

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de Médecine**

ANNEE 2010

THESE N°

PETITE HISTOIRE DE L'IODE ET DU GOITRE

(EVOLUTION DE 1820 A 1922)

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2010 par

**Svetoslav GUEORGUIEV**

Né le 26 juillet 1976 à Plovdiv (Bulgarie)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Richard TREVES

Président

Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT      Juge

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX      Juge

Monsieur le Professeur Jean-Gabriel BUISSON      Juge

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOLOGIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (Sur 31/08/2013)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPOIT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**MOULIES** Dominique (C.S)  
**MOUNAYER** Charbel  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie (C.S)  
**PARAF** François  
**PLOY** Marie-Cécile (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (**Sur 31/08/2010**)  
**ROBERT** Pierre-Yves  
**SALLE** Jean-Yves (C.S)  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (**Sur 31/08/2011**)  
**STURTZ** Franck (C.S)  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (**Sur 31/08/2011**)  
**VERGNENEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE  
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 OPHTALMOLOGIE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel  
**ANTONINI** Marie-Thérèse (C.S)  
**BOURTHOUMIEU** Sylvie  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**FUNALOT** Benoît  
**HANTZ** Sébastien  
**LAROCHE** Marie-Laure  
**LE GUYADER** Alexandre  
**MOUNIER** Marcelle  
**PICARD** Nicolas  
**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François  
**WEINBRECK** Nicolas

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE  
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE  
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE  
 THERAPEUTIQUE  
 PHYSIOLOGIE  
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

NEUROCHIRURGIE

#### **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE  
 MEDECINE GENERALE

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie  
**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

*A notre président et directeur de thèse*

**Monsieur le Professeur Richard TREVES**

Professeur des universités

Praticien hospitalier

*Rhumatologie*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, et en tant que directeur a su nous donner des conseils judicieux pour orienter notre travail dans la bonne direction.

*A notre jury de thèse*

**Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Professeur des universités

Praticien hospitalier

*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques*

Pour sa gentillesse et sa disponibilité.

**Monsieur le Professeur Denis VALLEIX**

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Doyen de la Faculté de Médecine

*Anatomie-Chirurgie générale*

Pour sa bonne humeur, pour ses cours d'anatomie si vivants grâce aux faits historiques abondants.

**Monsieur le Professeur Jean-Gabriel BUISSON**

Professeur des universités associé à mi-temps

*Médecine générale*

Pour ses cours de médecine générale soigneusement menés qui nous ont donné l'assurance nécessaire pour le travail en libéral.

A Catherine, ma femme, pour tout son amour, le soutien inestimable sur le plan logistique et pour avoir su m'encourager tout au long de ce travail.

A Inès et Eva, mes filles, ma raison d'être. Pour tous les moments de tendresses échangées, pour les rires et les larmes et pour l'espoir et la force insufflées.

A mes parents grâce à qui je suis ce que je suis, pour l'exigence et la volonté de se surpasser.

A ma grand-mère Elena pour m'avoir appris à exiger le meilleur de soi-même, la force de caractère hors du commun et le goût du travail bien fait.

A ma sœur pour sa joie de vivre et son soutien.

A mon oncle Petar pour l'exemple à suivre qu'il a toujours été.

A toute ma famille et ma belle-famille pour le soutien continu et le réconfort.

A mes amis en France et en Bulgarie pour leur soutien.

