belladame E, Grassot L, Dubuis M, Spinosi J, Bouaoun L, Fléchon A, Bujan L, Drouineaud V, Eustache F, Berthaut I, Perrin J, Brugnon F, Charbotel B, Schüz J and Fervers B. Domestic use of pesticides during early periods of development and risk of testicular germ cell tumors in adulthood: a French nationwide case-control study. *Environ Health*. 2021.
- [45]. Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2012 ; 47(13) :2173-9.

- [46]. Lioy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles : Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2015 ; 25(4) :343-53.
- [47]. Sathyinarayana S, Grady R, Barrett ES, Redmon B, Nguyen RHN, Barthold JS, et al. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environmental research*. 2016 ; 151:777-82.
- [48]. Soomro MH. Health effects of endocrine disruptors during pregnancy and childhood. *Human health and pathology*. Sorbonne Université, 2019. NNT : 2019SORUS243.
- [49]. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian journal of andrology*. 2010 ; 12(2) :152-6.
- [50]. Warembois, C., Botton, J., Lelong, N., Rouget, F., Khoshnood, B., Le Gléau, F., Monfort, C., Labat, L., Pierre, F., Heude, B., Slama, R., Multigner, L., Charles, M.-A., Cordier, S., & Garlantézec, R. (2018). Prenatal exposure to glycol ethers, cryptorchidism, and hypospadias : A nested case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(1), 5965.<https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104391>.
- [51]. Philippat C. Biomarkers of Exposure in Environmental Epidemiology : the case of the effects of prenatal exposure to phenols and phthalates on pre- and post-natal growth. *Human health and pathology*. Université de Grenoble, 2013. NNT : 2013GRENS014.
- [52]. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias : case-control study. *Environ Health Perspect*. 2009 ; 117(2) :303.
- [53]. Elwood M, O'Brien D, Budgen KA. Comment on : Maternal Exposure to Domestic Hair Cosmetics and Occupational Endocrine Disruptors Is Associated with a Higher Risk of Hypospadias in the Offspring. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14, 27. *International journal of environmental research and public health*. 2017 ; 14(9).
- [54]. Garlantézec R. Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congenitales. *Santé publique et épidémiologie*. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T003.
- [55]. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med* 2010 ; 67:585–589.
- [56]. Morales-Suarez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM, Llopis-González A, Olsen J, Bonde JP. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations : a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health* 2011 ; 10:3.
- [57]. Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF, Meyer RE and Fry RC. Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina : a semi-ecologic study. *BMC Public Health* 2014.
- [58]. Huang X, Chen J, Zeng D, Lin Z, Herbert C, Cottrell L, Liu L, Ash A and Wang B. The association between ambient air pollution and birth defects in five major ethnic groups in Liuzhou, China. *BMC Pediatrics* 2021.

- [59]. Peters C, Harling M, Dulon M, Schablon A, Costa J T, Nienhaus A. Fertility disorders and pregnancy complications in hairdressers - a systematic review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2010.
- [60]. Agricola E, Gesualdo F, Carloni E, D'Ambrosio A, Russo L, Campagna I, Pandolfi El and Tozzi AE. Investigating paternal preconception risk factors for adverse pregnancy outcomes in a population of internet users. *Reproductive Health* 2016.
- [61]. Garcí'a AM Fletcher T. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations. *Occup Environ Med* 1998 ; 55:284–286.
- [62]. 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.
- [63]. Bell EM, Hertz-Pannier I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology*, 2001, 12, 2:148-156.
- [64]. Morera AM, Valmalle AF, Asensio MJ et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhône-Alpes region (France). *J Ped Urol*, 2006 ; 2: 169-177.
- [65]. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DNR, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114:1589–1595.
- [66]. Winston JJ, Meyer RE, Emch ME. Geographic analysis of individual and environmental risk factors for hypospadias births. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014 ; 100(11) :887-94.
- [67]. Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C and Deguen S. Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. *Int J Health Geogr* 2017.
- [68]. Springer A, et al., Worldwide prevalence of hypospadias, *Journal of Pediatric Urology* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.12.002>
- [69]. Agathe Derville. Expositions professionnelles de la femme enceinte aux perturbateurs endocriniens : impacts sur le développement foetal : Revue systématique de la littérature. *Gynécologie et obstétrique*. 2022. dumas-04634928.
- [70]. Marion Gaudin. Expositions professionnelles parentales au risque chimique et survenue de malformations urogénitales : revue systématique de la littérature scientifique. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2023. Dumas-04322250.
- [71]. Malformations congénitales Rapport du Secrétariat.OMS. Soixante-troisième assemblée mondiale de la santé. Point 11.7 de l'ordre du jour provisoire. A63/10. 1er avril 2010.
- [72]. [Https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies).
- [73]. Khenata FORCI Etude épidémiologique des malformations congénitales à l'hôpital de maternité et de santé reproductive« Les Orangers », Rabat et première expérience marocaine d'instauration d'un réseau de tératovigilance.Thèse N° : 33/21.2022.
- [74] Laouamri S , Boukharrouba H, Moussaoui H, Aissi S, Hassoul H, Bioud B, Bouabdallah S, Touabti LS. Nervous system malformations in Sétif wilaya (Algeria), incidence and survival data. Displayed communication.2009.
- [75] S. Laouamri. Le registre des malformations de la wilaya de Sétif. Malformations de l'appareil digestif. 29^{ème} congrès national de chirurgie pédiatrique 4^{ème} Journée de l'enfant de Sétif Université Ferhat Abbas de Sétif – 18 Octobre 2011
- [76]. Institut de veille sanitaire. Dossier malformations congénitales et anomalies chromosomiques. 2014.

- [77]. Philippe Descamps, Dominique Bonneau, Loic Sentilhes. Le diagnostic prénatal en pratique. 2011.
- [78]. Saint Frison M.-H., Khung-Savatovsky S., Dupont C., Delezoide A.-L., Guimiot F. Les malformations cérébrales congénitales. Chapitre 94, Réanimation et soins intensifs en néonatalogie, 2016, Elsevier Masson SAS.
- [79]. Rapport état des lieux du diagnostic prénatal en France. Agence de la biomédecine. 2008.
- [80]. Bérénice Doray. Epidémiologie, clinique, génétique et prévention des malformations congénitales : registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2013. Français. ffnnt : 2013STRAJ083ff. fftel-01147085.
- [81]. Pathologie du développement : malformations congénitales. Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2011-2012.
- [82]. Youl Hédiré. Malformations congénitales reconnaissables à la naissance chez les nouveau-nés dans le département de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Souro Sanou. Thèse n°225. 2011.
- [83]. Virginie Monaco. Le thalidomide : histoire et actualité. Sciences pharmaceutiques. 2000. ffhal01733270f
- [84]. Thomas Letrillard. Médicaments tératogènes au cours de la grossesse : Dépakin® et Isotétrinoïne. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-02025147f.HAL.Science.
- [85]. Seller M. Genetic causes of congenital anomalies and their interaction with environmental Factors. In : Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies : a review of the literature*. Dublin : Eurocat, 2004 ; 7-29.
- [86]. Brent RL, Beckman DA. Environmental teratogens *Bull N Y Acad Med* 1990 ; 66:123-163.
- [87]. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations : the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors *Pediatrics* 2004 ; 113:957-968.
- [88]. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review *Hum Reprod* 2005 ; 20:328-338.
- [89]. Denice S. Feig, M.D., FRCPC, Howard Berger, M.D., Lois Donovan, M.D., FRCPC, Ariane Godbout, M.D., FRCPC, Tina Kader, M.D., FRCPC, Erin Keely, M.D., FRCPC, Rema Sanghera, M.A., Dt.P. Diabète et grossesse. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Canadian Journal of Diabetes. Elsevier. 2018.
- [90]. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations : prevalence and risk factors *Am J Med Genet* 2000 ; 97:319-325.
- [91]. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects : current knowledge : a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young : endorsed by the American Academy of Pediatrics *Circulation* 2007 ; 115:2995-3014.
- [92]. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations *Hypertension* 2009 ; 54:63-70.
- [93]. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors *N Engl J Med* 2006 ; 354:2443-2451.
- [94]. Robert E. Environmental causes of congenital anomalies : maternal epilepsy and antiepileptics. In : Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies : a review of the literature*. Dublin : Eurocat, 2004 ; 98-104.

