

HISTOIRE DU GOITRE

P. LANGER *

L'antiquité

A la lueur de nos connaissances actuelles sur l'étiologie du goitre endémique, l'idée que cette affection a existé depuis un temps immémorial parmi les diverses populations du monde peut parfaitement se soutenir. Il semble en effet extrêmement probable que les agents étiologiques connus de nos jours (carence en iode; facteurs nutritionnels, hygiéniques et climatiques) ont agi dans un passé lointain de la même manière qu'aujourd'hui.

Il est cependant presque impossible d'étayer cette hypothèse sur une preuve historique quelconque et nous devons nous contenter des quelques références au goitre — souvent très fragmentaires — que nous pouvons découvrir dans les sources littéraires les plus anciennes.

Une des premières allusions au goitre est attribuée au légendaire empereur chinois Chen-Noung (2838-2698 av. J.-C.) qui dans son livre *Pen Ts'ao Tsing (Traité sur les herbes et les racines)* aurait mentionné l'algue marine *Sargassum* en tant que remède efficace contre le goitre^{36, 62}. Des doutes demeurent cependant sur l'existence même de Chen-Noung. Dans le livre *Huang Ti Nei ching* qui date de la période 2697-2597 av. J.-C., il est reconnu deux sortes de tumeurs du cou: celles causées par une « accumulation d'air » (tumeurs vraies?) et celles occasionnées par une « accumulation de sang » (gonflement inflammatoire?).¹ Le goitre est également mentionné dans le livre *Chan Khai Tsing (Traité des eaux et des terres arides)* qui date de la période 770-220 av. J.-C. et qui attribue la maladie à la mauvaise qualité de l'eau; d'autres références peuvent être également trouvées dans les vestiges littéraires de la dynastie Han (206 av. J.-C. à 220 apr. J.-C.) et de la dynastie Wei (200-264 apr. J.-C.) selon lesquels, de même que l'eau de boisson, les émotions intérieures intenses et « certaines conditions de vie dans les régions montagneuses » sont accusées d'être à l'origine du goitre. Le célèbre auteur médical chinois Ge-Khun qui a vécu, approximativement, entre 317 et 419 après J.-C. a décrit une méthode de traitement des goitres fondée sur l'emploi des algues *Sargassum* et de l'algue *Laminaria japonica* Aresch. Les anciens Chinois utilisaient même des thyroïdes animales pour traiter

* Institut d'Endocrinologie, Académie Slovaque des Sciences, Bratislava, Tchécoslovaquie.

les goitres. Dans le livre *Chen-Chi-Fan* (420-501 ap. J.-C.), il est ainsi fait mention de l'emploi à cette fin de thyroïde de daim.⁶² *Laminaria religiosa* Aresch fut utilisée plus tard; la mention de cette algue remonte au XII^e siècle, et dans le formulaire bien connu de l'éminent médecin chinois Li-Chi-Chen (dynastie Ming, 1552-1578) intitulé *Pen Ts'ao Kang-Mu*, des préparations de thyroïde de porc et de daim sont mentionnées dans le traitement des goitres.⁶² On peut se demander dans quelle mesure les Chinois connaissaient réellement la fonction thyroïdienne et ses rapports avec le goitre.

Des références au traitement du goitre par des algues et même des thyroïdes animales dont on sait qu'elles contenaient de l'iode, étaient l'hypothèse selon laquelle il s'agissait bien de goitre. En effet on peut supposer que la thérapeutique préconisée par les anciens auteurs reposait sur la constatation purement empirique qu'elle était le plus efficace de tous les traitements alors en usage. On imagine à la vérité difficilement comment algues et éponges auraient pu, durant des millénaires, entrer dans la composition des remèdes contre le goitre, si des résultats favorables n'avaient été obtenus.

D'anciens rapports médicaux hindous contiennent également des références au goitre. On trouve dans l'Atharva-Veda⁵ des incantations contre le goitre datant approximativement de l'an 2000 av. J.-C. *Galaganda* était le nom que donnaient aux tumeurs du cou les premiers médecins hindous Susruta et Charaka (500 av. J.-C. environ). On considère généralement que ces tumeurs étaient des goitres^{15, 31, 36}; Greenwald cependant est d'un avis différent en dépit du fait que le terme *galaganda* désigne, aujourd'hui encore, le goitre dans l'Inde.²⁴

Les tumeurs du cou étaient également connues dans l'Ancienne Egypte où, selon le papyrus d'Ebers (aux environs de 1550 av. J.-C.) elles étaient traitées chirurgicalement.¹¹ On utilisait dans le traitement de ces tumeurs des applications locales contenant, entre autres composants, du sel en provenance de la Basse-Egypte (sel marin?). Il est néanmoins difficile d'affirmer que le goitre endémique était connu à cette période. Selon Mettler, la thyroïdectomie figure parmi les opérations mentionnées dans le papyrus d'Ebers.⁵¹ Wilke, d'autre part, établit que les goitres ne peuvent être identifiés, que ce soit sur les momies où les peintures de l'Ancienne Egypte.⁷² A ce propos, on doit cependant tenir compte du fait que les proportions corporelles élémentaires ne sont même pas correctement reproduites dans ces peintures.⁷² Jantsch³⁶ remarque, en se référant à Pline,⁶¹ que le goitre était largement répandu en Afrique, mais il s'agit d'une erreur évidente due à une interprétation inexacte du texte original. Greenwald soutient que le goitre était inconnu en Afrique à cette période.¹⁹

Nous possédons sur l'antiquité, en Europe occidentale, quelques récits d'auteurs latins, qui s'accordent à signaler la fréquence du goitre endémique dans les Alpes. On peut lire, ainsi, dans Juvénal (poète du I^{er} siècle apr. J.-C.) « quis tumidum guttur miratur in Alpibus? » (qui dans les Alpes s'éton-

nerait d'un gonflement du cou?). L'architecte Vitruve (I^{er} siècle av. J.-C.) écrit « Aequiculis in Italia et in Alpibus nationi Medullorum est genus aquae, quam qui bibunt afficiuntur turgidis gutturibus » (Les Eques en Italie et les Medulles dans les Alpes possèdent une eau qui produit chez ceux qui la boivent une tuméfaction du cou).⁷¹ Les vers d'Ovide « Quodque magis mirum, sunt qui non corpora tantum Verum animos etiam valeant mutare liquores » (et encore plus extraordinaire, il existe des eaux qui ont le pouvoir de transformer non seulement le corps mais également l'esprit) pourrait, avec un peu d'imagination, être interprétée comme traduisant l'impression du poète à la vue d'un crétin.⁵⁵ Pline, à son tour, au I^{er} siècle apr. J.-C., aborde le sujet du goitre. « Guttur homini tantum et suibus intumescit, aquarum quae potantur plerumque vitio » (l'enflure de la gorge survient uniquement chez l'homme et le porc, causée le plus souvent par l'eau de boisson)⁵⁸ et il énumère à plusieurs reprises dans ses écrits les principales sortes de remèdes contre le goitre.⁵⁹ Ulpien (II^e siècle apr. J.-C.) écrit « Tumido gutture praecipue laborant Alpium incolae, propter aquarum qualitatem quibus utuntur » (les habitants des Alpes sont affligés d'un gros cou causé par la qualité de leur eau de boisson).³² On attribue à César d'avoir noté que la grosseur du cou était un des traits caractéristiques des Gaulois.^{54, 65}

Les ouvrages de médecins renommés de cette époque contiennent souvent des descriptions de tumeurs du cou. La thyroïde n'était cependant pas individualisée en tant qu'organe et n'était pas différenciée des glandes voisines. Le goitre était confondu avec les autres tuméfactions cervicales (ganglions tuberculeux, lymphadénites, parotidites), d'où le terme grec *βρογχοκηλη* (bronchocèle) et le terme latin très semblable « tumor gutturis » ou « guttur tumidum » qui a prévalu jusqu'au xvii^e siècle et, dans une certaine mesure, même jusqu'au xix^e.

