

THÉRAPEUTIQUE ET PROPHYLAXIE DU GOITRE ENDÉMIQUE

J. MATOVINOVIĆ, M.D.* &
V. RAMALINGASWAMI, M.D., D. Phil.**

Rappel historique

Médication iodée

L'iode a été appliqué au traitement du goitre bien avant de l'être à sa prophylaxie. Ainsi, les habitants des côtes du Pacifique, tant en Chine qu'en Amérique du Sud, consommaient des algues marines dans un but curatif, bien avant l'époque où l'on se mit à écrire l'histoire.⁶⁷ Les écrits médicaux chinois comportent de nombreuses références au traitement du goitre. Selon Bircher,⁷ les cendres d'éponges de mer (*Spongia usta*) étaient utilisées par les Chinois — telles quelles ou sous forme de poudres et de pilules — dans le traitement du goitre dès 1500 av. J.-C. Le *Pen Ts'ao Kang-Mu*, herbier chinois dont l'édition définitive date de 1578, recommande toutes les algues médicinales pour le traitement du goitre (voir Hume³⁶). Les Grecs avaient les mêmes notions empiriques, et il en était sans doute de même de tous les anciens peuples habitant les régions côtières. Au douzième siècle, Ruggiero Frugardi (Roger de Salerne) recommandait dans cette même indication un électuaire à base de cendres d'éponges de mer, et ce remède a été employé pendant des siècles.⁸⁰

Une ère nouvelle dans le traitement du goitre a été inaugurée en 1811 par Courtois après qu'il eût découvert de l'iode dans le varech, *Fucus vesiculosus*, alors qu'il s'occupait à produire du salpêtre pour les armées de Napoléon.²⁰ Prout⁷³ fut le premier, en 1816, à utiliser l'iode dans le traitement du goitre. Il affirma que, sur ses conseils, le Dr Elioston de l'Hôpital Saint-Thomas adopta ce traitement en 1819. Cependant, ce fut Coindet (1774-1848) qui contribua plus que tout autre à jeter les bases du traitement du goitre par l'iode.¹⁶⁻¹⁸ Le 25 juillet 1820, il exposa devant la Société

* Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

** Research Professor of Pathology, All-India Institute of Medical Sciences; anciennement, Pathologist, Indian Council of Medical Research, New Delhi, India.

helvétique des Sciences naturelles les premiers résultats de son traitement.¹⁶ Dans certains cas, le goitre céda en quelques semaines à l'administration d'iode; parfois, il était réfractaire. Chez certains malades, il remarqua que la glande venait à s'hypertrophier au cours du traitement. Il décrivit l'iodisme, et fut le premier à attirer l'attention sur le développement d'une hyperthyroïdie, appelée plus tard Basedow iodique, au cours du traitement, et à l'attribuer à des doses excessives d'iode. Tout en ne s'apercevant pas que ses propres ordonnances prescrivait des doses trop fortes, il prévenait ses lecteurs d'interrompre le traitement au premier signe d'hyperthyroïdie. Par une remarquable anticipation, il semble avoir prévu le mauvais sort promis à sa médication et que l'ignorance, la négligence et les préjugés la feraient tomber en défaveur car il conclut:¹⁸ « Je ne rappellerai jamais assez l'axiome bien connu de Boerhaave, *at prudenter a prudente medico, si methodum nescis, abstine...* »

L'œuvre novatrice de Coindet fut vouée à l'échec en raison de l'état des connaissances en son temps. Les doses d'iode utilisées étaient trop élevées. Selon Eggenberger,²⁶ elles étaient de 2500 à 5000 fois la dose optimum. L'iodisme était fréquent. La crainte d'une hyperthyroïdie causée par l'iode ou d'une maladie de Basedow de même étiologie augmentait, lorsque Théodore Kocher mit le comble à cette appréhension. Le traitement iodé fut alors limité à de courtes durées, et les rechutes de la maladie goitreuse se firent fréquentes. Les cas soumis au traitement n'étaient pas sélectionnés, si bien que les résultats étaient souvent décevants, surtout dans le goitre nodulaire. Tous ces facteurs portèrent atteinte au prestige de l'iode et le traitement iodé tomba en discrédit vers la fin du dix-neuvième siècle.

Baumann découvrit en 1896 que l'iode est un constituant normal de la thyroïde, et donna par là le signal d'une reprise du traitement et de la prophylaxie iodés du goitre. Peu à peu l'opinion selon laquelle de faibles doses d'iode pouvaient être efficaces commença à gagner du terrain. Enfin, l'iode a repris sa place dans le traitement du goitre grâce aux efforts remarquables, au début du siècle, de Marine & Kimball,^{48, 53} Hunziger,³⁷ Eggenberger,²⁴ Wagner-Jauregg.⁹⁷

Prophylaxie par l'iode

L'application de l'iode à la prévention du goitre était la conséquence logique du plein succès enregistré par Coindet dans son traitement du goitre par l'iode. Boussingault⁸ fut le premier à conseiller l'emploi de sel iodé à titre préventif. Ayant vécu plusieurs années en Colombie, il s'informa de l'expérience des indigènes concernant les effets thérapeutiques d'un sel qui était extrait d'une mine abandonnée à Guaca dans la région d'Antioquia. En 1825, Boussingault analysa ce sel et découvrit qu'il contenait de fortes quantités d'iode. Il suggéra, en 1833, l'iodation du sel comme moyen de prévention du goitre — suggestion reprise plus tard par J. L. Prevost (cité

par De Quervain ²¹) et par A. Chatin (cité par Eggenberger ²⁴). Le premier essai connu de prophylaxie du goitre fut fait en France, dans les départements du Bas-Rhin, de la Seine-Inférieure et de la Haute-Savoie.²¹ Les familles atteintes de goitre reçurent du sel enrichi de 0,1 à 0,5 g d'iode de potassium par kg de sel. Les écoliers goitreux recevaient chaque jour 0,01 g d'iode de potassium en comprimés ou solution. Des flacons contenant de l'iode élémentaire étaient laissés ouverts dans les chambres à coucher. Etant donné les fortes doses d'iode utilisées dans cette campagne prophylactique, il ne faut pas s'étonner que l'iodisme et l'iod-Basedow aient été fréquents; en conséquence, la prophylaxie par l'iode de potassium fut discréditée et abandonnée.

C'est Marine & Kimball ⁵³⁻⁵⁵ qui furent en 1917 les véritables promoteurs de la prophylaxie par l'iode du goitre endémique en inaugurant aux Etats-Unis, à Akron, dans l'Ohio, la première vaste campagne de prévention contre le goitre. Près de 5000 filles, de 11 à 18 ans, firent l'objet de cet essai: 2190 reçurent une dose quotidienne de 0,2 g d'iode de sodium en solution aqueuse pendant dix jours, au printemps et à l'automne, soit une dose annuelle de 4 g. Le lot témoin était formé de 2305 filles. Deux faits émergent parmi les résultats consignés au tableau I: a) dans le groupe qui recevait de l'iode de sodium, 2 seulement des 908 filles à thyroïde normale avant le

TABLEAU I. RÉSULTATS DE LA PROPHYLAXIE PAR L'IODE
A AKRON, OHIO, ÉTATS-UNIS, PENDANT LA PÉRIODE DE 1917 À 1919 *

| Volume de la thyroïde | avec iode | | sans iode | |
|--------------------------|--------------|------|--------------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| Normal: | | | | |
| inchangé | 906 | 99,8 | 910 | 72,4 |
| augmenté | 2 | 0,2 | 347 | 27,6 |
| Légèrement accru: | | | | |
| inchangé | 477 | 41,9 | 698 | 72,8 |
| augmenté | 3 | 0,3 | 127 | 13,3 |
| diminué | 659 | 57,8 | 134 | 13,9 |
| Modérément accru: | | | | |
| inchangé | 29 | 20,3 | 57 | 64,0 |
| augmenté | — | — | 21 | 23,6 |
| diminué | 114 | 79,7 | 11 | 12,4 |
| Total . . . | 2 190 | | 2 305 | |

* Reproduit d'après Marine & Kimball ⁵⁵ avec l'aimable autorisation de l'*American Journal of the Medical Sciences*.

traitement, soit 0,2%, ont présenté un goitre, tandis que parmi les 1257 sujets témoins à thyroïde initialement normale, le goitre est apparu dans 347 cas, soit 27,6%; b) dans le groupe traité, 773 filles sur les 1282 atteintes de goitre, soit 60,4%, ont présenté une considérable diminution de volume de la thyroïde, tandis que dans le groupe de contrôle, une régression spontanée du goitre n'est survenue que chez 145 filles sur 1048, soit 13,8%.

L'action tant prophylactique que thérapeutique était donc frappante. L'iodisme a été constaté très rarement (11 cas), en dépit des doses extrêmement fortes d'iode, et les symptômes disparaissaient en quelques jours après suspension de la médication.

Une prophylaxie massive du goitre par le sel iodé fut entreprise pour la première fois à l'échelle d'une collectivité, dans le Michigan en 1924 (Kimball⁴²). Des enquêtes sur le goitre parmi les écoliers et des dosages de l'iode dans l'eau potable furent ainsi effectués dans quatre comtés représentatifs: Houghton, Wexford, Midland et McComb. Les résultats ont été les suivants:

| Comté | Teneur de l'eau potable en iode ($\mu\text{g/litre}$) | Incidence du goitre % |
|----------|---|-----------------------------|
| Houghton | 0 | 64,4 |
| Wexford | 0,5 | 55,6 |
| Midland | 7,3 | 32,7 |
| McComb | 8,7 | 26,0 |

Parmi les 65 537 écoliers examinés, le pourcentage moyen du goitre était de 38,6%. Du sel de table renfermant 1: 5000 d'iodure de potassium fut alors administré, et, vers 1929, le pourcentage était tombé à 9%. La toute dernière enquête faite par Brush & Altland,¹³ en 1951, sur 53 785 écoliers des mêmes comtés a montré un pourcentage de goitre qui n'était que de 1,4%. Par ailleurs, on a rapporté que dans 7 grands hôpitaux du Michigan, les thyroïdectomies ne représentaient plus que 1% du total des interventions en 1950 contre 3,2% en 1939. La prophylaxie iodée ne fut responsable d'aucune manifestation de toxicité.