- [95]. Dravet C, Julian C, Legras C, *et al*. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy : a French prospective cohort study *Neurology* 1992 ; 42:75-82.
- [96]. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts *Teratology* 1996; 53:309-317.
- [97]. Neville A, Calzolari E. Maternal obesity and risk of congenital anomalies. In : Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature. Dublin : Eurocat, 2004.
- [98]. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis *JAMA* 2009 ; 301:636-
- [99]. Little J. Nutrition. In : Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin : Eurocat, 2002 ; 51-82.
- [100]. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation *N Engl J Med* 1992 ; 327:1832-1835.
- [101]. Grossesse et tabac. Conférence de consensus. 7 et 8 octobre 2004 Lille (Grand Palais)
- [102]. Photographies et illustrations Australian Government Department of Health ; Convention Secretariat WHO Framework Convention on Tobacco Control ; Georgios Kekos ; Ministry of Public Health, Thailand ; Richard Schneider/Indiana University ; Shutterstock.com WHO/NMH/PND/19.1 Organisation mondiale de la Santé 2019. Affiche OMS tabac.
- [103]. L’Alcool pendant la grossesse ? Pas pour nous ! Si vous buvez de l’alcool, bébé en boit aussi. Pensez-y!: CHU de Liège Service de Gynécologie-Obstétrique - Chef de service : Frédéric Kridelka Tél/ 04/367 95 19 - frederic.kridelka@chu.ulg.ac.be.
- [104]. Soubara Marcos Oraha. Addiction et grossesse : prise en charge de la mère et du nouveau-né. Sciences pharmaceutiques. 2023. HAL. ffdumas-04457440f.
- [105]. Moïse A (1), Capelle X (2), Van Linthout C (2).La maladie des brides amniotiques Une pathologie malformatrice rare et sévère. *Rev Med Liege* 2019 ; 74 : 7-8 : 406-409.
- [106]. MP Vazquez, V. Soupre, A picard. Les malformations de la face celle qu'il faut connaitre.AP-HP, Hôpital d'enfants Armand-Trousseau Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie plastique. Paris, F75012 ; Université Pierre et Marie Curie-Paris6, UFR de Médecine Pierre et Marie Curie, °Paris, F75005.2008.
- [107]. A. Ouzaa, S. Ouakasse, K. Erhaymini, Z.Tazi, A. Filali, C. Chraibi, M.H. Alami and R. Bezad. Les anomalies fœtales diagnostiquées à l’Hmsro durant l’année 2020 : aspects épidémiologiques. Hmsro- Université Mohammed V- Rabat. IJAR2021.
- [108]. Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998 *Cleft Palate Craniofac J*2003 ; 40:481-485.
- [109]. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, Wasserman CR, Croen LA. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003 ; 17:264-271.
- [110]. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects : an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009 ; 23:116-124.
- [111]. Canfield MA, Ramadhani TA, Shaw GM, *et al*. Anencephaly and spina bifida among Hispanics : maternal, sociodemographic, and acculturation factors in the National Birth Defects Prevention Study *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 ; 85:637-646.

- [112]. Paz JE, Otano L, Gadow EC, Castilla EE. Previous miscarriage and stillbirth as risk factors for other unfavourable outcomes in the next pregnancy *Br J Obstet Gynaecol* 1992 ; 99:808-812.
- [113]. Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166:111-116.
- [114]. Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, Byron-Scott R. Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 ; 76 : F94-100.
- [115]. Hinderaker T, Daltveit AK, Irgens LM, Uden A, Reikeras O. The impact of intra-uterine factors on neonatal hip instability. An analysis of 1, 059,479 children in Norway *Acta Orthop Scand* 1994 ; 65:239-242.
- [116]. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study *PLoS One* 2008 ; 3 :e3051.
- [117]. Damstra T. BS et al. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors 2012. World Health Organization ; 2013.
- [118]. Aurélie Combes. La santé environnementale en santé reproductive : quel rôle pour les professionnels de santé ? Santé publique et épidémiologie. 2021.
- [119]. Monneret C. What is an endocrine disruptor ? *C R Biol.* 1 sept 2017 ; 340(9) :403-5.
- [120]. David Chauvet de Beauchêne. Perturbateurs endocriniens : aspects environnementaux, biologiques et stratégiques. État de l'art en 2023. Sciences pharmaceutiques. 2023. Dumas-04262804.
- [121]. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol.* 1 déc 2014 ; 19 :105-11.
- [122]. Hill CE, Myers JP, Vandenberg LN. Nonmonotonic Dose-Response Curves Occur in Dose Ranges That Are Relevant to Regulatory Decision-Making. *Dose-Response.* 1 juill 2018 ; 16(3) :1559325818798282.
- [123]. Demeneix B. SR. Endocrine Disruptors : from Scientific Evidence to Human Health Protection. *Policy Dep CitizensRights Const Aff Dir Gen Intern Policies Union.* 2019.
- [124]. Caroline Gaucher. Perturbateurs endocriniens : prévention et conseils pratiques concernant les produits de consommation courante. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. ffdumas-03283095f.
- [125]. Birks L, Casas M, Garcia AM, Alexander J, Barros H, Bergström A, et al. Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation : A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* Nov 2016 ; 124(11) :1785-93.
- [126]. Shirangi A, Wright J, Blair EM, McEachan RR, Nieuwenhuijsen MJ. Occupational chemical exposures in pregnancy and fetal growth : evidence from the Born in Bradford Study. *Scand J Work Environ Health.* 1 juill 2020 ; 46(4) :417-28.
- [127]. Skakkebaek NE, Rajpert-DeMeys E, Buck Louis GM, Toppati J, Andersson A-M, Eisenberg ML et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends : Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* 18 nov 2015 ; 96(1) :55-97.
- [128]. Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health.* 2009 ; 22(4) :305-29.