Dans les écrits d'Hippocrate (iv^e siècle av. J.-C.), on trouve le terme *γογγρωνη* (gongrona) dont Ambroise Paré (1517-1590) pensait qu'il désignait le goitre, et que Littré (1840) traduisait également par goitre.³⁵ Un autre terme d'Hippocrate « *χοιρον* » était censé désigner le goitre, et fut par conséquent employé dans ce sens par Paulus Aegina (vii^e siècle) par exemple. « Botium » est un autre terme parfois rencontré. C'est ainsi que Rogerius Salernitanus (xii^e siècle) écrivit « *De cura botii* ». Le mot « *struma* » fut employé pour la première fois par Albert de Haller (1708-1777), qui remarquait que « *Strumis longe plerumque thyreodam glandulam vitiari vulgo notum est* » (il est généralement admis que le goitre est essentiellement une affection de la glande thyroïde).³⁵ Ces termes ne sont que quelques-uns des plus importants de ceux qui désignaient le goitre, dans les écrits anciens, et il en existe naturellement beaucoup d'autres dans les diverses langues.

Dans le traité bien connu d'Hippocrate *L'air, l'eau et les lieux*, l'eau de boisson est considérée comme goitrogène (choiron).³¹ Celse (25 av. J.-C. — 45 apr. J.-C.) a décrit une tumeur (bronchocèle) du cou située

« entre la peau et le larynx, qui n'est que charnue, ou peut contenir une substance comparable au miel, quelquefois même de petits os mêlés à des cheveux » et il préconisait l'incision pour traitement.¹⁵ Il fut probablement le premier à tenter de distinguer les diverses sortes de tumeurs du cou. Galien (132-200 apr. J.-C.) décrivit également une opération du goitre et était même averti du danger de léser le nerf récurrent. Aux glandes du cou (et à la thyroïde aussi, par conséquent) il attribuait le rôle de sécréter un liquide dans le larynx et le pharynx.

Ces conceptions furent admises jusqu'aux XVII^e et XVIII^e siècles (même après que la thyroïde eût été individualisée) par des médecins tels que Bartholin (1616-1680), Malpighi (1628-1694), et Boerhaave (1668-1738).^{9, 36, 66}

Nous trouvons cependant très peu de références précises au goitre endémique dans les ouvrages médicaux mentionnés plus haut, ou ailleurs. Hirsch donne de ce fait une explication vraisemblable, quand il remarque que les médecins autrefois n'acquerraient pas leurs connaissances dans les lieux où pouvait s'étendre le goitre et de toute manière s'intéressaient peu aux maladies frappant des collectivités. Des références à des interventions sur le goitre se retrouvent éparées à travers un grand nombre d'autres ouvrages. C'est ainsi que Leonidas d'Alexandrie (II^e siècle apr. J.-C.), Aetius de Amida (environ 550 apr. J.-C.) — qui était le médecin personnel de l'Empereur Justinien I^{er} — et, après lui, Paulus de Aegina (626-690 apr. J.-C.) connaissaient tous le traitement chirurgical. Ils distinguaient goitres kystiques et goitres solides, les premiers opérables mais non les derniers, en raison du risque d'importantes hémorragies. Le traitement médical était également en usage. Galien (132-200 apr. J.-C.) et, après lui, Oribase (325-403 apr. J.-C.) connaissaient tous deux les effets favorables de l'éponge de mer brûlée. Aetius de Amida préconisait des ablutions répétées d'eau de mer sur le cou, ou des applications locales à base de sel marin.

Le Moyen Age

Au Moyen Age, Rogerius Salernitanus (*Chirurgia Rogerii*, 1170) de l'école de Salerne, Gilbertus Anglicus de celle de Montpellier (*Compendium Medicinæ*, 1240) et Bruno di Longoburgo, professeur à Padoue (*Chirurgia Magna*, 1252) ont tous décrit des interventions chirurgicales sur le goitre.⁴⁷ Leurs ouvrages attestent que tous ces éminents professeurs connaissaient réellement le goitre et que leur expérience médicale les avait mis en présence de cette affection.

Le traitement médical des goitres recommandé par les anciens n'avait pas été oublié. Rogerius Salernitanus conseillait un électuaire contenant 13 ingrédients parmi lesquels les cendres d'éponge de mer brûlée.⁴⁷ L'usage d'éponge de mer s'est maintenu dans les écrits jusqu'au XIX^e siècle. Gabriele Fallopio (1523-1562) obtint même des succès en faisant prendre chaque jour de façon prolongée 4-6 cuillerées d'eau de mer.³⁶ Au Moyen Age, on traitait les goitres, dans les Alpes, par des préparations à base de racines de

violettes alpestres poussant en touffe compacte.⁷⁰ La ressemblance entre certaines excroissances végétales et le goitre donna lieu en Bohême du nord à la superstition selon laquelle le goitre frappait les mangeurs de noix de galle.⁷ Il existe un grand nombre de coutumes populaires ou superstitieuses, qu'il est impossible de mentionner toutes ici. En Bohême et en Allemagne, par exemple, on considérait que le goitre était la conséquence d'un travail acharné ou bien d'accès répétés de toux et qu'il survenait chez les femmes après un accouchement particulièrement difficile — ainsi naquit la coutume de nouer un lacet autour du cou des femmes qui accouchaient.³³ La croyance était largement répandue en Europe que la lune était responsable des goitres. En Equateur, il était de coutume d'enduire les goitres de salive à la nouvelle lune.³¹

Les penseurs du Moyen Age les plus avancés, en médecine, étaient les Arabes. Albucasis (x^e siècle), un de leurs plus grands chirurgiens, distinguait goitres congénitaux et acquis. Il pensait que seuls ces derniers étaient du ressort de la chirurgie, à condition toutefois qu'ils ne soient pas trop importants.^{15, 36, 45}

Le goitre endémique était mentionné ici et là. Guy de Chauliac (né en 1300) écrivait « *Botium aegritudo regionalis et hereditaria apud multos reputatur* » (le goitre est souvent considéré comme une maladie régionale et héréditaire) et Lafranchi (mort en 1306) pensait que l'eau dure, surtout celle des régions alpestres et de la Lombardie, était à l'origine des goitres. Arnold de Villanova (1235-1312) transmettait un conseil fort intéressant aux malades atteints de goitre, à savoir leur départ vers une autre région, s'ils avaient moins de 25 ans. Il décrivait également des goitres dans la province de Lucques. Valescus de Tharanta rapporta plus tard l'existence de goitres dans la province de Foix.^{32, 36} Nous pouvons également remarquer que Marco Polo, au cours de ses voyages à travers l'Asie au xiii^e siècle, a observé des goitres à Yarkend.