Une relation plus détaillée figure dans le chapitre de Langer (page 9) et l'examen critique entrepris par Kelly & Snedden, de la fréquence globale dans le monde du goitre endémique et de sa distribution géographique (page 27). Les résultats de quelques travaux plus récents sont discutés plus loin dans ce chapitre (page 418). Une large expérience est désormais acquise qui prouve de façon indiscutable l'importance de l'iode dans le traitement et la prophylaxie du goitre endémique, tout en faisant apparaître ses limites.

Traitement par des préparations de thyroïde

Les références à l'utilisation de préparations thyroïdiennes dans le traitement du goitre qui figurent dans les premiers écrits médicaux sont peu nombreuses en comparaison de celles qui se rapportent à l'emploi des algues marines.

Selon James,⁴⁰ les anciens Chinois traitaient les crétiens à la thyroïde de mouton, et selon Schelenz⁸⁵ la thyroïde desséchée était proposée dans le traitement du goitre par un ouvrage persan, *Toahft ul Moomineen*, achevé en 1669 par Mir-Muhamed-Zeman-Tunkabuni. Ce traité fut traduit en latin par Joseph de la Brosse en 1681. Richter, cité par Schelenz,⁸⁵ prétendait que l'édition persane aurait paru dès la fin du xiv^e siècle. La prescription contre le goitre *Tryphere ad strumas* indiquait: *Strumarum colli arietis dessicatorum Dr 5*. On ignore si elle était appliquée en Europe. S'inspirant de bons résultats obtenus par Murray⁶⁰ dans le traitement du myxœdème avec un extrait glycéринé de thyroïde, Sunderland, cité par Angerer,² conseillait en 1894 l'emploi de la thyroïde dans la maladie goitreuse. La même année, Reinhold⁷⁸ et Bruns¹⁰ traitèrent de la sorte 350 cas de goitre et publièrent leurs résultats qui mettaient en évidence les bienfaits de l'administration de thyroïde dans cette affection. L'ouvrage qui suivit confirmait ces observations en les développant et constituait une analyse raisonnée du traitement du goitre à l'aide de préparations de thyroïde.^{11, 12} Cependant, en dépit de nombreuses publications excellentes — parmi lesquelles on citera pour mémoire les travaux de Wagner-Jauregg⁹⁷ et de Rienhoff⁸¹ —, ce mode de traitement est tombé dans l'oubli, en raison peut-être des grands progrès accomplis par la chirurgie du goitre au cours des 50 dernières années, tandis que les préparations thyroïdiennes étaient discréditées par leur application abusive à diverses autres maladies. Récemment, Greer & Astwood³⁴ ont fait un examen excellent et une nouvelle étude d'ensemble du problème.

Traitement chirurgical

Au premier siècle après J.-C., Celse (cité par Foote²⁹) dans le *De re Medica*, liv. VII, chap. 13, recommande de traiter le goitre kystique par une incision médiane du cou. Toutefois, l'érudit Galien (130-200 apr. J.-C.) mettait en garde contre le traitement chirurgical (voir Foote²⁹). En 400 apr. J.-C., Susruta, le grand représentant de la médecine indienne, prescrivait cinq sels dans le traitement du goitre et préconisait également la thyroïdectomie. L'exérèse du goitre fit cependant peu de progrès en raison du risque hémorragique sur lequel Paulus Aeginita (624-690 apr. J.-C.) (voir Foote²⁹) fut le premier à attirer l'attention; pendant de nombreux siècles, la chirurgie se borna à tenter de réduire le goitre par une sorte de cautérisation: à cet effet, des aiguilles portées au rouge étaient passées en séton dans le goitre, opération très sanglante qui était suivie de suppurations dange-reuses.³⁹ Jusqu'au début du dix-neuvième siècle, il n'avait pas été effectué plus de dix thyroïdectomies.¹ Le succès retentissant de la chirurgie du goitre revient indiscutablement à Théodore Kocher (voir Vogel⁹⁵). Kocher réalisa 9000 thyroïdectomies et fit faire à la technique chirurgicale des progrès remarquables à tous les temps opératoires, de l'incision des plans super-

ficiels à la fermeture et au drainage de la plaie. Depuis ces premiers jours, la mortalité par thyroïdectomie n'a cessé de décroître avec l'amélioration de la technique. De 41 % en 1850,⁴³ elle tombait à 12,8 % en 1883,⁴³ à 3,2 % en 1910,²⁹ à 0,76 % en 1951;⁴⁵ aujourd'hui, elle est inférieure à 0,2%.²⁰ Mais les triomphes de la chirurgie du goitre n'ont pas été sans de graves contretemps : les complications postopératoires comme le myxœdème, la tétanie, et la paralysie récurrentielle du larynx n'étaient pas rares. Cependant, une meilleure compréhension de l'anatomie et de la physiologie de la thyroïde et des parathyroïdes ont permis de venir entièrement à bout de ces complications.

Traitement actuel du goitre endémique

Traitement médical

L'iode

La réussite dans le traitement du goitre endémique et de sa prophylaxie est subordonnée — comme dans toute autre affection — à la connaissance parfaite de l'étiologie, et des facteurs qui favorisent sa persistance et son extension dans la collectivité. L'étiologie du goitre endémique a été au centre des recherches médicales. Le Sous-comité du Goitre au Conseil de la Recherche médicale de Grande-Bretagne a exprimé en 1944 l'opinion généralement admise que « la cause directe du goitre simple réside en ce que la thyroïde ne reçoit pas un apport d'iode suffisant pour maintenir sa structure et sa physiologie normales ». ³¹ Dans le même temps, l'importance de facteurs autres que la carence iodée était de mieux en mieux comprise. Une substance goitrogène naturelle a été isolée de certains aliments,³⁵ et Clements a rapporté récemment qu'en certaines régions de la Tasmanie une substance goitrogène susceptible d'inhiber l'utilisation de l'iode par la thyroïde semble être responsable de l'apparition du goitre endémique en ce pays.¹⁵ Il est manifeste qu'en de tels cas le traitement iodé est parfois inopérant, et le fait a été vérifié pour la Tasmanie. Bien entendu, il reste alors à supprimer si possible les aliments qui contiennent le facteur goitrogène.

Il est établi sans conteste que le traitement par l'iode est indiqué si le goitre relève d'une carence iodée, absolue ou relative. Mais, dans la pratique, l'existence d'une carence iodée ne peut pas être facilement affirmée chez certains sujets sans une série d'examens de laboratoire. Le moyen le plus simple consiste à faire un traitement d'épreuve, mais, même dans ce cas, l'absence de réponse n'exclut pas la possibilité d'une carence iodée. A vrai dire, selon le cycle classique de Marine,⁵¹ là où est apparu un goitre, il demeure un goitre irréversible: le traitement iodé peut provoquer une involution avec dépôt de colloïde, mais la glande ne revient pas complètement à l'état normal. Cependant, il semble qu'une hyperplasie glandulaire

diffuse puisse revenir à la normale, et, au stade précoce, disparaître sous l'effet du traitement iodé. Un goitre installé de longue date, et qui a passé par plusieurs cycles de Marine, tend à devenir volumineux ou nodulaire, ou les deux à la fois. Dans ces cas, la réponse à l'iode varie et elle est fonction de l'étendue des zones d'hyperplasie. Les goitres kystiques et dégénérés volumineux ne peuvent être traités avec succès par l'iode et relèvent de l'intervention chirurgicale.

La littérature ne donne pas d'opinion bien définie sur les doses thérapeutiques optimums, le choix du composé chimique, ou la durée du traitement iodé. La dose thérapeutique devrait excéder, en principe, les besoins quotidiens, mais dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible d'établir de combien elle doit les dépasser. Il est une notion cependant indiscutable, à savoir qu'il ne convient pas d'administrer de fortes doses, sinon l'iod-Basedow constitue une menace réelle. Stanbury et ses collaborateurs⁹⁰ ont récemment rapporté le cas d'une femme atteinte de goitre endémique qui présenta une thyrotoxicose à la suite de l'administration de 1500 μg d'iode par jour. La glande hyperplasiée est avide d'iode et la plus grande partie de l'iode administré est captée par elle, ce processus pouvant durer plusieurs semaines.⁹⁰ Il est par conséquent absolument inutile de recourir à de fortes doses pour traiter un goitre endémique. A notre avis, la dose thérapeutique ne doit pas dépasser deux à trois fois les besoins quotidiens d'iode.

Mais quels sont les besoins quotidiens en iode chez l'homme ? Selon les estimations, les chiffres minimums et optimums varient considérablement et vont de 50 à 300 μg . Un très important travail a été accompli dans ce domaine, mais sa valeur a été fortement mise en doute. « En prenant les faits pour ce qu'ils valent », Greenwald³² calcule que les besoins humains sont inférieurs à 100 μg par jour. Le Bureau d'Alimentation et de Nutrition du Conseil national de la Recherche des Etats-Unis estimait que les besoins quotidiens minimums allaient de 150 à 300 μg , chez l'adulte, tandis que le Comité pour la Nutrition de la British Medical Association, estimant à 100 μg ces mêmes besoins chez l'adulte, conseillait des doses plus importantes, soit 150 μg aux enfants, adolescents, femmes en période de grossesse ou de lactation.⁹ A la lumière de ces données, nous pensons que la dose thérapeutique ne doit pas dépasser 200 à 300 μg par jour.

La forme la plus simple de traitement iodé consiste à prescrire 4 à 6 gouttes par jour dans un verre d'eau d'une solution aqueuse d'iodure de potassium contenant 0,03 g d'iodure de potassium pour 20,0 ml d'eau distillée; la préparation la plus répandue est la solution de Lugol. Lugol (cité par Buchanan¹⁴) employait lui-même trois prescriptions différentes d'iodure de potassium et d'iode. Presque toutes les pharmacopées définissent comme suit la solution de Lugol: iode 5 g; iodure de potassium 10,0 g; eau distillée qsp. 100 ml. Une seule goutte de cette solution contient plus de 300 μg d'iode, ce qui la rend impropre à l'usage quotidien. Nous ne

sommes pas davantage partisans des préparations d'iode organique, qui contiennent le plus souvent de grandes quantités d'iode. En revanche, des composés iodés tels que l'iodure et l'iodate de potassium, administrés en comprimés ou incorporés à des bonbons, dans un but thérapeutique et prophylactique, ont donné de bons résultats. Cette forme de traitement est particulièrement utile chez les écoliers, et chez les femmes en période de grossesse ou de lactation.