- [129]. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility : a review. *Toxicol Lett.* 15 oct 2014 ; 230(2) :146-56.
- [130]. Slama R, Cordier S. Impact of chemical and physical environmental factors on the course and outcome of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* Sept 2013 ; 42(5) :413-44.
- [131]. Gorini F, Chiappa E, Gargani L, Picano E. Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* avr 2014 ; 35(4) :559-68.
- [132]. E. Amar. Malformations et facteurs environnementaux. Lavoisier | «Revue de Médecine Péritonale» 2017/2 Vol. 9 | pages 73 à 80 ISSN 2678-6524 DOI DOI 10.1007/s12611-017-0415-y Article disponible en ligne à l'adresse : <https://www.cairn.info/revue-de-medecine-perinatale-2017-2-page-73.htm>.
- [133]. Hjortebjerg D, Nybo Andersen AM, Garne E, et al (2012) Nonoccupational exposure to paint fumes during pregnancy and risk of congenital anomalies : a cohort study. *Environ Health* 11:54.
- [134]. Wennborg H, Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J (2005) Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories. *J Occup Environ Med* 47:11-9.
- [135]. Cordier S, Garlantézec R, Labat L, et al Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 23:806–12. 2012.
- [136]. Guide de collecte de l'Enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (SUMER) 2016-2017 ; partie « exposition aux produits chimiques » : 46-48 ; annexes techniques : 62-78.
- [137]. Jeffrey T. White, Erin Kovar, Tiffany M Chambers, Kunj R. Sheth, Erin C. Peckham Gregory, Marisol O'Neil, Peter H. Langlois, Carolina J. Jorgez, Philip J. Lupo and Abhishek Seth. Hypospadias Risk from Maternal Residential Exposure to Heavy Metal Hazardous Air Pollutants. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 930 ; doi : 10.3390/ijerph16060930.
- [138]. Asmâa Rahmouni. Nouveau-nés pré-pollués Impact de l'exposition pré-natale à la pollution atmosphérique chez le fœtus et le nouveau-né. *Gynécologie et obstétrique.* 2017. ffdumas-01636176f.
- [139]. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol* 162:238–52.2005.
- [140]. Chen EK, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Jul 31 ; 11(8) :7642-68.
- [141]. Tanner JP, Salemi JL, Stuart AL, Yu H, Jordan MM, DuClos C, Cavicchia P, Correia JA, Watkins SM, Kirby RS. Associations between exposure to ambient benzene and PM (2.5) during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring. *Environ Res.* 2015 Oct ; 142:345-53.
- [142]. Lewis RC, Hauser R, Maynard AD, et al (2016) Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of infertility and adverse pregnancy outcomes : update on the human evidence and recommendations for future study designs. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 19:29–4547.
- [143]. Malagoli C, Crespi CM, Rodolfi R, et al (2012) Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects. *Bioelectromagnetics* 33:405–9.

- [144]. Florine Gabioud, Loana Ferrara & Eva Oppliger. Les perturbateurs endocriniens contenus dans les cosmétiques ont-ils un impact sur le fœtus de sexe masculin ? Mémoire de fin d'étude. Travail de Bachelor, filière sage-femme, HEdS, Genève 2021.
- [145]. Marieb, H., Biologie humaine : Principes d'anatomie et de physiologie humaine (8^{ème} édition). (2008).
- [146]. Lacombe, M., Pradel, J.-C., Raynaud J.-J., (2009). Dictionnaire medical a l'usage des IDE (3^{eed.}). Lamarre.
- [147]. Vaucher, L., Jichlinski, P., Pralong, F., Paduch, D., (2011). Testosterone et prostate. Revue medicale suisse, 7, 23992403.
- [148]. Drews, U., Atlas de poche d'embryologie (1^{re} ed.) medecine-sciences 1994.
- [149]. Bouth, A., Ayers K.L., Pask A., Helouy Y., Sinclair A.H. The Genetic and Environmental Factors Underlying Hypospadias. 2015 239–259. <https://doi.org/10.1159/000441988>.
- [150]. Guibourdenche, J., Porquet, D., & Evain-Brion, D. Hormones placentaires et croissance foetale. Gynecologie Obstetrique & Fertilité, 29(7-8), 532-533. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00176-X](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00176-X).2001.
- [151]. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) 2014. Chapitre 13 : Développement de l'appareil uro-génital) UMVF - Universite Medicale Virtuelle Francophone.
- [152]. Grapin Ch. Organogénèse et anatomie chirurgicale de la verge. Monographie du Collège Nationale de Chirurgie Pédiatrique. Hypospadias. Sauramps Medical ed. 2003.
- [153]. Touabti Souhem, Latreche Samir, Benmanseur Saoussene. Diagnostic prénatal de l'uropathie malformatrice dans le département de Sétif (est de l'Algérie). Revue Santé et Innovation, Vol. 01 Num. 00 (2024) 001–011.
- [154]. S. Feather et al. Vesicoureteric reflux : all in the genes ? Lancet, 1996.
- [155]. L. Pascal et al, Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc- Roussillon, Étude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données de PMSI, de 1998 à 2001, InVS, juillet 2004.
- [156]. Frydman M, Greiber C, Cohen HA. Uncomplicated familial hypospadias : evidence for autosomal recessive inheritance. Am J Med Genetics 1985 ; 21:51-60.
- [157]. 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.
- [158]. 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.
- [159]. Aarskog D. Current concepts : maternal progestins as a possible cause of hypospadias. N Engl J Med 1979 ; 300:75-78.
- [160]. 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.
- [161]. Mayr JM, Lawrenz K, Berghold A. Undescended testicles : an epidemiological review. Acta Pediatr 1999 ; 88:1089-93.
- [162]. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5^{ème} ed, Williams et Wilkins, Baltimore, 1998.

- [163]. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited a review of the long-term effects. *Ann Intern Med* 1995 ; 122:778-88.
- [164]. 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.
- [165]. Fisch H, Golden RJ, Libearsen GL et al. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 2001 ; 165:934-6.
- [166]. 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.
- [167]. Silver RI. What is the etiology of hypospadias ? A review of recent research. *Del Med Jrl* 2000 ; 72(8) :343-7.
- [168]. 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.
- [169]. 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.
- [170]. 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.
- [171]. Vander Putte S C J. Hypospadias and associated penile anomalies : a histopathological study and a reconstruction of the pathogenesis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2007 ; 60(1) : 48-60.
- [172]. Duckett JW. *Hypospadias. : Adult and pediatric urology*, 1996.3 rd edn. mosby year book, st Louis, pp2550
- [173]. Audry.G. Consequences de l'hypospadias -les raisons et le moment de la correction. In : *Hypospadias*. Sauramps medical, 2003.
- [174]. Drapier E. Fertility disorders attributable to the use of diethylstilbestrol during intrauterine life. *Rev Fr Gynecol Obstet. avr* 1984 ; 79(4) :297 300, 303 5.
- [175]. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. [Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility]. *Gynecol Obstet Fertil. Oct* 2006 ; 34(10) :978- 84.
- [176]. Boudaoud N, Pons M, Bouche Pillon Persyn MA, Lefebvre F, Poli Merol ML, Francois C. *Hypospadias. Ann Chir Plast Esthét. oct* 2016 ; 61(5) :439- 49.
- [177]. Abdelrahman MYH, Abdeljaleel IA, Mohamed E, Bagadi ATO, Khair OEM. *Hypospadias in Sudan, clinical and surgical review. Afr J Paediatr Surg AJPS. 2011* ; 8(3) :269-71.
- [178]. A. Wakim. *Hypospadias : où en est-on ? Réalités pédiatriques 177_Mars 2013.*
- [179]. M. Mamadou Coulibaly. *Hypospadias chez l'enfant au service de chirurgie pédiatrique du CHU-Gt à propos de 40 cas. Thèse 2022.*
- [180]. Smart Zeidan, Pierre-Yves MURE, Thomas GELAS, Pierre Mouriquand. *Chirurgie des complications de l'hypospade. Service d'Urologie pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon, France. Progrès en Urologie (2003), 13, 477-485*
- [181]. S.Acimi, Abdelhafid Boukli-Hacene. *Intérêt de la mobilisation de la plaque urétrale dans la libération de la courbure qui accompagne les formes postérieures d'hypospadias. Progrès en Urologie (2005), 15, 59-62.*