Les rapports qui signalent l'existence de goitres sur le continent américain avant l'arrivée des Européens, ont donné lieu récemment à des controverses. Pour Léon⁴⁴ et Lastres⁵⁶ l'expression « *coto* » ou « *ccotto* » qui fut employée par les habitants de l'époque précolombienne apporte la preuve de l'existence du goitre à cette période dans certaines régions de l'Amérique du Sud. Greenwald soutient par contre que le goitre ne s'est pas manifesté dans cette partie du monde avant le xvii^e ou le xviii^e siècle.^{18, 24, 27} Il pense que le mot « *coto* » signifiait à l'origine « *amas* » ou « *bosse* » et ne s'est appliqué que plus tard aux oreillons ou au goitre.

La Renaissance et les siècles suivants

Paracelse (1493-1541) a non seulement décrit le goitre mais il a également, dans son traité *De generatione stultorum*, attribué la maladie à un manque de minéraux dans l'eau de boisson.

Une description imagée du goitre endémique et du crétinisme figure dans le traité *Praxeos medicae* de Félix Platter (1536-1614), de Bâle. « C'est ainsi », écrit-il, « que la maladie est répandue dans certaines régions, en Egypte comme on l'a signalé jadis, dans le canton du Valais où je l'ai vue de mes propres yeux; dans la vallée de Carinthie appelée Bintzgerthal, beaucoup d'enfants en bas âge sont sujets à cette maladie: outre une faiblesse d'esprit innée, la tête est parfois déformée, la langue énorme et tuméfiée; ils sont muets; la gorge présente souvent un struma; ils ont un aspect difforme, et, assis avec une majesté solennelle, ébahis, un bâton dans les mains, le corps diversement tordu, les yeux largement écartés, ils s'étonnent et rient sans trêve de choses que l'on ignore ». ^a Le chroniqueur zurichois Josias Simmler (1530-1576) a décrit des crétins dans le canton du Valais en Suisse et un autre chroniqueur suisse, Johannes Stumpf (1500-1558) mentionnait des cas de goitre dans les Grisons, à Trimmis, Untervaz, Zizers et Igis. Le médecin hollandais Pieter van Foreest (mort en 1597) remarquait qu'il existait dans la province de la Valteline, ^{5, 13} du côté italien de la frontière suisse, un grand nombre de crétins. En 1601, Johannes Jessenius, médecin de Prague, signalait la présence de goitres dans diverses régions (en Bohême?) et ajoutait, étrange réflexion, que les gens considéraient le goitre comme un ornement. ³⁷ En 1736, Gmelin publiait des observations de goitres rencontrés en Russie dans le bassin de la Lena. ⁵⁴ En Pologne, également, des descriptions de goitres attribués à la médiocre qualité de l'eau de boisson virent le jour en 1757. ⁴² Au XVIII^e siècle, une remarquable description de crétinisme endémique fut fournie par le naturaliste H. de Saussure, de Genève, qui en avait observé les caractères au cours de ses voyages alpins et l'attribuait à l'altitude ainsi qu'à la qualité de l'air. D'autres rapports dignes d'être retenus furent dressés par Malacarne (1778) et Ackermann (1790) qui visitèrent des crétins dans leurs habitations et imputèrent cette maladie à un rachitisme avancé. Fodéré (1796) signala le crétinisme en Savoie et dans le Val d'Aoste, mais rejeta l'étiologie rachitique. ¹³ Le goitre endémique était connu dans le Derbyshire, en Angleterre, dans la première moitié du XVIII^e siècle sous le nom de « cou du Derbyshire ». ¹⁸

Le nombre de témoignages écrits sur le goitre est tel qu'il est impossible de les mentionner tous. On doit cependant noter que pour avoir été décrites par tant de médecins et même des profanes, les tuméfactions (goitre ou autre tumeur du cou) devaient être certainement très volumineuses et attirer immédiatement l'attention. Les goitres du premier degré, voire du deuxième, selon la classification utilisée de nos jours, ^b passaient sans doute inaperçus, même des médecins, dont l'attention se portait alors exclusivement sur les méthodes de traitement. Il existe, sans doute, encore de nos jours, certains praticiens qui ne considèrent pas comme des goitres les hypertrophies thyroï-

^a Traduction d'un passage emprunté à Major, R. H. (1939) *Classic descriptions of disease* 2nd ed. Springfield, Thomas.

^b Voir les chapitres *Anatomie pathologique du goitre endémique et Technique des enquêtes sur le goitre endémique*, aux pages 327 et 383 de cette monographie.

diennes à peine visibles lorsque le cou n'est pas en extension, et qui refusent d'admettre que ces tuméfactions relèvent des mêmes causes que ces goitres importants et ont les mêmes effets physiopathologiques, bien qu'à un degré différent peut-être. Des témoignages massifs venus de toutes les régions du monde montrent cependant que ces petits goitres sont, de loin, les plus répandus et qu'il existe des zones où les goitres très volumineux sont relativement rares. Mais même les goitres de taille moyenne, qui sont assez fréquents, peuvent ne pas attirer l'attention dans le cours de la vie quotidienne.

Dans certaines régions, c'est uniquement lorsque les femmes ôtent le foulard qu'elles nouent sous le menton et ouvrent le col de leur vêtement que le goitre endémique, ainsi dégagé, apparaît dans toute son ampleur. De tels examens ont révélé même de nos jours une fréquence frappante du goitre dans des régions considérées jusqu'alors comme indemnes, et sans doute la même fréquence aurait-elle pu être découverte dans le passé par ces moyens, surtout sous les climats froids et tempérés. Nous ne pouvons pas ignorer non plus les efforts souvent ingénieux des individus pour dissimuler des goitres proéminents, car la difformité se remarque, attire et a toujours attiré les moqueries et peut parfois conduire le malheureux malade à fuir ses semblables. Cela est surtout vrai pour les crétins. On connaît des cas, exceptionnels à vrai dire, mais non moins dramatiques, de crétins vivant dans des étables parmi les animaux de la ferme.