Le traitement doit être continu et devrait être poursuivi jusqu'à ce que des mesures de prophylaxie générale soient mises en œuvre dans la collectivité. Dans les cas favorables, les résultats du traitement sont d'ordinaire observés de la 6^{me} à la 8^{me} semaine. En l'absence de réponse au bout de trois mois, l'iode devrait être remplacé par des préparations thyroïdiennes.

Les incidents du traitement iodé sont rares, mais au cours d'un traitement par l'iode peuvent survenir *a)* de l'iodisme; *b)* un iod-Basedow; *c)* une thyroïdite iodique, et *d)* une augmentation du goitre avec/sans hypothyroïdie.

a) Iodisme. La réaction allergique à l'iode peut être aiguë ou chronique. L'iodisme aigu se manifeste par des phénomènes angioneurotiques, allant de l'urticaire aux exsudats hémorragiques. L'iodisme chronique est plus fréquent que la forme aiguë et les principaux symptômes en sont une rhinite chronique (analogue au coryza banal), une hypertrophie des glandes salivaires et divers exanthèmes qui rappellent l'acné. Autrefois, l'iodisme s'observait assez souvent chez les sujets hypersensibles à l'iode, en raison des doses beaucoup plus importantes utilisées en thérapeutique. Aujourd'hui, il n'en est plus de même car la dose thérapeutique d'iode est égale ou à peine supérieure à l'apport d'iode alimentaire dans les régions dépourvues de goitres.

b) Iod-Basedow. Il y a longtemps que l'apparition d'une hyperthyroïdie au cours de la médication antigoitreuse par l'iode a été décrite par Coindet¹⁷ et Rilliet;⁸² elle a été depuis signalée par de nombreux auteurs. Le terme d'iod-Basedow a été employé pour la première fois, en 1910, par Kocher.⁴⁴ De nombreux auteurs refusèrent d'admettre cette affection, mais en 1951 Stanbury et al.⁹⁰ étudièrent le métabolisme de l'iode chez les goitreux de la province de Mendoza, Argentine, et montrèrent que l'iod-Basedow peut survenir si la dose thérapeutique d'iode excède de beaucoup les besoins quotidiens. Cependant, le développement de l'iod-Basedow, tout comme celui de l'adénome toxique, appartient à l'évolution du goitre nodulaire. Des « nodules déréglés » entrent en suractivité indépendamment d'une stimulation thyrotrope et donnent parfois lieu à un goitre, en cas de carence alimentaire prolongée en iode. Ce sont ces nodules qui sécrètent la presque totalité de l'hormone, le reste du tissu thyroïdien étant pratiquement inactif. Si l'apport d'iode est augmenté, ils peuvent produire un excès d'hormone thyroïdienne qui conduit à l'iod-Basedow. Ainsi, l'iode

ne provoque pas la maladie, mais est essentiel à son développement. Le nodule hyperactif du goitre du Basedow iodique ne se différencie de l'adénome toxique de la maladie de Plummer que par l'importance du tissu hyperactif. Les porteurs de goitres nodulaires voient souvent s'installer à un âge moyen ou avancé un adénome toxique, car avec le temps le nodule hyperactif augmente de volume et produit un excès d'hormone en dépit de la carence d'iode qui se maintient dans l'alimentation. Ce lien physiopathologique entre l'iod-Basedow et l'adénome toxique montre que la dose thérapeutique d'iode ne doit pas dépasser trop nettement les besoins quotidiens. L'apparition d'une hyperthyroïdie au cours d'un traitement avec 200 à 300 μg d'iode fait penser à un adénome toxique, tandis que l'hyperthyroïdie qui fait suite à un traitement prolongé par l'iode administré à fortes doses évoque un iod-Basedow. Il n'empêche que le diagnostic différentiel entre iod-Basedow et adénome toxique peut être très difficile; la seule différence clinique réside en ce fait qu'à l'ordinaire les signes de l'iod-Basedow disparaissent spontanément, au cours des semaines qui suivent l'arrêt du traitement iodé. Ainsi, l'hyperthyroïdie qui survient pendant le traitement iodé du goitre peut être rapportée à l'administration d'iode, mais elle n'est le plus souvent que concomitante. L'adénome toxique et la maladie de Graves-Basedow sans exophtalmie sont beaucoup plus fréquents que l'iod-Basedow. Les statistiques relatives à la fréquence de l'iod-Basedow ne peuvent, par conséquent, être considérées comme très sûres.

c) *Thyroïdite iodique.* Coindet,¹⁷ suivi par beaucoup d'auteurs, a remarqué qu'au début de la thérapeutique iodée, il survient parfois une hypertrophie du goitre qui peut être douloureuse. Selon Marine,⁵⁰ cette complication peut survenir au septième jour de traitement, si la posologie de l'iode est forte. Mais, après arrêt du traitement, le goitre diminue spontanément. Cette complication s'expliquerait par une éventuelle hypersécrétion passagère d'hormone thyroïdienne qui ferait brusquement apparaître, dans les follicules, de la substance colloïde contenant de l'iode, en même temps que diminuerait, bloquée peut-être par l'iode, la libération d'hormone thyroïdienne dans la circulation. Ce phénomène transitoire et bénin est connu sous le nom de thyroïdite iodique.^{23, 50}

d) *Développement du goitre avec ou sans hypothyroïdie.* La thyroïdite iodique décrite par les anciens auteurs doit être distinguée de l'augmentation du volume de la thyroïde normale ou goitre, accompagnée ou non de myxœdème, qui succède à l'injection ou l'ingestion de doses massives d'iode (50 à 500 mg par jour ou davantage) dans le traitement de l'asthme bronchique,^{5, 58} de l'artériosclérose,^{30, 46} du goitre,^{5, 38} du rhumatisme,⁵⁸ ou dans des explorations diagnostiques.⁷⁶ Selon les études de Wolff & Chaikoff,¹⁰³ Rawson et al.,⁷⁷ Morgans & Trotter,⁵⁵ Raben⁷⁵ et VanderLaan,⁹³ le rôle goitrogène de l'iode est dû à ce que chez certains sujets (et chez

certains animaux) l'iode à fortes doses inhibe la libération dans le sang de l'hormone thyroïdienne. La diminution de cette dernière dans le sang (elle rejoint parfois les chiffres de l'hypothyroïdie) entraîne une hyper-sécrétion compensatrice d'hormone thyroïdienne qui produit une augmentation de volume de la thyroïde. Dans une excellente étude anatomique et biochimique des goitres avec hypothyroïdie provoqués par l'iode, Paris et al.⁶⁸ ont récemment montré que: 1) l'augmentation de volume de la glande s'explique par une hyperplasie diffuse du parenchyme thyroïdien; 2) l'iode inhibe à fortes doses la formation de composés iodés organiques dans la thyroïde qui accompagne ce type de goitre et, à l'opposé de la thyroïde des sujets normaux, la thyroïde de ces sujets n'« échappe » pas à l'effet inhibiteur, lorsque l'administration d'iode est prolongée; 3) cet effet inhibiteur de l'iode se produit chez ces malades à doses moindres que chez les sujets normaux; 4) la fixation thyroïdienne de ¹³¹I est plus fortement inhibée par de faibles doses d'iode chez ces malades que chez tout autre sujet; à doses égales d'iode, la fixation est comparable à celle que l'on observe dans la maladie de Graves-Basedow; 5) peu après l'arrêt de l'administration d'iode, la fixation de ¹³¹I atteint des chiffres élevés, mais l'hormonogénèse est retardée quelque peu, jusqu'à ce que le taux sérique d'iode élémentaire revienne à la normale. Ce type de goitre disparaît spontanément après l'arrêt de l'administration d'iode et la diminution de l'iodémie.

Toutes les complications précitées du traitement iodé du goitre sont exceptionnelles. L'iodisme et la thyroïdite iodique ne peuvent se produire aux doses préconisées ici. Si elles surviennent en cours de traitement et avec la posologie indiquée, l'on peut presque toujours retrouver un apport d'iode provenant d'une source extérieure: médicament, eau minérale, cosmétique, etc. Les cas d'iod-Basedow sont également extrêmement rares. Parmi plus de 1000 adultes, porteurs le plus souvent de goitres nodulaires volumineux et traités avec de fortes doses d'iode (5 à 15 mg par jour) sous surveillance médicale étroite, on a observé une seule thyroïdite iodique et un seul iod-Basedow. (J. Matovinović & N. Kovačić, données non publiées.)

Préparations thyroïdiennes

Le traitement par extraits thyroïdiens est indiqué en cas de goitre endémique étant donné que la glande s'hypertrophie quand elle est incapable de produire la quantité nécessaire d'hormone thyroïdienne, ce qui entraîne la stimulation par l'hormone thyroïdienne issue de l'anté-hypophyse. L'administration de thyroïde pour satisfaire à l'homœostasie de l'organisme diminue la sécrétion d'hormone thyroïdienne et produit l'involution du tissu thyroïdien hyperplasié. L'effet thérapeutique est plus rapide avec les extraits thyroïdiens qu'avec l'iode. Le traitement purement iodé est indiqué dans la majorité des cas de goitres endémiques dus à une carence iodée relative ou absolue. Ceci est particulièrement vrai chez les enfants et les adolescents. La thyroïde est indiquée chez les adultes porteurs de goitres importants,

de type diffus ou plus souvent nodulaires, qui contiennent en plus d'un parenchyme hyperplasié et macrofolliculaire, du tissu dégénéré, hémorragique, kystique et fibreux. La thyroïde est également indiquée dans les cas de goitre sporadique simple, qu'il soit dû à une anomalie congénitale du métabolisme iodé, un apport excessif de substances goitrogènes ou un mécanisme inconnu. Il est bien connu que les résultats du traitement iodé dans le goitre sporadique sont souvent décevants. Le traitement thyroïdien a une indication impérative lorsque des signes d'hypothyroïdie viennent s'associer à un goitre endémique ou sporadique. Il est particulièrement indiqué chez les nouveau-nés porteurs de goitre, car l'iode est plutôt d'action lente et peut être parfois à l'origine d'une augmentation passagère du goitre qui aggrave les signes de compression. La thyroïde peut être utilisée avec profit chez les femmes enceintes. On sait depuis longtemps que, pendant la grossesse, la thyroïde normale, ou goitreuse, a tendance à s'hypertrophier. On a également noté une augmentation de la fixation de ^{131}I pendant la grossesse avec euthyroïdie.⁶⁹ Man et al.⁴⁷ ont découvert que l'iode protidique du sérum (PBI) atteint des valeurs moyennes plus élevées au cours de la grossesse que dans les périodes antérieure ou postérieure, que cette augmentation précède celle du métabolisme de base (MB) et que les fausses couches se voient surtout chez des femmes dont les taux de PBI sont inférieurs à $6,0 \mu\text{g}$ par 100 ml. Dowling et al.²² ont montré que l'activité accrue de la thyroïde et l'élévation de la teneur en PBI du sérum pendant la grossesse tiennent à l'augmentation des protéines fixatrices de la thyroxine, cette dernière augmentation étant probablement la conséquence des taux élevés d'œstrogène dans le sang. En définitive, il y a quelque 50 ans, Wagner-Jauregg⁹⁷ a remarqué que la thyroïde administrée pendant la grossesse à une femme goitreuse qui avait auparavant donné naissance à une série de quatre crétins, réduisit le volume du goitre et l'enfant naquit parfaitement viable avec une thyroïde normale.