- [182]. L. Sekhrizeggar, T. Karroum, H. meddah, W. benmastoura, F. Feitha, A. Sebie . L. Touabti. Urétoplastie selon Koyanagi modifiée dans la chirurgie de l'hypospadias proximal. Revue Médicale de l'HMRUC - 5° RM Vol.4 Decembre 2023.
- [183]. S. Touabti, SFCP CO-32 - L'utilisation de la technique de KOFF dans la correction des hypospadias multi opérés, Archives de Pédiatrie, Volume 21, Issue 5, Supplement 1, 2014, Page 410, ISSN 0929-693X, [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)71670-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71670-7). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X14716707>)
- [184]. Mouriquand, P. Etiological Aspects of Hypospadias. Dialogues in Pediatric Urology 28, 1. (2007).
- [185]. Kalfa, N., Philibert, P. and Sultan, C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation ? Int J Androl 32, 187-97. (2009).
- [186]. Yiee, J.H. and Baskin, L.S. Environmental factors in genitourinary development. J Urol 184, 34-41. (2010).
- [187]. Wang, M.H. and Baskin, L.S. Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias. J Androl 29, 499-505. (2008).
- [188]. Toppari, J., Virtanen, H.E., Main, K.M. and Skakkebaek, N.E. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS) : environmental connection. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 88, 910-9. (2010).
- [189]. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL and Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. J Urol 174, 1573-6. (2005).
- [190]. Kalfa, N., Sultan, C. and Baskin, L.S. Hypospadias : etiology and current research. Urol Clin North Am 37, 159-66 (2010).
- [191]. Miyagawa, S., Katsu, Y., Ohta, Y., Sudo, T., Lubahn, D.B. and Iguchi, T. Estrogen receptor ESR1 is indispensable for the induction of persistent vaginal change by neonatal 5alpha-dihydrotestosterone exposure in mice. Biol Reprod 82, 497-503. (2010).
- [192]. Couse, J.F. and Korach, K.S. Estrogen receptor-alpha mediates the detrimental effects of neonatal diethylstilbestrol (DES) exposure in the murine reproductive tract. Toxicology 205, 55-63. 2004.
- [193]. Paris, F., Balaguer, P., Terouanne, B., Servant, N., Lacoste, C., Cravedi, J.P., Nicolas, J.C. and Sultan, C. Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert- octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. Mol Cell Endocrinol 193, 43-9. (2002).
- [194]. Giwercman, A.H., Rignell-Hydbom, A., Toft, G., Rylander, L., Hagmar, L., Lindh, C., Pedersen, H.S., Ludwicki, J.K., Lesovoy, V., Shvets, M., Spano, M., Manicardi, G.C., Bizzaro, D., Bonefeld-Jorgensen, E.C. and Bonde, J.P. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts. Environ Health Perspect 114, 1348-53. 2006.
- [195]. Dechaud, H., Ravard, C., Claustrat, F., de la Perriere, A.B. and Pugeat, M. Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). Steroids 64, 328-34. 1999.
- [196]. Bredfeldt, T.G., Greathouse, K.L., Safe, S.H., Hung, M.C., Bedford, M.T. and Walker, C.L. Xenoestrogen-induced regulation of EZH2 and histone methylation via estrogen receptor signaling to PI3K/AKT. Mol Endocrinol 24, 993-1006. 2010.
- [197]. Rider, C.V., Wilson, V.S., Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Furr, J.R., Lambright, C.R. and Gray, L.E., Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. Toxicol Pathol 37, 100-13. (2009).

- [198]. Kalliora C, Mamoulakis C, Vasilopoulos E, Stamatiades G, Kalafati L, Barouni R, Karakousi T, Abdollahi M, Tsatsakis A. Association of pesticide exposure with humancongenital abnormalities.2018.
- [199]. Kristensen, P., Irgens, L. M., Andersen, A., Bye, A. S., & Sundheim, L. (1997). Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology*, 8(5), 537–544.
- [200]. Rouget F, Bihannic A, Cordier S, Multigner L, Meyer-Monath M, Mercier F, Pladys P and Garlantezec R (2021) Petroleum and Chlorinated Solvents in Meconium and the Risk of Hypospadias : A Pilot Study. *Front. Pediatr.* 9 :640064.doi : 10.3389/fped.2021.640064.
- [201]. Anissa Doulmajd. L'impact des perturbateurs endocriniens sur le développement foetal via l'exposition aux produits cosmétiques pendant la grossesse : revue de la littérature. *Gynécologie et obstétrique*. 2021. ffdumas-04979885f.
- [202]. Irgens, Å., Krüger, K., Skorve, A. H., & Irgens, L. M. (2000). Birth defects and paternal occupational exposure. Hypotheses tested in a record linkage based dataset. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 79(6), 465–470.
- [203]. Safendra Siregar, MD, PhD, Jupiter Sibarani, MD, PhD, and Daniel Saputra, MD. The Role of Maternal and Environmental Factors During Pregnancy on the Risk of Hypospadias Occurrence. *Lobal Pediatric Health Volume* 9: 1–7 2022. Article reuse guidelines : sagepub.com/journals-permissions DOI : 10.1177/2333794X221105254. journals.sagepub.com/home/gp.
- [204]. Malformations congénitales. Rapport du Secrétariat. Conseil Exécutif EB126/10. Point 4.7 de l'ordre du jour provisoire. Cent vingt-sixième, session 3 décembre 2009. Organisation Mondiale de la Santé.
- [205]. Ibtessem Bouanani, Djahida Batouche, Samia Bbenouaz. *Hypospadias*. France ; 2018. (Editions universitaires européennes).
- [206]. Zeina Halbouty, Pierre Tourneux, Elodie Haraux, Karen Chardon. Impact de l'exposition prénatale et postnatale aux pesticides sur les nouveau-nés et nourrissons. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2025 ; 8:123–133.
- [207]. Myriam Bouslama. Exposition professionnelle parentale aux produits chimiques et troubles de l'appareil génital mâle chez l'enfant. *Anses • Bulletin de veille scientifique n° 30 • Santé / Environnement / Travail • Octobre 2016*.
- [208]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS. Evaluation et prévention du risque chimique.2024.
- [209]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS. Perturbateurs endocriniens. Ce qu'il faut retenir. 2025.
- [210]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS. Perturbateurs endocriniens. Mieux les connaitre pour prévenir les risques en milieux de travail. *Edition INRS ED 6377 2020*.
- [211]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS. Perturbateurs endocriniens. *Préventions des risques*. 2025.
- [212]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS. *Femme enceinte* 2018.
- [213]. Indice de masse corporelle. Direction des opérations, Direction générale de la santé Instructions pour l'examen médical aux fins de l'immigration.2013.
- [214]. V. Beauloye. *Pubertes précoces*.louvain med 2016 ; 135 (5) : 279-282.
- [215]. Jacques de Mouzon. *Fertilité naturelle et infertilité : épidémiologie*. Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité 2023, Elsevier Masson SAS.