Ces faits doivent être pris en considération lors de l'interprétation des anciens rapports. Le goitre, d'autre part, n'a jamais été une maladie mortelle, ce qui expliquerait pourquoi les anciens auteurs lui ont consacré moins d'attention. Aucun d'eux, sans doute, ne considérait le goitre de premier ou même de deuxième degré comme une maladie, surtout lorsqu'il n'existait aucun symptôme clinique; au contraire, de tels goitres devaient sembler normaux, surtout chez la femme. Mais il existe un obstacle plus sérieux à l'interprétation correcte des premiers rapports sur le goitre, qui est et restera, sans doute, la confusion entre goitre, adénite tuberculeuse, parotidite et autres affections cervicales.

Pour combler les lacunes qui résultent du manque de références littéraires, nous pouvons avoir recours aux arts plastiques, en particulier la peinture. Il est bien connu qu'un grand nombre de peintres éminents ont peint leurs modèles féminins, dans presque tous les cas, avec un gonflement de la base du cou qui nous semble être un goitre du premier ou de deuxième degré. Une étude du goitre dans l'art du xvi^e siècle a été entreprise par Hunziger³⁴ et De Josselin de Jong,³² d'après les images de goitre dans les tableaux de van Eyck, Lucas van Leyden, Rubens et Riemenschneider. Rolleston, lui aussi, a découvert des goitres dans les peintures de van der Weyden, Dürer et Rubens.⁶⁶ Cependant, à notre avis, l'analyse de cette riche matière n'est qu'ébauchée. Dans certains cas, l'étude d'anciennes œuvres d'art révèle des détails inattendus, tels que la découverte d'un portrait de crétin dans un ancien psautier.⁵⁰

Il est souvent difficile, par contre, de savoir si la tuméfaction est due au goitre endémique ou à l'adénome toxique et les opinions diffèrent à ce sujet.

Greenwald a récemment exprimé des vues originales et très intéressantes, fondées sur des études historiques de la fréquence du goitre dans les différentes parties du monde.¹⁸⁻²⁸ Il arrive à la conclusion que le goitre est d'apparition récente dans beaucoup de pays. Ses travaux montrent que l'histoire du goitre dans certaines contrées est comparable à celle des maladies infectieuses. Il postule l'existence d'un agent infectieux goitrogène, il y a environ 2000 ans dans les Alpes, qui se serait lentement répandu de là dans l'Europe occidentale et dans d'autres parties du monde (Amérique, Afrique, Nouvelle-Zélande, Philippines, Ceylan, etc.), le goitre n'ayant, selon lui, pénétré dans ces régions qu'après l'arrivée des Européens. Dans nombre de pays, sa première apparition fut marquée par de sérieuses épidémies suivies d'accalmies. La maladie ressemble à la lèpre en ce qu'elle n'est contagieuse, dans les circonstances ordinaires, qu'à la suite d'un contact prolongé.

Selon Greenwald, la plupart des témoignages les plus reculés de l'existence de tuméfactions du cou dans diverses contrées, décrivent des ganglions tuberculeux ou la parotidite, et certains des tout premiers rapports ne sont pas assez dignes de confiance pour que l'on hasarde une opinion. Il admet que l'on puisse rencontrer des cas isolés d'hypertrophie de la thyroïde, mais de tels exemples ne doivent pas être confondus avec le goitre endémique. Quant aux théories de Greenwald, ce ne sont pas des études historiques, même les meilleures, qui les accrédièrent; la théorie de l'infection doit être prouvée par des méthodes biologiques.

Anatomie et physiologie de la thyroïde

A la suite des progrès effectués pendant la Renaissance sur l'anatomie et la physiologie de la thyroïde, une série de nouvelles conceptions se font jour. Le premier, sans doute, à avoir décrit la thyroïde fut Andreas Vésale (1514-1564). Elle se compose, dit-il, de « deux glandes (glandulas ad laryngis radicem adnatas) de part et d'autre de la racine du larynx, volumineuses, de consistance fongueuse, couleur de chair et sillonnées de nombreux vaisseaux. Le rôle de ces glandes est d'humidifier la lumière de la trachée ».⁵¹

Le premier à avoir différencié la thyroïde des autres organes du cou fut Realdus Columbus (1516-1559) qui observait que « *Duae aliae glandulae haerent laryngi asperaeque arteriae, quae feminis sunt quam viris crassiores, hinc laryngis pars prominentior in paucis mulieribus conspicuor est, nam ab aerum glandularum crassitiae occupatur et sub ea habitat* » (Deux autres glandes sont fixées au larynx et à l'artère rugueuse [la trachée] et elles sont plus volumineuses chez la femme que chez l'homme; c'est la raison pour laquelle, chez quelques femmes, la partie saillante du larynx est plus visible

car elle est entourée de l'épaisseur de ces glandes et repose sous elles).⁵⁶ Eustache (1520-1574) découvrit l'isthme de la thyroïde. Casserio (1561-1616) considérait la glande comme un organe composé de deux parties sans le moindre canal excréteur. Le mérite revient à Wharton (1614-1673) d'avoir précisé la situation anatomique, le volume et le poids de la thyroïde; son ouvrage *Adenographia sive glandularum totius corporis descriptio* (Adéno-graphie ou description de toutes les glandes du corps) (Londres, 1656) contient cette description de la glande: « Elle contribue grandement à la rondeur et à la beauté du cou, en comblant les espaces libres qui entourent le larynx, en aplatissant, presque en adoucissant ses parties saillantes, surtout chez la femme qui est pour cette raison dotée d'une glande plus volumineuse qui régularise et embellit son cou ». ²² Cette citation laisse croire que l'auteur avait l'habitude de voir des goitres du premier degré et les considérait comme physiologiques.

En dépit du fait que la glande était fort bien différenciée anatomiquement, sa fonction était loin d'être comprise. La plupart des auteurs lui attribuaient ainsi qu'aux autres glandes du cou, le rôle d'humidifier les parois du larynx, du pharynx et de la trachée. Elle fut même un moment considérée par J. Vercelloni (1711) et Heister (1717) comme un réceptacle pour les vers.⁶⁶

Schreger (1768-1833) fut le premier à remarquer l'intense vascularisation de la thyroïde; il supposait qu'il s'agissait d'un shunt vasculaire mettant le cerveau à l'abri d'une brutale élévation du flux sanguin. L'anatomiste Herbert Luschka (1820-1874) considérait lui-même encore la thyroïde comme un coussin élastique qui protégeait le larynx, la trachée, les vaisseaux sanguins et les nerfs du cou contre la pression musculaire directe.³⁶ Merkel (1857) et, avant lui, Boerhaave et Martin, avaient enseigné que la thyroïde renforçait le larynx et modulait la voix.⁶⁹ Vers la fin du XVIII^e siècle, cependant, Albert de Haller (1708-1777) avait classé la thyroïde, le thymus et la rate comme des glandes sans conduit excréteur et sécrétant dans le courant sanguin un liquide spécial, et de Bordeu (1776) avançait une théorie de la sécrétion interne selon laquelle chaque glande et, de même, chaque organe, produisaient des sécrétions spécifiques pénétrant dans le courant sanguin, qui étaient à l'origine du développement de l'ensemble de l'organisme.⁶⁶ Mais la fonction véritable de la thyroïde est demeurée inconnue jusqu'à la dernière décennie du XIX^e siècle.