En raison de la grande variabilité individuelle des réponses à l'extrait thyroïdien, il convient d'adapter la posologie à chaque cas. Par ailleurs, la dose efficace minimum est fonction de la quantité d'hormone thyroïdienne effectivement produite par la glande, si insuffisante soit-elle. Dans trois cas d'une série de 50, Greer & Astwood,³⁴ ont obtenu la disparition complète du goitre avec des doses de thyroïde USP (Pharmacopée des Etats-Unis) qui ne dépassaient pas 0,65 mg. Selon Means,⁹⁷ 100 mg de thyroïde desséchée, en se conformant aux normes de l'USP (concentration d'iode organique total à 0,22 %) représentent la dose de substitution moyenne pour traiter un myxœdème à la phase d'état; cette dose peut être admise comme répondant aux besoins normaux de l'organisme. La dose thérapeutique doit donc lui être un peu supérieure. Nous conseillons de débiter avec 50 mg par jour, et d'augmenter progressivement par paliers hebdomadaires jusqu'à un maximum de 300 mg par jour. Cette posologie convient tout à fait au goitre de gravité moyenne, comme le montrent les essais de Werner

et al.⁹⁹ qui ont montré qu'une dose quotidienne de 70-75 mg de triiodothyronine (équivalant à 120 mg de thyroïde), donnée pendant 8 jours, abaisse de 35% à 11% la fixation en 24 heures de ¹³¹I par la thyroïde.

Les goitres hyperplasiques diffus répondent plus facilement et plus totalement au traitement thyroïdien que les goitres nodulaires. Dans la série de 50 goitres traités par Greer & Astwood,³⁴ 87% des goitres diffus, 67% des goitres multinodulaires et 67% des goitres monodulaires ont diminué de volume par traitement thyroïdien. Les pourcentages de disparition complète du goitre, dans cette même série, étaient respectivement de 44%, 33% et 39%.

Les malades doivent être gardés en observation pendant le traitement. Il faut surveiller la fréquence du pouls, le volume de la thyroïde et, si possible, le métabolisme basal, le cholestérol sanguin et le PBI sérique. Le traitement devra être suspendu pendant 14 jours si apparaissent des signes d'intoxication (*thyrotoxicosis factitia*), et repris ensuite en diminuant la dose de 25-50 mg. On doit, en général, poursuivre le traitement jusqu'à diminution de volume du goitre. Chez les sujets à thyroïde normale qui immigrent dans une région à forte endémicité goitreuse, le goitre se développe en 3 ou 4 mois. Un traitement de même durée ou deux fois plus long est nécessaire pour faire diminuer le goitre. Dans 50% des cas environ, l'abandon du traitement thyroïdien entraîne une récédive qui se fait dans le même laps de temps environ. Dans les régions d'endémie par carence iodée, l'iode devrait être administré à doses thérapeutiques et de façon régulière jusqu'à ce que soient instituées des mesures de prophylaxie générale. Chez quelques malades cependant une rechute du goitre peut se produire en dépit du traitement iodé; il s'agit essentiellement de femmes en âge d'avoir des enfants et de sujets qui présentent une insuffisance thyroïdienne. Le goitre sporadique expose également à des rechutes très fréquentes, et le traitement thyroïdien devrait alors être continué pendant toute la vie. Il doit également être poursuivi dans l'hypothyroïdie, en tant que thérapeutique substitutive, en adaptant la posologie à chaque cas. L'installation d'une hypothyroïdie (phénomène de Farquharson²⁷) et d'une hyperthyroïdie chez les porteurs de goitre simple, après abandon du traitement thyroïdien, a été décrite dans la littérature, mais de telles complications sont très rares. Le phénomène de Farquharson est dû à une inhibition prolongée, mais non définitive, de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, inhibition consécutive à l'épuisement de l'hormone thyroïdienne exogène.³³ De même, l'hyperthyroïdie, qui suit la cessation du traitement iodé, est due au brusque retour d'une hypersécrétion d'hormone thyroïdienne; cette dernière entraîne une hyperactivité thyroïdienne, qui résulte d'un retard d'adaptation de la sécrétion de cette hormone.³³

Chez quelques malades, la prise de thyroïde est suivie de nausées et de vomissements. Dans ces cas, la thyroxine ou la triiodothyronine peuvent être substituées à la thyroïde desséchée. Selon Werner,¹⁰⁰ 0,12 g de thyroïde

USP ont à peu près la même efficacité que 300 μg de L-thyroxinate de sodium ou que 75 μg de L-triiodothyronine *per os*; dans le myxœdème, ces chiffres représentent la dose moyenne d'entretien, la dose d'attaque maximum étant, approximativement et par jour, de 500 μg de L-thyroxinate de sodium ou de 125 μg de L-triiodothyronine. Ces doses doivent suffire également à traiter le goitre. Zondek & Leszynsky¹⁰⁵ ont administré respectivement 960 et 920 μg de triiodothyronine à deux malades atteints de goitre multinodulaire et de myxœdème pendant 9 et 8 jours. Ce traitement a eu pour résultat la disparition du myxœdème, la diminution de volume du goitre et la disparition de tous les nodules à l'exception d'un seul.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du goitre est indiqué: *a*) quand existent des signes de compression; *b*) quand une thyrotoxicose se greffe sur un goitre nodulaire; *c*) en présence d'une transformation maligne du goitre; et *d*) pour des raisons esthétiques. Les signes de compression sont fonction des éléments atteints. A la suite de compression, larynx et trachée peuvent être déplacés, ce qui produit de la dyspnée, de la toux, une respiration striduleuse et rauque. Chez les enfants et les adolescents, la trachée étant relativement souple et étroite, un goitre colloïde de petites dimensions suffit parfois à donner des signes de compression. Il peut y avoir compression des vaisseaux sanguins — veines jugulaire interne et sous-clavière — qui, en cas de goitre rétrosternal à expansion latérale droite, peut intéresser la veine cave supérieure. En ce cas, il y a dilatation des veines sous-cutanées, cyanose et œdème de la face, du cou et des extrémités, ainsi qu'une sensation de congestion quand le malade incline la tête. La dysphagie accompagne la compression œsophagienne, mais cette éventualité est rare. Le goitre peut comprimer les nerfs de la région et donner une voix basse et rauque par atteinte du récurrent; un syndrome de Claude Bernard-Horner, par compression du sympathique cervical; et si le pneumogastrique est intéressé, ce qui est très rare, une bradycardie paroxystique et des syncopes. Les plexus nerveux cervical et brachial peuvent être comprimés, ce qui se traduit par des céphalées occipitales, une douleur à l'épaule droite, des paresthésies et de la faiblesse au niveau du bras droit, etc.

Dans les régions de goitre endémique, l'hyperthyroïdie (adénome toxique) greffée sur un goitre serait fréquente et constituerait environ 20% de toutes les hyperthyroïdies.⁵⁶ La chirurgie est, de l'avis général, le meilleur traitement de l'adénome toxique.

Les auteurs apprécient différemment le rôle de la carence iodée nutritionnelle dans le cancer de la thyroïde, mais s'accordent à conseiller le traitement chirurgical toutes les fois qu'il y a des raisons de soupçonner une dégénérescence maligne. L'opération permet, en général, de pallier toutes les complications du goitre. Malheureusement, elle est souvent responsable de nouvelles complications qui grèvent lourdement la santé,

la capacité de travail et la vie du malade. Ce sont notamment: *a*) une paralysie récurrentielle, transitoire dans 5% des cas environ et permanente dans 1,3%; ⁷⁹ *b*) une tétanie par hypoparathyroïdie, transitoire dans 0,94% des cas environ et permanente dans 0,5% des cas; ⁷⁸ *c*) une hypothyroïdie postopératoire (transitoire et permanente), dans 9% des cas environ.⁸⁸ Les récurrences sont très fréquentes, puisque l'exérèse de tels goitres représente approximativement 5,9% de toutes les thyroïdectomies.⁷⁸ Il est, par conséquent, toujours indispensable de tenter un traitement par extraits thyroïdiens avant d'entreprendre une thyroïdectomie. Chez un nombre considérable de malades, le goitre diminue à la suite du traitement, et l'intervention est alors inutile ou du moins beaucoup plus facile. L'iode ou la thyroïde sont particulièrement indiqués après une thyroïdectomie, car les facteurs qui furent à l'origine du goitre continuent d'agir, alors que l'intervention a supprimé en même temps que le parenchyme dégénéré et sans valeur fonctionnelle une portion considérable de tissu sain.

Autres méthodes de traitement

Si l'on considère qu'en 1867 encore, J. Saint-Lager (cité par Eggenberger ²⁶) dénombrait 43 conceptions étiologiques différentes du goitre endémique, il n'y a pas lieu de s'étonner que tant de traitements différents aient été jadis préconisés. Ils seront laissés de côté ici, à l'exception d'une brève mention des progrès les plus récents. Les rayons X⁸⁴ et la curi-thérapie ⁶ ont été appliqués au goitre endémique, mais sans résultats notables; ce mode de traitement ne s'accorde pas avec la conception selon laquelle le goitre compense un déficit en hormone thyroïdienne. L'administration d'hormone thyrotrope a été préconisée chez des malades choisis, porteurs de goitres colloïdes riches en iode,¹⁰⁴ et quelques bons résultats ont été obtenus.⁵⁹ Nous pensons cependant qu'un tel traitement ne se justifie pas dans le goitre endémique, car chez ces malades le taux sanguin de thyrostimuline est sans doute déjà élevé. En outre, l'action thérapeutique de l'hormone thyrotrope, si elle existe, se limite aux goitres riches en iode qui, de toute manière, subissent une involution spontanée.