- [216]. Anne-Hélène Mersch. L'hypertension artérielle gravidique. Université de Lorraine. École de sages-femmes de Metz. 2014.
- [217]. Réseau Périnatal des 2 Savoie. Diabète gestationnel : dépistage et prise en charge.2024.
- [218]. Réponse du gouvernement algérien au questionnaire de l'Office du Haut Commissariat des Nations Unies aux Droits de l'Homme relatif au « mariage d'enfants, mariage précoce et mariage forcés ».2022.
- [219]. Z. Boucif-Debab, Y.S. Brachemi Meftah, A. Idder, T. Sahraoui, H. Messid Bouziane, F.Z. Elkebir, Réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la trisomie 21 dans l'ouest algérien, *Éthique & Santé*, Volume 15, Issue 4, 2018, Pages 225-232, ISSN 1765-4629. doi.org/10.1016/j.ethiq.2018.07.002.
- [220]. Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS.fr.
- [221]. Ancelle T. Statistique épidémiologie. 4ème édition 2019. 350 p.
- [222]. Bezzaoucha A. Epidemiologie et biostatistique. Edition OPU 2017. 264P.
- [223]. Sophie Guertin ; Karine-Sylvie Lemieux ; Natalie Makhoulian ; Sébastien Michaud ; Rose-Marie Patry, Anne-Andrée Côté, Fabien Gagnon, Pierre Ayotte, Stéphane Bolduc. Variation spatiotemporelle de la cryptorchidie et de l'hypospadias au Québec : Une étude exploratoire. *CUAJ* • June 2011 • Volume 5, Issue 3. 2011 Canadian Urological Association.
- [224]. Lars Lund, Malene C. Engebjerg, Lars Pedersen, Vera Ehrenstein, Mette Nørgaard, Henrik Toft Sørensen. Prevalence of Hypospadias in Danish Boys : A Longitudinal Study, 1977–2005. *European urology* 55 (2009) 1022–1026. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.005.
- [225]. Rahmouni Fatima Zohra. Hypospadias antérieur : Aspects anatomo-cliniques et thérapeutiques dans la région de Béchar. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen.2024.
- [226]. Celebi Bitkin E, Bitkin A, Bulut EC, Tuncer O. Evaluation of risk factors in children with hypospadias. *Grand J Urol* 2021 ; 1(2) :62-5.
- [227]. Rimtebaye K1, Kamadjou C, Moby Mpah EH, Agah Tashkand AZ 1, Kaboro M1, Ouchemi C 1, Danki Sillong F, Niang L, Gueye SM. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'hypospadias. a propos de 34 cas. *RECAC* 2017 ; 2(13) : 86-90.
- [228]. Ndour O, Safari Karume P, Ndoye NA, Faye Fall AL, Nour M, Ngom G, Ndoye M. Evaluation de la prise en charge de l'hypospadias au service de chirurgie pédiatrique du CHU Aristide Le Dantec de Dakar : a propos de 39 cas. *Revue Médicale des Grands Lacs* Vol6, No2, Juin 2015.
- [229]. Muhammad Ali Sheikh, Tariq Latif, Jamil Akhter Munir Ahmad. Hypospadias repair in children : 10-years experience at Shaikh Zayed Hospital Lahore. *The Professional Medical Journal* www.theprofessional.com. DOI : 10.29309/TPMJ/2019.26.07.1622.
- [230]. C Stoll, Y Alembik, M P Roth, B Dott. Genetic and environmental factors in hypospadias. *Med Genet* 1990 ; 27: 559-563.
- [231]. Pierre-Guy Legal. Evaluation anatomique de l'hypospadias antérieur et moyen chez l'enfant. Etude prospective menée sur le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille de 2011 à 2012. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.
- [232]. Anton A. Kovalenko, Tormod Brenn1, Jon Øyvind Odland, Evert Nieboer, Alexandra Krettek, Erik Eik Andal. Risk Factors for Hypospadias in Northwest Russia : a Murmansk County Birth Registry Study.2019.
- [233]. Tusha Sharma, Basu Dev Banerjee, Chandra Shekhar Yadav, Piyush Gupta, and Sunil Sharma. Heavy Metal Levels in Adolescent and Maternal Blood: Association with Risk of

- Hypospadias. Hindawi Publishing Corporation ISRN Pediatrics Volume 2014, Article ID 714234, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/714234>
- [234]. Bu W, Li X, Hu X, Xuan Y, Zhao Z. Prevalence of hypospadias in newborns in tropical province of China : A cross-sectional population-based study, 2014–2023. Medicine 2025 ; 104:19 (e42307). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000042307>.
- [235]. Ashraf Mohammadzadeh, MD ; Ahmadshah Farhat, MD ; Habibollah Esmaeli, PhD, and Soozan Shiranzaei, MSc. Prevalence and Risk Factors of Hypospadias in a Private Hospital in Northeast Iran. Neonatal Research Center ; Mashhad, University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, 2011.
- [236]. Margot Ollivier, Francoise Paris, Pascal Philibert, Sarah Garnier, Amandine Coffy, Nadege Fauconnet-Servant, Mirna Haddad, Jean Michel Guys, Rachel Reynaud, Alice Faure, Thierry Merrot, Kathy Wagner, Jean Bread, Jean Stephane Valla, Eric Dobremez, Laura Gaspari, Jean-Pierre Daures, Charles Sultan and Nicolas Kalfa. Family History is Underestimated in Children with Isolated Hypospadias : A French Multicenter Report of 88 Families. 022-5347/18/2004-0890/0. The journal of urologY. American urological association education and research, inc. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.072>.
- [237]. Frank H. Pierik, Alex Burdorf, James A. Duddens, Rikard E. Juttmann, and Rob F.A. Weber. Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias : A Case–Control Study in Newborn Boys. Environmental Health Perspect 112:1570–1576 2004. doi:10.1289/ehp.7243 available via <http://dx.doi.org/>.
- [238]. Kunj R. Sheth, Erin Kovar, Jeffrey T. White, Tiffany M. Chambers, Erin C. Peckham-Gregory, Marisol O'Neill, Peter H. Langlois, Abhishek Seth, Michael E. Scheurer, Philip J. Lupo, Carolina J. Jorgez. Hypospadias risk is increased with maternal residential exposure to hormonally active hazardous air pollutants. Birth Defects Res. 2019 April 15 ; 111(7) : 345–352. doi:10.1002/bdr2.1461.
- [239]. Ibrahim Zaganjor, Thomas J. Luben, Tania A. Desrosiers, Alexander. Keil, Lawrence S. Engel, Adrian M. Michalski, Suzan L. Carmichael, Wendy N. Nemphard, Gary M. Shaw, Jennita Reefhuis, Mahsa M. Yazdy, Peter H. Langlois, Marcia L. Feldkamp, Paul A. Romitti, Andrew F. Olshan and The National Birth Defects Prevention Study. Maternal Exposure to Disinfection By-Products and Risk of Hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study (2000–2005) Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 9564 ; doi : 10.3390/ijerph17249564.
- [240]. P. Carbone, F. Giordano, F. Nori, A. Mantovani, D. Taruscio, L. Lauria and I. Figa` - Talamanca. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias : a population-based case–control study in rural Sicily. International journal of andrology ISSN 0105-6263. doi:10.1111/j.1365-2605.2006.00703.
- [241]. Yaping Mao, Kang Zhang, Lin Ma, Xiaoyun Yun, Fengrong Ou, Ge Liu, Yi Yang, Yumin Zhang, Xiucong pei, Zhiwen Duan & Mingyue Ma. Interaction between CYP1A1/CYP17A1 polymorphisms and parental risk factors in the risk of hypospadias in a Chinese population. Scientific RepoRts | (2019) 9:4123 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40755-8>.
- [242]. Elisabeth Maria Josefine Dokter. Hypospadias. From a etiology to prognosis of clinical and patient-related outcomes after surgical repair. Doctoral thesis. 2019.
- [243]. Yi Wang, Lin Wang, Zeyong Yang, Fang Chen, Zhiwei Liu and Zheng Tang. Association between perinatal factors and hypospadias in newborns : a retrospective case–control study of 42,244 male infants. Pregnancy and Childbirth. 2022.