En marge de ces opinions de scientifiques, fleurissaient une multitude de thèses non scientifiques, d'erreurs, de superstitions populaires et de coutumes. Au Moyen Age le goitre était considéré comme d'origine divine; des légendes du V^e au VII^e siècle en font foi.³² Plus tard, se répandit la croyance que le goitre pouvait être guéri par attouchement royal. En France, Clovis, disait-on, guérissait la maladie de cette manière et Henri IV, selon son médecin personnel, André Dularens (1550-1601),³⁶ fit régresser 1500 goitres en touchant les malades et en utilisant la formule « Le Roi te touche, Dieu te guérit ». De nombreux souverains anglais agissaient de même et,

entre 1662 et 1682, Charles II aurait touché 9200 malades affligés du « Mal du Roi » (écrouelles, scrofule), que l'on confondait souvent avec le goitre.² Le 20 mars 1710, selon les chroniqueurs de l'époque, la Reine Anne ressuscitait l'ancienne coutume de la cure des goitres par l'imposition des mains.⁵³ Ce pouvoir de guérir était partagé, croyait-on, par tous les septièmes fils d'une famille⁷ et on pensait également que la main d'un cadavre le possédait, superstition connue déjà de Pline.⁶⁰ Vers la fin du XVIII^e siècle et le début du XIX^e, les connaissances sur la thyroïde progressèrent, grâce aux efforts des anatomistes, physiologistes et cliniciens. Des études du crétinisme endémique montrèrent que le goitre pouvait s'associer à des désordres plus sérieux, quand bien même demeuraient inconnues les relations profondes entre goitre et crétinisme.

Caleb Hillier Parry (1755-1822) fut le premier à décrire le goitre exophtalmique qu'il observa pour la première fois en 1786 (la description fut publiée trois ans après sa mort dans *Unpublished medical writings*).^{47, 66} En 1835, Robert James Graves (1797-1853) publiait dans le *London Medical and Surgical Journal* des observations nouvelles d'affections thyroïdiennes chez la femme, associées à des palpitations et, dans un seul cas, à de l'exophtalmie.

On a prétendu que le premier à avoir relié l'exophtalmie au goitre fut le grand médecin persan, Sayyid Ismaïl Al-Jurjani (en 1136, environ).⁶⁶ En 1722, l'ophtalmologiste Charles Saint-Yves (1667-1736) décrivait 3 cas d'exophtalmie accompagnée de douleurs cardiaques et d'un goitre modéré, mais il négligea d'établir un lien entre ces manifestations. Quelques auteurs pensent que des observations analogues ont été rapportées antérieurement par Morgagni (1682-1771), Wiseman (1628-1676) et quelques autres. Giuseppe Flajani décrivait en 1802 deux cas de goitre avec palpitations. Carl von Basedow (1799-1854) rapporta en 1840 un cas de goitre exophtalmique et attira l'attention sur trois symptômes principaux: goitre, exophtalmie et tachycardie; Charcot, en 1863, en remarqua un quatrième, le tremblement. En 1886, Moebius exposait en ces termes la théorie thyrogénétique du goitre exophtalmique: « la maladie de Graves est une intoxication de l'organisme causée par une perturbation de l'activité thyroïdienne ». Les premières études du métabolisme chez des malades atteints de goitre exophtalmique furent celles de Friedrich Müller en 1893; deux ans plus tard, Magnus-Levy mettait en évidence une élévation du métabolisme de base de ces malades. Ce bref historique de nos connaissances en matière d'hyperfonction thyroïdienne montre que nos conceptions fondamentales datent de bien moins d'un siècle.

La connaissance de l'hypothyroïdie-myxœdème selon le terme introduit par W. M. Ord en 1878 est encore plus récente, en dépit de l'affirmation selon laquelle Wolfgang Hofer l'aurait décrite dès 1657.⁴⁷ La première définition claire et correcte du myxœdème fut fournie en 1873 par William Withey Gull (1816-1890) comme un « état crétinoïde survenant chez la femme à l'âge adulte ».⁶⁶ L'existence de l'hypothyroïdie fut reconnue non

seulement par les médecins mais également par les chirurgiens, au premier rang desquels Theodor Kocher (1814-1917), J.-L. Reverdin (1842-1929) et son cousin A. Reverdin (1849-1908).

Certains travaux expérimentaux qui furent à l'origine de ces idées méritent d'être mentionnés. A. Cooper thyroïdectomisa en 1836 de petits chiens et observa ensuite l'affaiblissement des facultés qui en résultait. Wilhelm Rapp signala certains signes de déficience thyroïdienne, mais les attribua au choc opératoire. Moritz Schiff (1823-1896) fut le premier à pratiquer de manière systématique la thyroïdectomie totale (en 1856-57) chez des animaux divers, dont la majorité périt ultérieurement. Il recommença ses expériences en 1884 et découvrit que leur mort pouvait être empêchée par des transplantations intra-abdominales de la glande.⁶⁶ Ces expériences, ainsi que toute une série d'autres, montraient le rôle essentiel joué par la thyroïde dans l'organisme. Certains, néanmoins, dénièrent formellement toute fonction à la thyroïde (Munk, 1887; Drobnick, 1888; Arthaud et Magon, 1891) et attribuaient les manifestations d'insuffisance à l'atteinte d'organes adjacents, essentiellement nerveux. C'est cependant la chirurgie qui apporta, pour conclure, l'élément décisif d'appréciation de la fonction thyroïdienne. En 1883, au Congrès de chirurgie réuni à Berlin, Kocher rapporta les transformations qui suivaient la thyroïdectomie totale, qu'il englobait sous le nom de *cachexia strumipriva*. Il les considérait comme la conséquence directe de l'extirpation totale de la thyroïde, intervention qu'il rejeta, par conséquent, complètement. Il mit l'accent sur les étroites corrélations qui existent entre cachexie et crétinisme, et vit dans la perte ou l'altération de la fonction thyroïdienne la cause commune de ces syndromes. Ceux-ci se différenciaient, selon lui, par le fait que le crétinisme est congénital et héréditaire. En septembre 1882, devant la Société médicale de Genève, J.-L. Reverdin exposa ses 14 cas de thyroïdectomie et, quelques mois avant Kocher, mit l'accent sur les conséquences de l'intervention survenant 2-3 mois après. Il se demandait si une fonction méconnue de la thyroïde extirpée n'entraînait pas en jeu, et décidait, par conséquent, de ne plus pratiquer d'ablation totale. Il soutenait que, dans un cas, il n'avait été enlevé qu'un lobe et que les effets défavorables ne s'étaient pas produits. En avril-mai 1883, dans la *Revue médicale de la Suisse romande*, il remarquait que les transformations dont il avait été témoin après thyroïdectomie s'identifiaient au myxoedème des auteurs anglais et il les baptisait « myxoedème opératoire ». La longue polémique qui s'ensuivit entre Kocher et Reverdin, dans laquelle chacun revendiquait la priorité de ces observations, fut récemment évoquée (1951) en détail par Bornhauser.⁵