Une diminution de volume des goitres sporadiques réfractaires au traitement iodé a été signalée après administration de sels de bismuth (Villaverde ⁹⁴). Il est difficile cependant de se faire une opinion, car l'auteur ne disposait pas d'un groupe témoin convenable.

Les méthodes actuelles de traitement médical et chirurgical du goitre représentent de grands progrès, mais elles sont d'application individuelle. Or, le goitre endémique affectant profondément la santé et le bien-être de nations entières, le traitement moderne devrait comporter une prophylaxie générale de cette maladie. L'importance de ce principe a été admirablement résumé par Marine ⁴⁹: « Le vieil adage selon lequel une once pour prévenir vaut une livre pour guérir est dépassé dans le goitre, où un milligramme pour prévenir vaut plus de mille milligrammes pour guérir. »

Prophylaxie du goitre endémique

Principe de la prévention

Il a déjà été dit qu'une prévention efficace, quelle que soit la maladie, suppose toujours une parfaite compréhension de son étiologie et de son épidémiologie. Il est maintenant admis que des aliments goitrogènes peuvent être responsables des goitres endémiques résistant à l'iode (Clements¹⁵) et qu'un apport excessif de sels de calcium peut être goitrogène (Taylor⁹²). Mais aucune de ces acquisitions n'a ébranlé le principe fondamental de la prophylaxie collective du goitre endémique, qui est d'accroître l'ingestion d'iode sans faire courir de risques, afin de compenser la carence d'apport, tout en annulant, dans la mesure du possible, les effets d'une éventuelle substance goitrogène.

Il va sans dire qu'une campagne prophylactique contre le goitre, entreprise à vaste échelle, doit être précédée d'une enquête étiologique et d'une évaluation de la carence iodée dans la région considérée. Il est des cas où, en présence d'un apport d'iode intrinsèquement satisfaisant, le goitre règne pour d'autres raisons: par exemple, une dureté excessive de l'eau de boisson, auquel cas il est possible de diminuer la fréquence du goitre en épurant l'eau, sans accroître l'apport d'iode. Bien entendu, cette opération entraîne des frais qui sont un élément important à considérer.

Modes d'apport d'iode supplémentaire

Il est généralement admis que l'iodation du sel est le moyen le plus satisfaisant d'assurer un apport d'iode supplémentaire. D'autres méthodes ont été essayées, de temps à autre, telles l'iodation de l'eau distribuée, du pain, et l'administration périodique de comprimés et de bonbons iodurés afin de protéger les éléments exposés de la population. Aux Pays-Bas, l'iodation de l'eau distribuée a été faite massivement, avant et pendant la Seconde Guerre mondiale, mais ce procédé est actuellement abandonné: il n'est pas économique, car une faible fraction seulement de l'eau distribuée — environ 1% selon Olesen⁶⁵ — est utilisée comme boisson et sert à la cuisine. En outre, il ne peut s'appliquer aux régions où l'eau n'est pas fournie par un service municipal. Dans les pays où le pain est un aliment de base, l'iodation du pain semble être une méthode satisfaisante. Introduite aux Pays-Bas comme mesure de temps de guerre, cette méthode s'est révélée à la fois économique et facilement réalisable (E. H. Hispley, rapport non publié, 1952). Mais la consommation de pain varie beaucoup selon les individus, le groupe d'âge et la classe sociale. Il a été fait un usage considérable des comprimés et des bonbons médicamenteux dans la prophylaxie du goitre; cette méthode a l'avantage de permettre d'évaluer la quantité d'iode administrée et s'appuie sur une base logique puisque l'iode peut être emmagasiné dans la thyroïde. C'est une mesure de circonstance qui est précieuse aux

périodes de besoins accrus que sont, entre autres, la puberté, la grossesse et l'allaitement. Néanmoins, ces comprimés étant administrés de façon discontinue et renfermant des doses d'iode qui excèdent les besoins quotidiens, il existe un risque, sans doute faible, de voir se développer un iod-Basedow dont De Quervain ²¹ a rapporté un exemple chez une enfant de 9 ans. Par ailleurs, l'utilité de ces comprimés, s'ils étaient administrés en permanence à la plus grande partie de la population, serait fonction de l'efficacité du système de distribution et de la coopération générale qui sont l'une et l'autre difficiles à assurer en toutes circonstances. Le sel iodé ne présente aucun de ces inconvénients. Qu'il s'agisse de collectivités rurales ou urbaines, quelles que soient les habitudes alimentaires, ce procédé est dépourvu de risques et efficace; il est également le moyen le plus économique d'assurer un apport d'iode continu.

Le taux d'iodation du sel

Avant de fixer le degré d'iodation du sel dans une région donnée, il doit être tenu compte des facteurs suivants: les besoins normaux en iode, l'importance de la carence iodée du milieu, l'existence éventuelle de facteurs goitrogènes et la consommation de sel par jour et par personne. Nous avons déjà dit que les besoins en iode sont imparfaitement connus. La manière actuelle de les exprimer en fonction du poids corporel et de l'âge laisse beaucoup à désirer. On conviendra aisément que, d'une manière idéale, les besoins d'un aliment donné devraient être exprimés par rapport aux fonctions de l'organisme qui sont sous la dépendance spécifique de l'aliment considéré. Dans le cas de l'iode, le phénomène physiologique qu'il conviendrait d'étudier serait la production de chaleur par l'organisme. Il est intéressant de noter que, dès 1929, Orr & Leitch ⁶⁷ avaient estimé que les besoins d'iode variaient de 20 à 40 μg par 1000 calories. En fait, comme il a été dit par ailleurs, l'évaluation des besoins varie beaucoup d'un auteur à l'autre. Il est donc fort peu surprenant que les taux d'iodation du sel adoptés ou conseillés en différents pays divergent fortement, comme le montre le tableau ci-dessous.

| <i>Pays</i> | <i>Teneur prescrite du sel en composés iodés</i> | |
|---------------------------|--|------------------|
| Etats-Unis d'Amérique | 1 : 10 000 | sous forme de KI |
| Canada | 1 : 10 000 | KI ou NaI |
| Nouvelle-Zélande | 1 : 20 000 | KI ou NaI |
| Argentine | 1 : 30 000 | KI |
| Mexique | 1 : 66 000 | KI |
| Angleterre-Pays de Galles | | |
| (sel total) | 1 : 100 000 | KI |
| (sel de table) | 1 : 40 000 | KI |
| Suisse | 1 : 100 000 | KI ou NaI |
| Pays-Bas | 1 : 100 000 | KI |
| Italie | 1 : 100 000 | KI |
| Yougoslavie | 1 : 100 000 | KI |
| Pologne | 1 : 200 000 | KI |

Ce tableau montre que les taux adoptés aux Etats-Unis sont 10 à 20 fois supérieurs à ceux adoptés par quelques pays d'Europe. En choisissant des taux très élevés, les autorités américaines semblent s'être guidées sur leur expérience propre qui repose sur les travaux originaux de Marine et Kimball, tandis qu'en Europe les connaissances acquises sur les besoins en iode semblent avoir inspiré la ligne adoptée. A lire les rapports publiés, ces taux d'iodation, qu'ils soient élevés ou faibles, auraient permis de vaincre l'endémie. Mais ces rapports ne permettent pas d'évaluer l'efficacité relative de chacun de ces taux.

Au terme d'un examen attentif des connaissances actuelles, le Groupe OMS d'étude du Goitre endémique,⁶⁶ qui s'est réuni à Londres en 1952, a recommandé — compte tenu du fait que la consommation quotidienne de sel, sec et pur, est d'environ 10 g —, d'ioder le sel au moyen d'iodure de potassium à raison de 1: 100 000. Ce groupe d'étude a également décidé que, là où la consommation quotidienne de sel serait notablement différente du chiffre de 10 g indiqué ci-dessus, la concentration du composé iodé à ajouter devrait être modifiée en conséquence. Ainsi, toute personne doit recevoir 76 μg d'iode par jour apportés par le sel uniquement. La Troisième Conférence sur les Problèmes de la Nutrition en Amérique latine,²⁸ qui s'est tenue au Venezuela en 1953, a recommandé une dose quotidienne d'iode de l'ordre de 400 μg et a conclu, en définitive, que les taux d'iodation devraient être de 1: 10 000 au maximum et de 1: 20 000 au minimum. En outre, la Conférence a recommandé d'adopter le taux de 1: 10 000, lorsque des facteurs goitrogènes revêtaient une importance particulière.

Il serait imprudent de recommander un taux uniforme d'iodation du sel. Le taux adopté en chaque région doit dépendre, en dernière analyse, d'une appréciation exacte des différents facteurs cités plus haut. D'une manière générale, les auteurs se rangent volontiers aux conclusions du Groupe OMS d'étude du Goitre endémique,⁶⁶ car toutes les données dont nous disposons montrent que les besoins d'iode chez l'homme sont sans doute inférieurs à 100 μg par jour. Dans la conférence qu'il a faite en 1954 au James D. Bruce Memorial, Marine,⁵² le promoteur de la prophylaxie iodée, faisait la réflexion suivante: « En raison des risques sévères d'iod-Basedow dans les régions d'endémie goitreuse qui offrent des pourcentages élevés de goitres adénomateux à un stade avancé, un apport d'iode à 1: 100 000, dose prudente qui est utilisée en Suisse, est préférable à des concentrations plus élevées ». Nous voudrions cependant souligner l'opportunité de corriger ces chiffres en fonction des facteurs locaux. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pensons même qu'il est souhaitable d'utiliser des taux d'iodation différents selon les pays, voire à l'intérieur d'un même pays, afin de déterminer leurs aptitudes respectives à éliminer le goitre.

Toutes les fois qu'est entreprise une prophylaxie générale du goitre, il est bon de prendre dès le début les dispositions nécessaires pour juger de son

efficacité. Dans ce but, on organisera des campagnes de dépistage complétées, si possible, par l'étude du métabolisme iodé, au moyen notamment de l'iode radioactif. La confrontation des résultats de pays utilisant des taux d'iodation différents contribuera à la détermination du taux rationnel d'iodation, tout en jetant quelque lueur sur le problème des besoins en iode.