- [244]. Kjersgaard, Camilla Lomholt Linn Håkonsen Arendt, Andreas Ernst, Morten Søndergaard, Lindhard, Jørn Olsen, Tine Brink Henriksen, Katrine Strandberg-Larsen, Cecilia Høst Ramlau-Hansen. Lifestyle in Pregnancy and Hypospadias in Sons : A Study of 85,923 Mother-Son Pairs from Two. Danish Pregnancy Cohorts. *Clinical Epidemiology* 2022 :14 149–157.
- [245]. Akay, Mustafa Alper Güls, en Ekingen Yıldız. Impact of gestational and parental factors and maternal intake of progesterone on the development of hypospadias : A retrospective case-control study. Kocaeli University School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Kocaeli, Turkey. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 60 (2021) 894e898.
- [246]. Vita Indriasari, Rizki Diposarosa, Yoni Fuadah Syukriani, Dedi Rachmadi. Nongenetic Risk Factors of Severe Hypospadias : A Case–Control Study. 2024 *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*
- [247]. Brouwers Marin M, Loes FM van der Zanden, Robert PE de Gier, Evert J Barten, Gerhard A Zielhuis, Wouter FJ Feitz, Nel Roeleveld. Hypospadias : Risk factor patterns and different phenotypes. *British Journal of Urology International* 2010 105(2) :254-262.
- [248]. Zanden, L.F.M. van der. Aetiology of Hypospadias : from genes to environment and back .2012, Dissertation Thesis Radboud University Nijmegen Medical Centre, with summary in Dutch Printed by : Ipskamp Drukkers, Nijmegen ISBN : 978-94-6191-138-4.
- [249]. Wafaa Moustafa, Soheir Abouelella, Maha Tawfik, Mai Abuelyazeed and Fouad Zanaty. Genetic and other epidemiological risk factors of infants and children with hypospadias : a case control study. *African Journal of Urology* (2023) <https://doi.org/10.1186/s12301-023-00386-y>.
- [250]. Amany Gamal Abd-Elhamed, Mohamed Abd-Elkader Osman, Nahed Khamies Mohamed, Amal Abdrbou Hussien. Effect of Pre-designed Instructions for Mothers of Children with Hypospadias on Their Knowledge, Practices, and Early Postoperative Complications. *Egyptian Journal of Health Care*. March, 2025 EJHC Vol.16 No. 1.
- [251]. Deepjyoti Das, Hemonta Kumar Dutta, Debasish Borbora, Rocket Chandra Brahma, Jitu Mani Das. Assessing the relationship between hypospadias risk and parental occupational exposure to potential endocrine-disrupting chemicals. *Occup Environ Med* ; 0 :1–4. doi : 10.1136/oemed-2022-108594.
- [252]. Nerli R B, Bindu S, Guntaka A K, Patil S M, Neelgund S E, Hiremath M B. Maternal risk factors associated with hypospadias. *Recent Research in Science and Technology* 2010, 2(8) : 30-34 ISSN : 2076-5061.
- [253]. Shekar BS, Avadhani R. Parental risk factors associated with hypospadias. *Arch Med Health Sci* 2013 ; 1 :15-8. Source of Support : Nil, Conflict of Interest : None declared.
- [254]. Arthur Lauriot Dit Prevost, Michael Genin, Florent Occelli, René-Hilaire Priso, Remi Besson, Caroline Lanier and Dyuti Sharma. Spatial analysis of hypospadias cases in northern France : taking clinical data into account. *BMC Pediatrics* (2020). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02332-1>.
- [255]. Kalfa N., P. Philibert, L.S. Baskin, C. Sultan. Hypospadias : Interactions between environment and genetics. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011, 335, (2) pp.89 10.1016/j.mce.2011.01.006
- [256]. Poon S, Koren G, Carnevale A, et al. Association of in utero exposure to polybrominated diphenyl ethers with the risk of hypospadias. *JAMA Pediatr*. Published online July 30, 2018. doi : 10.1001/jamapediatrics. 2018.1492.

- [257]. Samtani R, Bajpai M, Ghosh PK, Saraswathy KN. Hypospadias Risk among North-Indian Children. *Ann Health & Health Sci* 2014 ; 1(1) : 61-64.
- [258]. Carmichael Suzan L, Chen Ma, Sarah Tinker, Gary M. Shaw, and for the National Birth Defects Prevention Study Maternal Stressors and Social Support and Risks of Delivering Babies With astroschisis or Hypospadias. *Am J Epidemiol.* 2017 June 15 ; 185(12) : 1240–1246. doi:10.1093/aje/kww121.
- [259]. Seon Nyo Kim, MD, Seung Hyun Kim, MD, Chan Kim, MD, Hanna Kim, MD, Jieun Hwang, MD, Misun Yang, MD, PhD, So Yoon Ahn, MD, PhD, Se In Sung, MD, PhD, Yun Sil Chang, MD, PhD, and Hyeseon Kim, MD, Clinical Characteristics of Hypospadias and Its Association with Very Low Birth Weight Infants with Small for Gestational Age. *Neonatal Med* 2024 May ; 31(2) :17-23 <https://doi.org/10.5385/nm.2024.31.2.17> p ISSN 2287-9412. e ISSN 2287-9803.
- [260]. Pedersen, L. H., et al. Mode of delivery and risk of hypospadias. *Journal of Urology*. 2012.
- [261]. Jennifer N. Lind, Sarah C. Tinker, Cheryl S. Broussard, Jennita Reefhuis, Suzan L. Carmichael, Margaret A. Honein, Richard S. Olney, Samantha E. Parker, and Martha M. Werler for the National Birth Defects Prevention Study. Maternal Medication and Herbal Use and Risk for Hypospadias : Data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 July ; 22(7) : 783–793. doi:10.1002/pds.3448.
- [262] Rania Laouar, Djalila Chellat-Rezgoune , Meroua Horchi , Rayene Achou, Brahim Djoudi , Souhem Touabti , Yacine Benhizia, Karima Sifi. Association between C677T variant of methylene tetrahydrofolate reductase and hypospadias risk in Algeria. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2025; 67: 398-409 <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2025.6049>.
- [263]. Michalakis, M., et al. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol. Lett.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015>.
- [264] Emad Ali Albadawi, Naweed SyedKhaleel Alzaman, Yasir Hassan Elhassan, Heba M. Eltahir, Mekky M. Abouzied, and Muayad Saud Albadrani. The Association between Maternal Endocrine-Disrupting Chemical Exposure during Pregnancy and the Incidence of Male Urogenital Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites* 2024, 14, 477. <https://doi.org/10.3390/metabo14090477>.
- [265]. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers – a Danish population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health*.2013 ; 39(3) :302–309. doi:10.5271/sjweh.3330.
- [266]. Hadidi A., Azmy A. *Hypospadias surgery an illustrated guide*. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 2004, VOL 6, 163–168.
- [267]. Boumeslout, Fellah S., Ghaib S., Hamdoun S., Khefif A. Les différentes techniques chirurgicales de l'hypospadias postérieur. Mémoire Février 2021. Faculté Médecine, Département Médecine, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen 2021.

ANNEXES

Questionnaire

N° Questionnaire : _____ /

Date d'entretien : _____ /

I- IDENTIFICATION (CAS et TEMOIN)

Nom : Prénom :

Année de naissance : Mois de naissance :

Lieu de naissance : Commune et Daira.....