Les XIX^e et XX^e siècles

Le XIX^e siècle fut le témoin d'importants progrès dans la recherche médicale et biologique, grâce à des techniques de plus en plus précises et

objectives. Le nombre d'observations de goitres endémiques augmenta rapidement, et l'évaluation de la fréquence réelle du goitre et du crétinisme dans diverses régions souleva un grand intérêt. La première de ces études épidémiologiques obéissait selon toute probabilité à des impératifs militaires. Elle date du temps où Napoléon ordonna une enquête systématique sur le goitre, en raison du nombre élevé de jeunes gens de certaines régions que les commissions de recrutement rejetaient comme impropres aux obligations militaires. Peut-être la vive impression qu'avaient faite sur lui les populations frappées de crétinisme qu'il observa lors de sa marche sur l'Italie, à travers le Valais ¹³ lui avait-elle suggéré cette enquête. En 1845, le roi Charles Albert de Sardaigne chargea une commission spéciale d'étudier la fréquence des goitres dans son royaume (les provinces de Savoie, Nice, Piémont, Gênes et la Sardaigne) et de préconiser des moyens de lutte.⁶⁸ Une commission analogue fut formée en 1864 par le gouvernement français. Dix ans plus tard, cette commission soumettait son rapport. On y lisait que 370 403 personnes âgées de plus de 20 ans, en France, étaient atteintes de goitre et qu'il existait en outre environ 120 000 crétins et idiots (la population totale de la France était à cette époque d'environ 36 millions d'habitants). Les services gouvernementaux de plusieurs pays commencèrent au même moment à s'intéresser à la fréquence du goitre et du crétinisme. Des statistiques fondées essentiellement sur des registres d'enrôlement, voyaient le jour. C'est ainsi qu'en 1881, Sormani publiait les résultats relatifs à plus de 2 millions de recrues examinées entre 1863 et 1876, dont 42 863 soit 2,09 % avaient été réformées pour goitre.⁶² La fréquence élevée du goitre endémique paraissait ainsi évidente. Tous les écrits de cette période sont néanmoins caractérisés par l'absence d'un critère uniforme d'évaluation du goitre (ce qui reste vrai de nos jours en dépit des grands progrès accomplis). Les écarts entre les résultats des divers observateurs étaient considérables, et il était pratiquement impossible de se livrer à des études comparatives sans risquer d'aboutir à des conclusions paradoxales. La plupart des études reposaient en outre sur les statistiques militaires et ne concernaient que des hommes, bien plus rarement atteints de goitre que les femmes.

Au cours des 50 dernières années, des centaines d'études épidémiologiques sur le goitre endémique ont été entreprises dans toutes les régions du monde et on a tenté d'établir une corrélation entre sa fréquence et des facteurs géographiques, géochimiques, et autres. Ces études sont passées en revue, pour chaque pays, par Kelly & Snedden dans le chapitre *Fréquence et répartition géographique du goitre endémique* (pages 27-241); on ne les résumera donc pas ici.

Quand on se rendit compte de l'universalité du goitre endémique et de son importance pour la santé publique, l'attention se porta tout entière sur son étiologie et les possibilités d'une prophylaxie collective. Dès 1867, Saint-Lager ⁶⁷ avait relevé 43 conceptions différentes sur l'étiologie du goitre, défendues par 378 auteurs. Dix-neuf d'entre elles rapportaient la maladie à

diverses propriétés de l'eau, à son origine, à sa pauvreté ou à sa richesse en certains minéraux; 11 aux propriétés atmosphériques (humidité, température, composition chimique, exposition solaire insuffisante, manque d'électricité); 6 à des erreurs diététiques, à des conditions de pauvreté ou d'insalubrité; les 7 dernières à diverses autres causes, telle que l'alcoolisme ou les mariages consanguins.

La théorie rendant certaines eaux de boisson responsables du goitre avait été largement défendue depuis l'antiquité, comme on l'a déjà signalé. On pensait généralement qu'une haute teneur en minéraux, particulièrement en sels de calcium, était le facteur essentiel en cause. Cette conception trouva un vigoureux défenseur en la personne de Boussingault qui, en 1831, attira l'attention sur l'importance d'un sol calcaire dans les Cordillères de la Nouvelle-Grenade⁶ (la Colombie actuelle). Dans des études ultérieures^{16, 46} fut émise l'hypothèse que l'action goitrogène du calcaire relevait plus du magnésium que des sels de calcium. Le rôle joué par les éléments minéraux dans la production des goitres n'est pas encore établi, mais une étude expérimentale effectuée par Hellwig³⁰ et d'autres, a montré que le calcium peut, dans certaines conditions, exercer une action goitrogène.

Une corrélation entre l'iode et le goitre semble avoir été devinée aussitôt après l'isolement de cet élément en 1811 par Courtois, des cendres de l'algue *Fucus vesiculosus*.¹⁰ Proust,⁶⁴ vers 1816, avait déjà utilisé l'iode dans le traitement des goitres et, en 1820, Coindet (1774-1848), indépendamment, préconisait dans ce but des préparations iodées. Cette idée lui était venue lorsqu'il apprit que Richard Russel (1700-1771) avait utilisé en Angleterre le *Fucus vesiculosus* dans le traitement des goitres, et qu'en 1819 Andrew Fyfe (1795-1891) avait décelé de l'iode dans les éponges de mer, renommées de longue date pour leur action thérapeutique. Il pressentait que l'iode était, dans les deux cas, la substance active. Le 25 juillet 1820, il donna une conférence à la Société helvétique des Sciences naturelles, à Genève, au cours de laquelle il exposa l'anatomo-pathologie du goitre, insista sur le fait que la thyroïde était un organe *sui generis*, bien que sa fonction fût inconnue, et rapporta les premiers résultats du traitement iodé.⁸ L'emploi de l'iode dans le traitement des goitres souleva cependant bientôt une opposition marquée en raison de sa toxicité secondaire (cachexie, désordres cardiaques, troubles menstruels, intoxication subaiguë et même chronique). Coindet mit l'accent sur l'importance d'une posologie correcte car il ne nota chez ses 150 malades, soumis à des doses faibles, aucun effet fâcheux. Il interrompait le traitement au tout premier signe d'intoxication et effectuait par la suite un traitement discontinu. Jean-Louis Prévost (1790-1850) constatait cependant que certains effets défavorables du traitement de Coindet se produisaient encore en dépit de toutes les précautions, et il émit l'idée de doses progressivement réduites. Il observa en même temps que des doses ne dépassant pas 0,9-2 mg ne produisaient pas d'effet notable sur le goitre, en conclut que le goitre pouvait être la conséquence d'une carence de

l'eau en bromures ou iodures, et que ces produits, à des doses prophylactiques, pouvaient contribuer à empêcher son apparition. En 1846, avec l'Italien A. C. Maffoni, il lança, pour la première fois, la théorie selon laquelle la carence en iode est à l'origine du goitre endémique.⁶³