Composé iodé utilisé dans l'iodation du sel

La pureté du sel est un facteur de grande importance dans le choix du taux d'iodation. Dans des régions étendues du globe où sévit le goitre endémique, le sel communément destiné à la consommation domestique n'est pas raffiné, et son degré d'humidité est relativement élevé. Il est d'ordinaire obtenu par évaporation au soleil de l'eau de mer ou extrait de mines de sel. Jusqu'à une date très récente, il était enrichi par de l'iodure de sodium ou, plus souvent, de potassium qui est moins hygroscopique. On sait maintenant que les impuretés et l'humidité des sels non raffinés favorisent la précipitation des iodures avec perte consécutive d'iode. Quand on utilise des iodures pour enrichir les sels non raffinés, on doit donc tenir compte de l'iode qui sera perdu pendant le magasinage afin de modifier en conséquence le taux d'iodation. L'iodate de potassium est le composé de choix pour ioder de tels sels, car il est beaucoup plus stable que l'iodure⁴¹ et sa marge de sécurité⁶¹ est plus grande (voir également page 422). L'iode qu'il contient peut servir à la synthèse de l'hormone thyroïdienne⁶² et il s'est avéré efficace dans la prophylaxie du goitre.⁸⁷

Il est important de se souvenir que l'iodate et l'iodure de potassium contiennent respectivement 59,3 % et 76,45 % d'iode; ainsi, un sel qui contient 1: 100 000 d'iodure de potassium a la même teneur en iode qu'un sel qui contient 1: 78 000 d'iodate de potassium. Le tableau II réalisé par le Dr J. M. Bengoa donne les proportions d'iode que l'on doit ajouter au sel, en fonction de la consommation moyenne de sel.

Les indications d'une prophylaxie générale

La prévention du goitre endémique peut être mise en question et l'on peut se demander si cette affection retentit à ce point sur la santé publique qu'elle justifie les efforts et les dépenses qu'implique son élimination. On trouvera ailleurs « une revue détaillée des problèmes sanitaires que pose le goitre endémique, lesquels sortent du cadre de cet article. Néanmoins, nous pouvons dire ici qu'à notre avis toute hypertrophie thyroïdienne décelable à l'examen clinique, si anodine et « silencieuse » soit-elle, et même si elle survient chez une adolescente, est un signe pathologique. Elle signifie que la thyroïde est incapable de produire, en maintenant son volume normal, la quantité nécessaire d'hormone thyroïdienne et que, par un mécanisme

⁴¹ Voir le chapitre de cette monographie intitulé « Le goitre endémique et ses conséquences en santé publique ».

TABLEAU II. DIFFÉRENTS MOYENS D'ENRICHIR LE SEL EN IODE *

| Quantité d'iode à administrer | Consommation de sel par personne | Proportion d'iode à ajouter | Iodate de potassium (mg/kg de sel) | Iodure de potassium (mg/kg de sel) | Iode (%) |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| 100 µg | 5 g | 1 : 50 000 | 33,7 | 22,14 | 0,002 |
| | 10 g | 1 : 100 000 | 16,85 | 13,07 | 0,001 |
| | 15 g | 1 : 150 000 | 11,23 | 8,71 | 0,00066 |
| 200 µg | 5 g | 1 : 25 000 | 67,40 | 52,28 | 0,004 |
| | 10 g | 1 : 50 000 | 33,7 | 26,14 | 0,002 |
| | 15 g | 1 : 75 000 | 22,47 | 17,43 | 0,00133 |
| 300 µg | 5 g | 1 : 16 000 | 101,1 | 78,42 | 0,006 |
| | 10 g | 1 : 33 300 | 50,55 | 39,21 | 0,003 |
| | 15 g | 1 : 50 000 | 33,7 | 26,14 | 0,002 |
| 400 µg | 5 g | 1 : 12 500 | 134,80 | 104,56 | 0,008 |
| | 10 g | 1 : 25 000 | 67,40 | 52,28 | 0,004 |
| | 15 g | 1 : 37 500 | 44,92 | 34,85 | 0,00266 |

Poids moléculaire de IO_3K = 214
 Poids atomique de I = 127
 Facteur de conversion = $\frac{214}{127} = 1,685$
 1,685 mg de KIO_3 contiennent 1 mg de I

Poids moléculaire de KI = 166
 Poids atomique de I = 127
 Facteur de conversion = $\frac{166}{127} = 1,307$
 1,307 mg de KI contiennent 1 mg d'I

* Reproduit grâce à l'aimable autorisation du Dr J. M. Bengoa.

compensateur immédiat, elle s'hypertrophie et s'hyperplasia. Ce mécanisme compensateur n'est pas cependant absolument efficace.^{70. 72} Certains de ces enfants présentent un certain retard intellectuel par rapport aux enfants à thyroïde normale. C'est pourquoi la prophylaxie du goitre « physiologique » ou « juvénile » s'avère indispensable car, pour citer Marine:⁵² « La prévention du goitre simple signifie beaucoup plus que le maintien de la configuration normale du cou ».

La décision d'entreprendre une campagne de lutte massive contre le goitre ne rencontre ordinairement aucune difficulté dans les régions de haute endémie dans lesquelles une importante partie de la population est atteinte et où les goitres eux-mêmes, volumineux et nodulaires, donnent des déformations importantes du cou. Si l'on peut mettre en évidence la responsabilité du goitre dans la forte augmentation de la fréquence de l'hyper- ou de l'hypothyroïdie au sein de la collectivité, une prophylaxie massive s'impose alors de toute urgence. La décision est cependant difficile à prendre quand l'endémie est faible et quand le goitre est presque l'apanage de l'adolescence. Les goitres de l'adolescence sont considérés par beaucoup comme « physiologiques », et la question se pose: Où faire passer la ligne

de démarcation ? Dans son enquête sur la fréquence globale du goitre chez les écoliers d'Angleterre et du Pays de Galles, Stocks⁹¹ a découvert un chiffre « résiduaire » d'hypertrophie thyroïdienne qui était de 1% chez les garçons et de 4% chez les filles, à l'âge de 12 ans; il a considéré ces pourcentages comme dans les limites de la normale. Vingt ans plus tard, Murray et ses collègues⁶³ ont trouvé que ce pourcentage était de 6% chez les écoliers anglais âgés de 11 à 15 ans. Il n'empêche que l'apparition d'un goitre dans l'adolescence n'est pas un phénomène normal, car ce type de goitre disparaît aussitôt que la prophylaxie par l'iode est instituée. A titre d'essai, nous proposons de recourir à une prophylaxie générale, lorsque 10% au moins des enfants entre 7 et 15 ans présentent une hypertrophie thyroïdienne constatable. Cette proposition s'appuie d'ailleurs sur les récentes études du métabolisme de l'iode dans la thyroïde privée d'iode. Querido et al.⁷⁴ ont montré que la fixation en 24 heures de ¹³¹I par la thyroïde peut être très augmentée (au-delà de 70%) et l'excrétion d'iode dans les urines très réduite (moins de 25 µg/24 heures), même si la palpation ne décèle aucune hypertrophie thyroïdienne. Pareillement, au cours d'une étude portant sur 53 Indiens de l'Alto Ventuari, bien nourris et en bonne santé, dans le territoire d'Amazonas au Venezuela, Roche⁸³ a trouvé une fixation moyenne de ¹³¹I par 24 heures à 70,8%, alors que les thyroïdes étaient normales à la palpation. L'augmentation de la fixation de ¹³¹I par la thyroïde chez des sujets par ailleurs en bonne santé, surtout quand elle s'accompagne d'une diminution de l'excrétion urinaire de l'iode, justifie l'hypothèse que la carence iodée peut exister et même persister dans une région alors que l'ensemble de la population est indemne de goitre. Si l'on tient compte qu'à toute hypertrophie thyroïdienne visible correspondent au moins deux cas d'hypertrophie qui passent cliniquement inaperçus, le critère que nous avons proposé pour décider d'une prophylaxie générale paraîtra sans doute pécher par excès de prudence.

Complications

On mentionnera pour mémoire l'iodisme et l'iod-Basedow, complications de la prophylaxie à ses débuts, qui comportait alors des posologies élevées. La prophylaxie du goitre ne s'accompagne plus actuellement d'aucun incident. L'expérience de la Suisse est là pour le prouver.⁶⁴ Les remarques que nous avons faites sur l'installation de l'iodisme et de l'iod-Basedow au cours du traitement du goitre sont également valables pour sa prophylaxie.

Travaux récents sur la prophylaxie du goitre

Les travaux récents sur le traitement et la prophylaxie du goitre endémique sont si nombreux que la plupart d'entre eux ne peuvent être men-

tionnés dans ce chapitre. Les deux études rapportées ci-dessous attesteront l'abondance des connaissances qui s'amassent dans le monde.

Suisse

Une œuvre impressionnante en matière de prévention du goitre endémique a été accomplie en Suisse, sous le contrôle de la Commission suisse du goitre. Dès juillet 1922, le Service fédéral de l'Hygiène publique avait préconisé l'introduction du sel iodé dans tous les cantons. Sur proposition de la Commission suisse du Goitre faite en 1923, furent utilisés à la fois sel non iodé et sel iodé, ce dernier renfermant 5 mg d'iodure de potassium par kg.²⁵ La consommation de sel iodé s'éleva progressivement: en 1954, elle atteignait 90% de la consommation totale de sel.¹⁰² Plusieurs cantons utilisent uniquement le sel iodé, qui est rendu obligatoire dans certains d'entre eux. En 1951, la Commission suisse du Goitre a accepté de porter le taux d'iodation à 10 mg d'iodure de potassium par kilo de sel, mais jusqu'à présent un seul canton s'est rangé à cette suggestion.¹⁰²

Les résultats de cette mesure de prévention ont été excellents, et le nombre global des goitres a considérablement diminué dans tous les groupes d'âge.

Nouveau-nés. Le poids de la thyroïde à la naissance constitue le meilleur critère de l'efficacité de la prophylaxie. Selon Wegelin,⁹⁸ la thyroïde normale du nouveau-né pèse de 1 à 3 g. Pradervand,⁷¹ à l'Institut de pathologie et d'anatomie de Berne, a établi sur une période de trente ans le poids moyen de la thyroïde du nouveau-né. Il a conclu de ses résultats (tableau III) que l'introduction d'une prophylaxie par un sel iodé renfermant 5 mg d'iodure de potassium par kg a considérablement réduit la fréquence globale des goitres, mais ne les a pas complètement éliminés.