Poids de naissance : g

Nombre de frères :

Rang du malade par rapport à la fratrie :

II- IDENTIFICATION DES PARENTS

1. LE PÈRE

Âge au début de la grossesse : Originaire de :

Niveau scolaire : illettré () primaire () moyen () secondaire () universitaire ()

ATCD médico-chirurgicaux personnels :

- Anomalie des organes génitaux externes : oui () non () type
- Infertilité : oui () non ()

ATCD médico-chirurgicaux familiaux :

- Malformations : oui () non () type
- Infertilité : oui () non ()

ATCD d'habitudes toxiques :

- Tabac actif : oui () non ()
- Exposition au tabagisme passif : oui () non ()
- Alcool () oui () non ()
- Drogue () types :

Notion de malnutrition à l'enfance : oui () non ()

Notion d'exposition antérieure à :

Radiation () explosion chimique () incendie ()

2. LA MÈRE

Âgée de : Originaire de :

Niveau scolaire : illettré () primaire () moyen () secondaire () universitaire ()

Mesures anthropométriques :

Poids : kg Taille : m BMI :

ATCD médico-chirurgicaux personnels :

➤ **Gynécologiques :**

- ✓ Puberté précoce ()
- ✓ Retard pubertaire ()
- ✓ Infertilité ()
- ✓ Mortalité néonatale ()

- ✓ Avortement antérieur ()
- ✓ HTA gravidique ()
- ✓ Pré éclampsie ()
- ✓ Infections durant le premier trimestre de la grossesse ()
- ✓ Retard de Croissance Intra Utérin ()
- ✓ Poids de naissance \leq 2 500 gr ()
- ✓ Prématurité ()
- ✓ Grossesse gémellaire ()
- ✓ Supplément en Fer + acide folique ()
- ✓ Signes sympathiques de grossesse ()
- ✓ Diabète pré-existant à la grossesse ()

ATCD médico-chirurgicaux familiaux :

- Malformations : oui () non () type.....
- Infertilité : oui () non ()

Moyen de Contraception antérieurement :

Pilule () stérilet () autre () aucun ()

Habitudes toxiques :

- Tabac actif : oui () non ()
- Exposition au tabagisme passif : oui () non ()
- Alcool () Nombre de verres :.....
- Drogue () types :.....

Notion de malnutrition à l'enfance : oui () non ()

Notion d'exposition antérieure à :

Radiation () explosion chimique () incendie ()

III. VIE CONJUGALE

Âge de mariage :..... Mariage précoce () Mariage tardif ()

Notion de consanguinité : oui () non ()

Habitat :

- Zone rurale () zone urbaine ()
- A proximité de :

Ferme () Usine () Incinérateur () Décharge () Grande circulation ()

Niveau socio-économique de la petite famille :

- Faible, problèmes financiers fréquents ()
- Moyen, rares problèmes financiers ()
- Elevé, aucun problèmes financiers ()

Nombre d'enfant :.....

IV. GROSSESSE CONCERNÉE ET ACCOUCHEMENT

Âge maternel en début de grossesse :

Primipare () multipare () Terme de la grossesse : semaines

Grossesse désirée () Grossesse spontanée () Suivi médical de la grossesse ()

Retard de croissance intra-utérin () Gémellaire () Anomalie placentaire ()

Début de grossesse sous contraception () Stimulation hormonale ()

Signes sympathiques de grossesse () Diabète gestationnel ()

Infections durant le premier trimestre () Hyperthermie durant la grossesse ()

Etat de stress important et fréquent () Tabagisme actif () Tabagisme passif ()

Régime alimentaire : végétarien () protéinique () féculents () varié ()

Accouchement par : voie basse () césarienne ()

Prise médicamenteuse pendant la grossesse :

- oui () non ()

- type : Progestatifs () Oestrogènes () Acide valproïque () Autre :

V- CARACTERISTIQUES PROFESSIONNELLES DES PARENTS AVANT ET DURANT LA GROSSESSE

Pensez-vous avoir été exposé à des produits toxiques :

- Père : oui () non ()

Si oui, pouvez-vous les citer :

.....

- Mère : oui () non ()

Si oui, pouvez-vous les citer :

.....

Caractéristiques professionnelles des parents avant et durant la grossesse :

Parents	Secteur professionnel	Poste occupée	Ancienneté (en année)	Degré d'exposition*	Prot coll**	Port des EPI***
Père						
Mère						

* : Répondre par : Faible (1), Moyen (2), Fort (3)

** : Protection collective : Aucune (1) Ventilation Générale (2) Aspiration A La Source (3)

*** : Pour les EPI, on s'intéresse à leurs utilisations, donc répondez par Oui (1) ou Non (2).

Smith 1938	Schaefer 1950	Avellan 1975	Browne 1938	Duckett 1996	Hadidi 2004
1er degré	glandulaire	glandulaire	glandulaire	glandulaire	glandulaire
2eme degré	pénien	pénien	subcoronarien	subcoronarien	distal
3eme degré	périneal	périneal	penien moyen	penien moyen	proximal

Figure 13 : Les différentes classifications de l'hypospadias selon la position du méat [266].

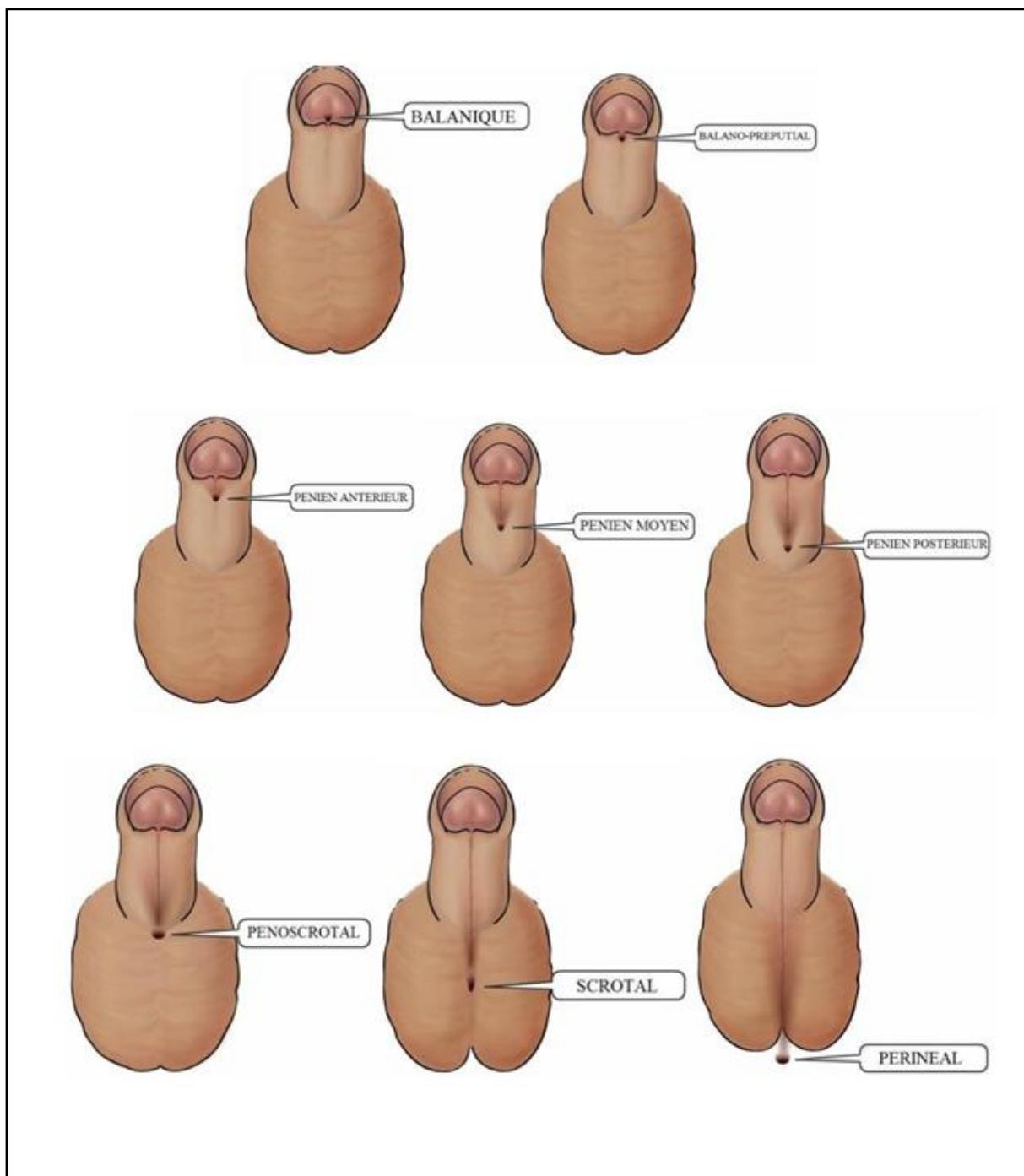


Figure 14 : Classification de l'hypospadias [267].