Boussingault en 1833 (ainsi que l'exposent Kelly & Snedden à la page 43 du chapitre sur la *Fréquence et la répartition géographique du goitre endémique*) fut le premier à préconiser l'iodation du sel en tant que moyen de prévenir le goitre. Grange, en 1849, dans une lettre à l'Académie des Sciences, Paris, recommandait l'ioduration du sel de cuisine à raison de 1/10 000.¹⁷ Au cours des deux années suivantes, le chimiste français Chatin publia une série d'articles qui exposaient les résultats de dosages systématiques d'iode dans l'atmosphère, l'eau, le sol, les denrées animales et végétales dans diverses régions de la France. A partir de ces résultats, il pouvait diviser ces zones en quatre secteurs, dans lesquels la fréquence du goitre était inversement proportionnelle à la teneur en iode ambiant. Il recommandait, à titre de prévention contre le goitre, l'approvisionnement en denrées provenant de régions dépourvues de goitre, la consommation de vin, d'eau pure et courante, de nourriture saine d'origine animale et enfin l'utilisation de sel iodé. L'enquête de Chatin fut répétée à plusieurs reprises, mais avec des résultats variables. Il n'y a rien de surprenant, en raison des immenses difficultés que soulève le microdosage de l'iode dans les substances naturelles. Certains chercheurs (tels Nadler, 1861) pensaient que les résultats de Chatin étaient faux, car, eux, n'étaient pas parvenus à déceler l'iode dans l'atmosphère, l'eau ou les aliments.¹⁴ Un tribunal qui avait été désigné par l'Académie des Sciences émit des conclusions défavorables, et les découvertes de Chatin tombèrent dans l'oubli.

La preuve expérimentale qui permet de rattacher l'iode au métabolisme thyroïdien manquait encore, lorsque, en 1895, Baumann démontra que la thyroïde renfermait une quantité étonnamment élevée d'iode, et qu'il réussit à isoler de la thyroïde une substance qu'il appela « thyroïdine » et qui contenait 10% d'iode. Utilisée dans des expériences de physiologie, cette substance produisait les mêmes effets que la thyroïde elle-même.³ Oswald poursuivit l'étude de la composition chimique des substances actives de la thyroïde et isola la thyroglobuline en 1899; Kendall, en 1919, isolait la thyroxine sous forme cristalline³⁹ et C. R. Harington la synthétisait en 1926.²⁹ Ces études montrèrent d'une façon catégorique que l'iode était un composant essentiel de l'hormone thyroïdienne, et donnèrent un nouveau intérêt à la thérapeutique et à la prophylaxie par l'iode.

L'ouvrage le plus récent sur l'étiologie, l'anatomie pathologique et la physiologie du goitre endémique est commenté dans un autre chapitre de la monographie et ne sera, par conséquent, pas abordé ici. Les travaux de McCarrison en Inde sur l'action goitrogène de l'eau polluée (voir pages 162 et 378) ainsi que ceux d'Astwood, Clements, Greer et d'autres, sur les goitrogènes alimentaires, surtout les végétaux du genre *Brassica* (voir pages 67,

201, 291 et 371) sont particulièrement importants. On trouvera dans le chapitre de Clements (page 254) un résumé de l'histoire du crétinisme et une discussion de ses relations avec le goitre endémique.

Prophylaxie collective du goitre endémique

Une meilleure connaissance de la répartition géographique du goitre endémique, de sa fréquence et de son intensité dans des régions diverses, jointe à une meilleure compréhension de la fonction thyroïdienne et de la signification de certaines de ses altérations, conduisit à une sérieuse prise de conscience des incidences sociales du goitre et de son retentissement sur la santé publique. Alors que les conseils d'emploi du sel ioduré dans la prévention du goitre, que donnaient au siècle dernier Boussingault, Grange, Chatin et d'autres auteurs, avaient été presque ignorés, l'idée d'une prophylaxie collective par l'administration d'infimes doses d'iode a constamment gagné du terrain dans les quarante dernières années.

Les méthodes actuelles de prophylaxie du goitre reposent sur les enseignements de David Marine qui, en 1915, déclarait que « le goitre endémique est la maladie la plus facile à prévenir que nous connaissions ». Hunziger proposait, la même année, d'entreprendre la prophylaxie du goitre, en Suisse, au moyen de sel ioduré.

Les premiers essais d'administration d'iode sur une large échelle furent menés en 1916-1920 par Marine et Kimball à Akron, Ohio, Etats-Unis; ils donnèrent à 5000 écoliers environ, âgés de 11 à 18 ans, une dose quotidienne de 0,2 g d'iodure de sodium dans de l'eau pendant 10 jours à chaque printemps et automne (4 g d'iodure de sodium par an).^{41, 48, 49}

Les résultats montrèrent de façon concluante la valeur prophylactique de l'iode et l'absence d'effets secondaires en dépit des doses relativement élevées. La prophylaxie collective par le sel ioduré fut tout d'abord entreprise dans le Michigan, en 1924. En l'espace de 5 ans, le pourcentage des goitres tomba de 38,6 % à 9 %, sans que la moindre toxicité ait été observée. Néanmoins, la crainte de la maladie de Basedow et d'autres effets secondaires persistait et continuait d'entraver l'introduction de sel ioduré dans d'autres régions à l'échelle de la collectivité; c'est ainsi que le Bureau of Chemistry du Department of Agriculture exigeait que tout récipient contenant du sel ioduré soit marqué d'un crâne avec os entrecroisés, car l'iode était considéré comme un poison. Certains chirurgiens redoutaient également que l'emploi de sel ioduré n'entraînât une épidémie de goitre exophtalmique. De nombreuses familles dans diverses régions se refusaient à utiliser le sel ioduré et une tentative d'imposer sa consommation par la législation fédérale, échoua.

En dépit de ces difficultés, la consommation de sel ioduré s'élevait progressivement aux Etats-Unis et dans les années 1920, l'ioduration du sel entra en usage en Suisse et dans la province italienne de la Valteline; le Canada, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, la Pologne, ainsi que certaines régions d'Allemagne suivirent peu après: l'ioduration du sel a été intro-

duite plus récemment en certains Etats d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.

On trouvera dans Kimball⁴¹ et dans les chapitres de la monographie spécialement consacrés à cette question (pages 400, 418, 427 et 459) de plus amples détails sur les premiers essais avec le sel ioduré, et les problèmes administratifs et légaux qu'ils soulevèrent.