TABLEAU III. PROPHYLAXIE DU GOITRE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ, BERNE, SUISSE *

| | Période d'observation | Poids moyen de la thyroïde (g) | Poids relatif de la thyroïde (g/kg de poids corporel) |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| Sans prophylaxie | 1909-1914 | 9,99 | 2,43 |
| | 1915-1919 | 8,54 | 3,00 |
| | 1920-1924 | 8,89 | 3,12 |
| Avec prophylaxie partielle | 1925-1929 | 6,99 | 2,31 |
| | 1930-1934 | 6,19 | 1,98 |
| Avec prophylaxie générale | 1936-1938 | 3,74 | 1,28 |

* D'après Pradervand.⁷¹

Ecoliers. Les résultats concernant les enfants d'âge scolaire, obtenus à Lausanne de 1923 à 1937, ont été rassemblés par Messerli et publiés par Wespi¹⁰¹ (tableau IV). On verra que le pourcentage des enfants à thyroïde normale s'est élevé de 42,3% à 99,3% et que, depuis 1930, aucun enfant n'a présenté de goitre visible. Un taux d'iodation de 5 mg d'iodure de potassium par kg de sel s'est ainsi révélé de nature à faire face aux besoins de tous les enfants et la prophylaxie a été entièrement couronnée de succès.

Adultes. Dans le canton de Vaud, l'action de la prophylaxie par l'iode sur le poids moyen des goitres nodulaires de l'homme et de la femme, appartenant à des groupes d'âge différents, est démontrée à l'aide des deux graphiques empruntés à l'article de Nicod.⁶⁴ Ils mettent en évidence une diminution très rapide et notable du poids moyen de la thyroïde dans les deux sexes, cette diminution étant peut-être un peu plus marquée chez l'homme. On notera par ailleurs qu'en 1936 aucun nodule n'a été décelé dans les deux sexes avant l'âge de 25 ans, alors qu'avant 1924 on découvrait des goitres nodulaires chez les sujets très jeunes. En 1946, aucun goitre nodulaire ne fut découvert chez les hommes âgés de moins de 35 ans; deux cas seulement furent notés chez des femmes âgées de moins de 40 ans.

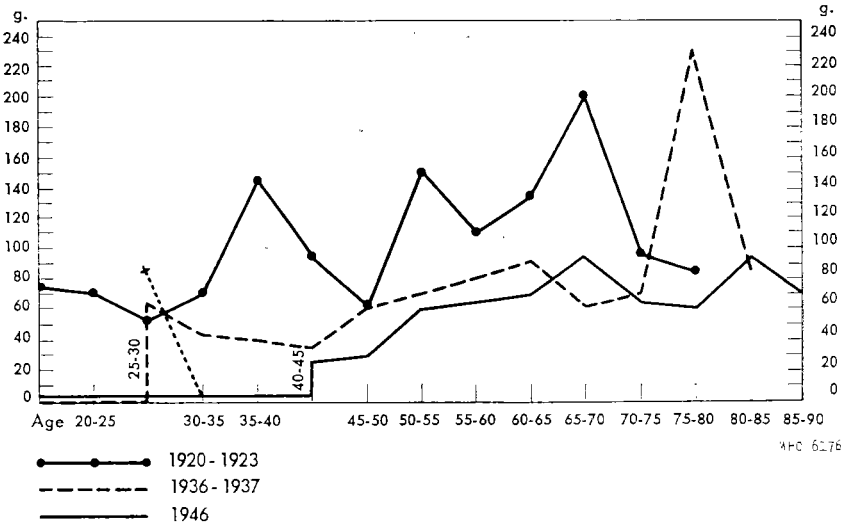
TABLEAU IV. VOLUME DE LA THYROÏDE CHEZ LES ÉCOLIERS DE LAUSANNE, SUISSE. DE 1923 À 1937 *

| Année de l'observation | Nombre de sujets examinés | Thyroïdes normales % | Hypertrophies thyroïdiennes palpables % | Elargissement du cou avec goitre % |
|------------------------|---------------------------|----------------------|---|------------------------------------|
| 1923 | 383 | 42,3 | 51,5 | 6,2 |
| 1924 | 375 | 45,6 | 48,0 | 6,4 |
| 1925 | 310 | 45,2 | 49,0 | 5,8 |
| 1926 | 323 | 45,2 | 50,6 | 4,2 |
| 1927 | 317 | 44,2 | 49,9 | 5,9 |
| 1928 | 322 | 56,5 | 38,2 | 5,3 |
| 1929 | 508 | 81,9 | 16,7 | 1,4 |
| 1930 | 435 | 88,7 | 11,3 | 0 |
| 1931 | 270 | 90,0 | 10,0 | 0 |
| 1932 | 270 | 94,4 | 5,6 | 0 |
| 1933 | 251 | 96,0 | 4,0 | 0 |
| 1934 | 221 | 97,3 | 2,7 | 0 |
| 1935 | 237 | 98,7 | 1,3 | 0 |
| 1936 | 212 | 96,7 | 3,3 | 0 |
| 1937 | 285 | 99,3 | 0,7 | 0 |

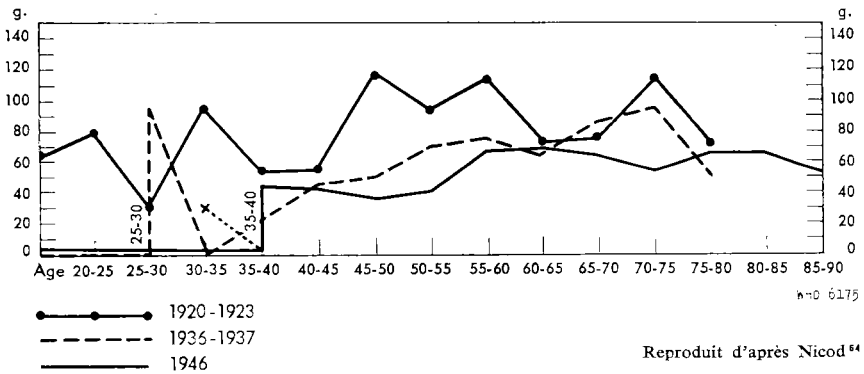
* D'après Wespi,¹⁰¹ et à partir de données rassemblées par F. M. Messerli.

POIDS MOYEN DES THYROÏDES NODULAIRES CHEZ LES ADULTES DU CANTON DE VAUD (SUISSE) APPARTENANT À DIFFÉRENTS GROUPES D'ÂGE, AVANT ET APRÈS L'INTRODUCTION DU SEL IODÉ

Hommes



Femmes



Amérique centrale

Cette étude a été retenue car elle fournit d'excellentes données sur l'efficacité comparée des iodates et des iodures de potassium dans le traitement et la prévention du goitre endémique. En 1951-52, Scrimshaw et al.⁸⁷ de l'Institut de Nutrition de l'Amérique centrale et du Panama a entrepris une enquête très bien conduite au Salvador et au Guatemala. Des enfants de 5 à 14 ans appartenant à deux écoles rurales du Salvador

et à une école du Guatemala ont été examinés par deux enquêteurs, opérant indépendamment l'un de l'autre: 811 enfants du Salvador et 197 du Guatemala. Les pourcentages de goitres observés étaient respectivement de 34% et de 57%. Les enfants furent répartis en trois groupes pratiquement égaux. Un groupe reçut des comprimés placebos contenant du dextrose, et les deux autres groupes des comprimés d'aspect identique à respectivement 6,5 mg d'iodure de potassium et 8,5 mg d'iodate de potassium de manière à administrer 5 mg d'iode à l'un et l'autre groupe. Cette dose d'iode correspond à une consommation quotidienne de sel ioduré au taux de 1: 10 000. Tous les comprimés étaient distribués une fois par semaine. Au cours des trois périodes de traitement de 15 et 20 semaines au Salvador et de 25 semaines au Guatemala, il n'a été observé aucune modification notable du nombre de goitres chez les enfants qui recevaient des placebos. En revanche, avec l'administration de l'iodure de potassium, le taux de goitres fut réduit de 40%, 33% et 60%, alors qu'il l'était de 44%, 44% et 69% avec l'iodate de potassium pendant les trois périodes de traitement.

Quatre semaines après la fin des essais, les chiffres de l'iode protidique des enfants qui avaient reçu des placebos, de l'iodate de potassium et de l'iodure de potassium étaient respectivement de $2,68 \mu\text{g} + 1,20$; $5,1 \mu\text{g} \pm 1,19$ et $4,97 \mu\text{g} \pm 1,04$. Après une interruption du traitement pendant 16 semaines, la fréquence globale des goitres dans le groupe guatémaltèque revint au point de départ. Les enfants avec/sans goitre ne présentaient aucune différence dans les chiffres d'iode protidique.

Les auteurs ont conclu que, à quantité égale d'iode, l'iodate et l'iodure de potassium avaient pratiquement la même efficacité envers le goitre endémique. En raison de sa plus grande stabilité, les auteurs conseillent d'utiliser de préférence l'iodate de potassium, surtout dans les régions tropicales et humides.

Conclusion

Par rapport aux premiers temps de la lutte contre le goitre endémique, les progrès réalisés sur le plan individuel et collectif ont grandement bénéficié de notre meilleure compréhension de la physiologie thyroïdienne. Plutôt qu'une entité morbide statique, le goitre endémique est actuellement interprété comme une réaction de compensation qui répond à divers facteurs et tend à maintenir l'homœostasie. Par ailleurs, l'iode est considéré comme un aliment minéral indispensable plutôt que comme un produit pharmaceutique utile au traitement du goitre.

Des mesures de lutte contre le goitre, efficaces et de réalisation facile, étaient connues bien avant que leur mécanisme d'action ait été élucidé. La situation est aujourd'hui complètement inversée: les progrès dans la compréhension de l'étiologie et la pathogénèse du goitre ont de loin dépassé ceux accomplis dans les moyens de le combattre.