RÉSUMÉS

Résumé :

Introduction : L'hypospadias est une malformation congénitale d'origine multifactorielle et qui peut être influencée par l'exposition professionnelle des parents à certains produits, notamment durant la période périconceptionnelle (perturbateurs endocriniens, rayonnement....). **Objectifs :** L'objectif principal de notre étude est de déterminer la part attribuable à l'exposition professionnelle des parents dans la survenue d'hypospadias chez leurs enfants. **Matériels et méthodes :** C'est une étude épidémiologique analytique de type cas-témoins réalisée à l'aide d'un questionnaire tiré de la littérature, entre 2023 et 2025 au niveau de la wilaya de Sétif et ayant incluse 205 enfants hypospades et 200 témoins à recrutement multicentrique. **Résultats :** La prévalence locale de l'hypospadias au niveau du service de chirurgie infantile du CHU de Sétif durant l'année 2023 était de $9,98 \pm 2,79\%$. 51,2% des parents des enfants hypospades habitaient dans des zones rurales, 38,0% à proximité d'une ferme, 21,5% à proximité d'un incinérateur et 20,0% à proximité d'une décharge contre 10,5%, 7,5% , 6,5% et 6,0% successivement pour les parents d'enfants non hypospades. 25,4% des pères des enfants hypospades étaient exposés aux solvants, 23,4% aux pesticides et 18,5% aux produits de BTP contre 13,0%, 2,0% et 5,0% successivement pour les pères des enfants nonhypospades.34,1% des pères des enfants malades étaient des agriculteurs($p<0,0001$, OR;12,3, IC à 95% :5,9-28,4,FEe/OR :91,9%) et 19,0% avaient un métier en BTP ($p<0,0001$, OR ;2,89, IC à 95% :1,55-5,57, FEe/OR ;65,45%). 46,3% des mères des enfants hypospades étaient exposées aux produits toxiques dont 25,4% aux détergents, 9,8% aux pesticides , 7,3% aux produits de coiffure et 2,0% aux solvants. **Conclusion :** Certaines expositions professionnelles des parents pourraient jouer un rôle non négligeable dans la survenue de l'hypospadias chez leurs enfants, d'où l'intérêt de renforcer les mesures de prévention, notamment durant la période périconceptionnelle.

Mots clés : Exposition professionnelle, Hypospadias, Parents, Périconceptionnelle, Perturbateurs endocriniens.

Abstract :

Introduction: Hypospadias is a congenital malformation of multifactorial origin which can be influenced by the occupational exposure of parents to certain products, particularly during the periconceptional period (endocrine disruptors, radiation, etc.). **Objectives:** The main objective of our study is to determine the share attributable to the occupational exposure of parents in the occurrence of hypospadias in their children. **Materials and methods:** This is an analytical epidemiological study of the case-control type carried out using a questionnaire taken from the literature, between 2023 and 2025 at the level of the wilaya of Sétif et having included 205 hypospadic children and 200 controls with multicenter recruitment. **Results:** The local prevalence of hypospadias in the pediatric surgery department of the Sétif University Hospital during the year 2023 was $9.98 \pm 2.79\%$. 51.2% of parents of hypospadic children lived in rural areas, 38.0% near a farm, 21.5% near an incinerator and 20.0% near a landfill, compared to 10.5%, 7.5%, 6.5% and 6% successively for parents of non-hypospadic children. 25.4% of fathers of hypospadic children were exposed to solvents, 23.4% to pesticides and 18.5% to construction products, compared to 13%, 2.0% and 5.0% successively for fathers of non-hypospadic children. 34.1% of the fathers of the sick children were farmers ($p<0,0001$, OR;12,3, IC à 95% :5,9-28,4, FEE/OR :91,9%), and 19.0% had a job in construction ($p<0,0001$, OR ;2,89, IC à 95% :1,55-5,57, FEE/OR ;65,45%). 46.3% of mothers of children with hypospadias were exposed to toxic products, including 25.4% to detergents, 9.8% to pesticides, 7.3% to hairdressing products, and 2.0% to solvents. **Conclusion:** Certain occupational exposures of parents could play a significant role in the occurrence of hypospadias in their children, hence the importance of strengthening preventive measures, particularly during the periconceptional period. **Keywords:** Occupational exposure, Hypospadias, Parents, Periconceptional, Endocrine disruptors.

مقدمة: يُعد المبال التحتاني تشوّهًا خلقيًا متعدد العوامل، وقد يتأثر بـتعرّض الوالدين المهني لبعض المنتجات، وخاصةً خلال فترة ما قبل الحمل (مثل مُعطلات الغدد الصماء، والإشعاع، وغيرها). **الأهداف:** الهدف الرئيسي من دراستنا هو تحديد نسبة حدوث المبال التحتاني لدى أطفالهم نتيجةً لـتعرّض الوالدين المهني. **المواد والطرق:** هذه دراسة وباية تحليلية من نوع الحالة والشاهد أجريت باستخدام استبيان مأخذ من دراسات سابقة بين عامي 2023 و 2025 على مستوى ولاية سطيف بعد أن شملت 205 طفل مصاب و 200 طفل شاهد من الضوابط مع تجنب متعدد المراكز. **النتائج:** بلغ معدل الانتشار المحليل للمبال التحتاني في قسم جراحة الأطفال بالمستشفى الجامعي سطيف خلال عام 2023 نسبة $9.98 \pm 2.79\%$ من آباء الأطفال المصابين بالمبال التحتاني يعيشون في المناطق الريفية، 38.0% بالقرب من المزارع، 21.5% بالقرب من محروقة و 20% بالقرب من مكب النفايات، مقارنة بـ 10.5%، 7.5%، 6.5% و 6% على التوالي لآباء الأطفال غير المصابين بالمبال التحتاني. 25.4% من آباء الأطفال المصابين بالمبال التحتاني تعرضوا للمذيبات، 23.4% للمبيدات الحشرية و 18.5% لمواد البناء، مقارنة بـ 13%، 2.0% و 5.0% على التوالي لآباء الأطفال غير المصابين بالمبال التحتاني.

كان 34.1% من آباء الأطفال المرضى مزارعين (OR;12.3, 95% CI:5.9-28.4, FEE/OR:91.9%, 0.0001>p), و 19.0% منهم يعملون في قطاع البناء (OR;2.89, 95% CI:1.55-5.57, FEE/OR:65.45%, 0.0001>p). و تعرّضت 46.3% من أمهات الأطفال المصابين بالمبال التحتاني لـ المنتجات سامة، بما في ذلك 25.4% للمنظفات، و 9.8% للمبيدات الحشرية، و 7.3% لـ المنتجات العناية بالشعر، و 2% للمذيبات.

الخلاصة: قد تلعب بعض حالات التعرّض المهني للوالدين دورًا هامًا في حدوث المبال التحتاني لدى أطفالهم، ومن هنا تأتي أهمية تعزيز التدابير الوقائية، لا سيما خلال فترة ما قبل الحمل.

الكلمات المفتاحية: العوامل المهنية، المبال التحتاني ، الوالدان، فترة ما قبل الحمل، مُعطلات الغدد الصماء.