Pour conclure ce rappel historique qui ne prétend nullement épuiser le sujet, on doit faire remarquer que jusqu'à présent aucune objection sérieuse à l'égard de la prophylaxie par l'iode ne s'est élevée, alors que la valeur universelle et absolue de la théorie de la carence en iode a été souvent contestée. Nous possédons aujourd'hui un grand nombre de rapports qui concernent toutes les régions du monde sur les effets heureux de la prophylaxie par l'iode et, si cette méthode était universellement adoptée, il semblerait possible de réduire sensiblement les goitres endémiques à la surface du globe, sinon de les supprimer. Cela exige cependant une concentration des efforts, et une surveillance étroite, prolongée et coordonnée, des effets du traitement prophylactique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Backing, Liang (1933) *Arch. Gesch. Med.* **26**, 121
2. Bailey, H. & Bishop, W. J. (1944) *Notable names in medicine and surgery*, Londres, Lewis, p. 43
3. Baumann, E. (1895) *Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem.* **21**, 319
4. Bircher, H. (1883) *Der endemische Kropf*, Basel
5. Bornhauser, S. (1951) *Zur Geschichte der Schilddrüse und Kropfforschung im 19. Jahrhundert*, Aarau
6. Boussingault, J. B. (1831) *Ann. Chim. Phys.*, **48**, 41
7. Čížmář, J. (1946) *Lidové lékařství v Československu*, Brno
8. Coindet, J. F. (1820) *Bibl. universelle Sci. Arts (Genève)*, **14**, 190
9. Courcy, J. L. de, Courcy, C. B., de (1949) *Pathology and surgery of thyroid disease*, Springfield
10. Courtois, M. B. (1813) *Ann. Chim. (Paris)*, **88**, 304
11. Deines, H., Grapow, H. & Westendorf, W. (1958) *Grundriss der Medizin der alten Ägypter*, Bd IV, 1. Teil, Berlin, p. 223
12. De Josselin de Jong, R. (1928) *Über den Kropf in den Niederlanden*. Dans: *Comptes rendus de la Conférence internationale du goitre, Berne, 24-26 août 1927*, Berne p. 119
13. De Quervain, F. & Wegelin, C. (1936) *Der endemische Kretinismus*, Berlin & Wien
14. Fellenberg, T. von (1926) *Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods*, München
15. Foote, M. N. (1954) *J. clin. Endocr.*, **14**, 1385
16. Grange, J. (1848) *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **27**, 358
17. Grange J. (1849) *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **29**, 695
18. Greenwald, I. (1945) *Bull. Hist. Med.*, **17**, 229
19. Greenwald, I. (1949) *Bull. Hist. Med.*, **23**, 155

20. Greenwald, I. (1949) *Fed. Proc.*, **8**, 384
21. Greenwald, I. (1950) *J. clin. Endocr.*, **10**, 1309
22. Greenwald, I. (1952) *Bull. Hist. Med.*, **26**, 263
23. Greenwald, I. (1953) *Ceylon med. J.*, **2**, 140
24. Greenwald, I. (1954) *Atti del XIV. Congresso Internazionale di Storia della Medicina*, **2**, 3
25. Greenwald, I. (1955) *J. Hist. Med.*, **10**, 227
26. Greenwald, I. (1957) *J. Hist. Med.*, **12**, 72
27. Greenwald, I. (1957) *Tex. Rep. Biol. Med.*, **15**, 874
28. Greenwald, I. (1958) *Bull. Hist. Med.*, **32**, 121
29. Harington, C. R. (1926) *Biochem. J.*, **20**, 300
30. Hellwig, C. A. (1940) *Arch. Surg. (Chicago)*, **40**, 98
31. Hernández, H. H. (1957) *Rev. Soc. venez. Hist. Med.*, **5**, 149
32. Hirsch, A. (1883) *Handbuch der historisch-geographischen Pathologie Bd. II*, Stuttgart
33. Höhn, H. (1916) *Schw. Arch. Volksk.*, **20**, 184
34. Hunziger, H. (1935) *Schweiz. med. Wschr.*, **65**, 13
35. Iff, W. (1938) *Janus*, **42**, 69
36. Jantsch, M. (1948) *Der Kropf und seine Behandlung. Eine geschichtliche Übersicht*, Wien
37. Jessenius, J. (1601) *Institutiones chirurgicae*, Wittenberg
38. Juvénal, *Satire XIII*
39. Kendall, E. C. (1919) *J. biol. Chem.*, **39**, 125
40. Kimball, O. P. (1937) *J. Amer. med. Ass.*, **108**, 860
41. Kimball, O. P. (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, **9**, 241
42. Kołogo, C. (1952) *Geomedyczne zagadnienie wola*, Warszawa
43. Lastres, J. B. (1958) *Arch. ib.-amer. Hist. Med.*, **10**, 217
44. Léon, L. A. (1959) *Gac. méd. (Guayaquil)*, **14**, 8
45. Liek, K. (1929) *Das Kropfrätzel*, München
46. McClelland, J. (1835) *Trans. med. phys. Soc. Calcutta*, **7**, 145
47. Major, R. H. (1954) *A history of medicine*, Springfield
48. Marine, D. & Kimball, O. P. (1920) *Arch. intern. Med.*, **25**, 661
49. Marine, D. & Kimball, O. P. (1921) *J. Amer. med. Ass.*, **77**, 1068
50. Merke, F. (1958) *Schweiz. med. Wschr.*, **88**, 625
51. Mettler, C. C. (1947) *History of medicine*, Toronto
52. Müller, H. (1949) *Hygiene*, München
53. Neustätter (1928) *Die Medizinische Welt*, p. 199
54. Nikolayev, O. V. (1955) *Endemicheskij zob*, Moskva
55. Ovid, *Metamorphoses*, lib. XV., 317-318
56. Panebaker, G. (1925) *Med. life*, **32**, 97
57. Podach, E. F. (1951) *Schweiz. med. Wschr.*, **81**, 19
58. Pline l'Ancien, *Historia naturalis*, lib. XI, 37, 68
59. Pline l'Ancien, *Historia naturalis*, lib. XXV, 109, 2; lib. XVI, 12, lib. XXVII, 44; lib. XXVIII, 51; lib. XXX, 12, 3; lib. XXXII, 28
60. Pline l'Ancien, *Historia naturalis*, lib. XXVIII, 9, 1
61. Pline l'Ancien, *Historia naturalis*, lib. XXXII, 4, 14
62. Popovitch, P. P. (1959) *Probl. Endokr. Gormonoter.*, **5**, 105
63. Prévost, J.-L. & Maffoni, A. C. (1846) *Atti Accad. Sci. med. Torino*, **2**, 453
64. Prout, W. (1834) *Chemistry, meteorology and function of digestion*, London, p. 113
65. Robinson, V. (1925) *Med. life*, **32**, 67
66. Rolleston, H. D. (1936) *The endocrine glands in health and disease, with a historical review*, London
67. Saint-Lager, J. (1867) *Etudes sur les causes du crétinisme et du goitre endémique*, Paris, Baillière

68. Sardaigne, Commissione nominata d'ordine di S. M. il re di Sardegna per studiare il cretinismo (1848) *Relazione della commissione...*, Torino
 69. Skála, J. (1911) *Žláza štítná*, Praha
 70. Usteri, A. (1926) *Gäa-Sophia* 1, 164
 71. Vitruvius, P. M., *De Architectura*, lib. VIII, 3, 20
 72. Wilke, G. (1936) *Die Heilkunde in der europäischen Vorzeit*, Leipzig
-