L'aphorisme souvent cité de Marine mérite d'être rappelé: « Le goitre simple est, de toutes les maladies connues, la plus simple à prévenir... Il pourra être rayé de la liste des maladies humaines dès que la société aura consenti les efforts nécessaires. »

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Albert, E. (1890) *Lehrbuch der Chirurgie und Operationslehre*, 4^e éd., Wien & Leipzig, vol. 1, p. 435
2. Angerer, O. (1896) *Münch. med. Wschr.*, **43**, 69
3. Bartels, E. C. & Higgins, G. K. (1955) *Lahey Clin. Bull.*, **9**, 48
4. Baumann, E. (1896) *Z. physiol. Chem.*, **21**, 319
5. Bell, G. O. (1952) *Trans. Amer. Goiter Ass.*, p. 28
6. Bertiglia, B. (1949) *Minerva med. (Torino)*, **40**, 84
7. Bircher, E. (1922) *Schweiz. med. Wschr.*, **52**, 713
8. Boussingault, J. B. (1833) *Ann. Chim. Phys.*, **54**, 163
9. British Medical Association, Committee on Nutrition (1950) *Report of the Committee on Nutrition of the British Medical Association*, London
10. Bruns, P. (1894) *Beitr. klin. Chir.*, **12**, 847
11. Bruns, P. (1895) *Beitr. klin. Chir.*, **13**, 303
12. Bruns, P. (1896) *Beitr. klin. Chir.*, **14**, 521
13. Brush, B. E. and Altland, J. K. (1952) *J. clin. Endocr.*, **12**, 1380
14. Buchanan, J. A. (1928) *Ann. med. Hist.*, **10**, 202
15. Clements, F. W. (1955) *Med. J. Aust.*, **2**, 369
16. Coindet, J. F. (1820) *Bibl. universelle Sci. Arts (Genève)*, **14**, 190
17. Coindet, J. F. (1821) *Bibl. universelle Sci. Arts (Genève)*, **16**, 140
18. Coindet, J. F. (1821) *Bibl. universelle Sci. Arts (Genève)*, **16**, 320
19. Colcock, B. P. (1955) *J. Mich. med. Soc.*, **51**, No. 1, p. 76
20. Courtois, M. B. (1813) *Ann. Chim. (Paris)*, **88**, 304
21. De Quervain, F. (1922) *Schweiz. med. Wschr.*, **52**, 857
22. Dowling, T. J., et al. (1956) *J. clin. Endocr.*, **16**, 1491
23. Edmunds, H. T. (1955) *Brit. med. J.*, **1**, 354
24. Eggenberger, H. (1924) Dans: Hunziger, H., *Die Prophylaxe der grossen Schilddrüse*, Bern & Leipzig, p. 284
25. Eggenberger, H. (1928) Dans: Hirsch, M., *Handbuch der inneren Sekretion*, Leipzig, vol. 3, p. 809
26. Eggenberger, H. (1928) Dans: Hirsch, M., *Handbuch der inneren Sekretion*, Leipzig, vol. 3, p. 836
27. Farquharson, R. F. & Squires, A. H. (1914) *Trans. Ass. Amer. Phys.*, **56**, 87
28. Food and Agriculture Organization of the United Nations (1954) *Report of the Third Conference on Nutrition Problems in Latin America, Caracas, Venezuela, 19-28 October 1953*, Rome (FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 8)
29. Foote, M. N. (1954) *J. clin. Endocr.*, **14**, 1385
30. Freed, I. (1954) *Lancet*, **1**, 572
31. Great Britain, Medical Research Council, Goitre Subcommittee (1944) *Lancet*, **1**, 107
32. Greenwald, I. (1955) *Amer. J. clin. Nutr.*, **3**, 215
33. Greer, M. A. (1951) *New Engl. J. Med.*, **244**, 385
34. Greer, M. A. & Astwood, E. B. (1953) *J. clin. Endocr.*, **13**, 1312
35. Greer, M. A., Ettlenger, M. G. & Astwood, E. B. (1949) *J. clin. Endocr.*, **9**, 1069
36. Hume, E. H. (1948) *Merck Rep.*, **57**, 19

37. Hunziger, H. (1915) *Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung*, Bern
38. Hurxthal, L. M. (1945) *Lahey Clin. Bull.*, **4**, 73
39. Hutchinson, C. A. (1823) *Med.-chir. Trans.*, **11**, 235
40. James, D. W. (1955) *Lancet*, **1**, 1068
41. Kelly, F. C. (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, **9**, 217
42. Kimball, P. O. (1937) *J. Amer. Med. Ass.*, **108**, 860
43. Kocher, T. (1883) *Arch. klin. Chir.*, **29**, 254
44. Kocher, T. (1910) *Arch. klin. Chir.*, **92**, 1166
45. Lahey, F. H. (1941) *Ann. Surg.*, **113**, 730
46. Lechelle, P. & Troisier, F. (1950) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, **66**, 960
47. Man, E. B. et al. (1950) *J. clin. Invest.*, **30**, 137
48. Marine, D. (1914) *J. exp. Med.*, **19**, 70
49. Marine, D. (1923) *Publ. Hlth (Mich.)*, **11**, 23
50. Marine, D. (1927) *Medicine (Baltimore)*, **6**, 127
51. Marine, D. (1928) *Certain features of the morphologic pathology of endemic goiter*. Dans: *Comptes rendus de la Conférence internationale du goitre, Berne, 24-26 août 1927*, Berne, p. 68
52. Marine, D. (1954) *Ann. intern. Med.*, **41**, 875
53. Marine, D. & Kimball, O. P. (1920) *Arch. intern. Med.*, **25**, 661
54. Marine, D. & Kimball, O. P. (1921) *J. Amer. med. Ass.*, **77**, 1068
55. Marine, D. & Kimball, O. P. (1922) *Amer. J. med. Sci.*, **163**, 634
56. Matovinović, J., Kovačić, N. & Prosenjak, M. (1956) *Acta chir. yugoslav.*, **3**, No. 4, p. 105
57. Means, J. H. (1948) *The thyroid and its diseases*, 2nd ed., Philadelphia, Lippincott, p. 66
58. Morgans, M. E. & Trotter, W. R. (1953) *Lancet*, **2**, 1335
59. Mortara, M. (1935) *Minerva med. (Torino)*, **2**, 287
60. Murray, G. R. (1891) *Brit. med. J.*, **2**, 796
61. Murray, M. M. (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, **9**, 211
62. Murray, M. M. & Pochin, E. (1951) *J. Physiol. (Lond.)*, **114**, 6
63. Murray, M. M. et al. (1948) *Thyroid enlargement and other changes related to the mineral content of drinking water (with a note on goitre prophylaxis)*, London (Medical Research Council, Memorandum No. 18)
64. Nicod, J. L. (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, **9**, 259
65. Olesen, R. (1927) *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, **42**, 1355
66. Organisation mondiale de la Santé, Study Group on Endemic Goitre (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, **9**, 293
67. Orr, J. O. & Leitch, I. (1929) *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.)*, No. 123, p. 1
68. Paris, J., et al. (1960) *J. clin. Endocr.*, **20**, 57
69. Pochin, E. E. (1952) *Clin. Sci.*, **11**, 441
70. Podach, E. F. (1951) *Schweiz. med. Wschr.*, **81**, 19
71. Pradervand, L. (1940) *Endokrinologie*, **23**, 1
72. Prebeg, Z. et al. (1955) *Higijena*, **7**, 307
73. Prout, W. (1834) *Chemistry, meteorology and the function of digestion*, London, p. 113
74. Querido, A., Schut, K. & Terpstra, J. (1957) *Hormone synthesis in the iodine-deficient thyroid gland*. Dans: Wolstenholme, G. E. & Millar, E. C. P., ed., *Regulation and mode of action of thyroid hormones (Ciba Foundation colloquia in endocrinology, vol. 10)*, London, Churchill, p. 124
75. Raben, M. S. J. (1949) *Endocrinology*, **45**, 296
76. Raben, M. S. J. (1953) *J. clin. Endocr.*, **13**, 469
77. Rawson, R. W. et al. (1945) *J. clin. Invest.*, **24**, 869
78. Reinhold, G. (1894) *Münch. med. Wschr.*, **41**, 613
79. Richard, M. (1951) *Schweiz. med. Wschr.*, **81**, 4
80. Richter, P. (1907) *Arch. klin. Chir.*, **82**, 951

81. Rienhoff, W. F. (1940) *Arch. Surg. (Chicago)*, **41**, 481
 82. Rilliet, M. (1858-59) *Mém. Acad. Méd. (Paris)*, **24**, 23
 83. Roche, M. (1959) *J. clin. Endocr.*, **19**, 1440
 84. Saitmacher, H. (1953) *Strahlentherapie*, **90**, 527
 85. Schelenz, H. (1910) *Arch. Gesch. Med.*, **4**, 45
 86. Schroeter, J. (1949) *Ciba Z.*, **10**, 4358
 87. Scrimshaw, N. S. et al. (1953) *Lancet*, **2**, 166
 88. Sloan L. W. & Frantz, V. K. (1955) *Sporadic non-toxic goiter*. Dans: Werner, S. D., ed., *The thyroid*, New York, p. 353
 89. Stacpoole, H. H. (1938) Dans: *Transactions of the Third International Goiter Conference and the American Association for the Study of Goiter*, Washington, p. 76
 90. Stanbury, J. B. et al. (1954) *Endemic goiter. The adaptation of man to thyroid deficiency*, Cambridge, Mass., p. 66
 91. Stocks, P. (1928) *Quart. J. Med.*, **21**, 223
 92. Taylor, S. (1954) *J. clin. Endocr.*, **14**, 1412
 93. Vanderlaan, W. P. (1955) *The thyroid*. Dans: *Brookhaven Symposia in Biology No. 7*, New York, p. 30
 94. Villaverde, M. (1949) *J. clin. Endocr.*, **9**, 462
 95. Vogel, A. (1921) *Arch. klin. Chir.*, **115**, 5
 96. Wagner-Jauregg, J. (1938) *Der öffentliche Gesundheitsdienst, Mitteilungen des Ministeriums für innere und kulturelle Angelegenheiten. Gesundheitswesen, Sonderbeilage*, p. 1
 97. Wagner-Jauregg, J. (1938) *Schweiz. med. Wschr.*, **68**, 246
 98. Wegelin, C. (1945) *Presse méd.*, **53**, 514
 99. Werner, S. C., et al. (1955) *J. clin. Endocr.*, **15**, 715
 100. Werner, S. C., ed. (1955) *The thyroid*, New York, pp. 740, 741
 101. Wespi, H. J. (1942) *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, **61**, 489
 102. Wespi, H. J. and Eggenberger, H. U. (1954) *Rückblick und Ausblick nach 30 Jahren Kropfprophylaxe in der Schweiz*, Aarau und Herisau
 103. Wolff, J. & Chaikoff, I. L. (1948) *Endocrinology*, **43**, 174
 104. Youmans, J. B. (1950) *J. Amer. med. Ass.*, **143**, 1252
 105. Zondek, H. & Leszunsky, H. (1956) *Lancet*, **1**, 77
-