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

### 1. Rappels physiologiques

1.1. Physiologie thyroïdienne de base

1.2. Rôle physiologique de l'iode

1.2.1. Généralités sur l'iode

1.2.2. Sources d'iode

1.2.3. Captation de l'iode par la thyroïde et synthèse des hormones thyroïdiennes

1.2.4. Effets des hormones thyroïdiennes

1.2.4.1. Effets sur la croissance et le développement

1.2.4.2. Effets métaboliques

1.2.4.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus

1.2.5. Rôle des substances goitrigènes

1.3. Conséquences des carences iodées

1.3.1. Chez les adultes

1.3.2. Chez les enfants

1.3.3. Chez les femmes enceintes

### 2. Approche préscientifique des goitres

2.1. Dans l'antiquité

2.2. Au moyen âge

2.3. Aux 17<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> siècle

### **3. Découverte de l'iode**

### **4. Origine et évolution des notions de goitre endémique**

4.1. Emergence de la notion d'endémicité

4.2. Recherches étiologiques du goitre endémique au cours du 19<sup>ème</sup> siècle

### **5. Développement des prises en charge des goitres**

5.1. Préambule

5.2. Prévention passive du goitre et du crétinisme

5.3. Jean-Baptiste Boussingault, père de la prévention par le sel iodé

5.4. Début du 19<sup>ème</sup> siècle- utilisation exclusive de l'iode en tant que traitement

5.4.1. Travaux fondateurs de J-F. Coindet

5.4.2. Les successeurs contemporains de Coindet- développement de la phase initiale

5.4.2.1. Formes galéniques utilisées

5.4.2.2. Les effets thérapeutiques observés

5.5. Milieu du 19<sup>ème</sup> siècle : foisonnement des études et émergence de la prévention

5.6. Deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle : Les premières expériences de prévention en Europe

5.7. Progression du cadre politique et législatif

5.8. Evolution des choix de vecteurs préventifs

5.9. L'Expérience de Marine et Kimball aux Etats-Unis

5.10. La Commission suisse du Goitre de 1922

### **6. Détracteurs de l'utilisation médicale de l'iode et leurs arguments**

### **7. Cadre physiologique de la lutte contre le goitre endémique de 1820 à 1920**

## **8. Développement ultérieur de la prévention : de 1922 à nos jours**

8.1. Diffusion de la prévention par le sel iodé : de la Suisse au monde entier

8.2. Evolution actuelle de la prévention du goître endémique

## **9. Discussion**

## **CONCLUSION**

# INTRODUCTION

La prévention du goitre endémique est un des grands progrès de la médecine moderne. Peu de procédés peuvent prétendre à une telle efficacité obtenue avec des moyens si modestes. En effet, le déficit en iode en est la cause dans la majorité des cas et la supplémentation alimentaire corrige cette carence. Le vecteur le plus utilisé de nos jours est le sel.

La iodation du sel alimentaire satisfait en effet tous les critères d'une prévention efficace du goitre endémique pour un coût modique. Pratiquement tous les pays du monde peuvent accéder au sel iodé, le seul facteur limitatif étant d'ordre politique ou logistique.

Mais l'aboutissement à un processus de prévention aussi efficace n'a pas été simple. La résolution de ce problème épineux que furent les goitres et le crétinisme endémiques est un véritable révélateur de la naissance de la médecine moderne. Ainsi un peu plus d'un siècle a été indispensable entre une découverte marquante et son application sous forme de décisions gouvernementales bien structurées.

Notre travail consiste donc à rassembler et mettre en lumière les données retraçant cette évolution pour obtenir un travail historique clair et logique. L'absence de connaissances physiologiques sur le fonctionnement thyroïdien et endocrinien en général est quasi-totale jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Cela entrave fortement le travail des médecins et scientifiques de l'époque. C'est une des raisons pour laquelle de

nombreux auteurs modernes considèrent que la prise en charge du goitre endémique commence au début du vingtième siècle avec les travaux de Marine et Kimball. Nous considérons que le travail fourni dans ce domaine au 19<sup>ème</sup> siècle en Europe est injustement occulté et qu'il faut lui rendre sa juste valeur sous une nouvelle mise au jour.

La prise en charge du goitre endémique suscita un engouement massif sur le plan médico-social. Le foisonnement d'ouvrages sur le thème est assez extraordinaire mais la redondance aussi. Nous traitons ici la période 1820-1922 ; en effet, pratiquement un siècle sépare les deux évènements marquants de la prise en charge du goitre endémique. En 1820, Coindet publie son article fondateur sur l'usage de l'iode dans le traitement des goitres et le 21 janvier 1922, La Commission suisse du goitre établit un plan de prévention national.

Entre ces deux repères, les progrès se sont faits de manière très inégale. L'absence de méthodes scientifiques et la nébuleuse où ont été entremêlés traitement et prévention ont mis entre parenthèses les travaux fondateurs de J.F. Coindet voire passé aux oubliettes ceux de Boussingault dans les années 1820-1830. De 1820 à 1850 environ s'opère un important travail épidémiologique et étiologique. D'importants travaux sont réalisés pour répertorier les zones d'endémie sur le continent européen. Le goitre et le crétinisme sont définitivement considérés de cause commune et le déficit en iode s'impose comme cause principale. L'acceptation de ce dernier point a été particulièrement laborieuse avec une multitude de causes d'endémie « de bon sens » qui ont résisté au raisonnement scientifique puisque défendus par les travaux

de prestigieux auteurs. Il est fascinant de voir comment des travaux empiriques ont éparpillé l'énergie de nombreux médecins, les menant à des conclusions contradictoires et irrationnelles.

A partir de 1850, plusieurs expériences de prophylaxie par le sel iodé sont menées en France et en Suisse mais de manière temporaire puisque sans support législatif.

Malgré leurs bons résultats, ces quelques expériences manquent également de support scientifique : le fonctionnement endocrine de la thyroïde et ses vecteurs sont toujours inconnus. Pour cette raison donc, l'usage du sel iodé reste systématiquement proposé après les mesures traditionnelles de bon sens visant l'amélioration de l'habitat et de l'environnement.

Il faut attendre la grande percée dans la compréhension de la physiologie thyroïdienne pour que la supplémentation iodée s'impose comme seule alternative.

La découverte par les médecins allemands de la thyroglobuline et l'iode en faisant partie intégrante, ainsi que la T4 par Kimball font prendre au gouvernement suisse la décision de prophylaxie par le sel iodé de manière systématique et organisée.

Enfin, deux événements majeurs parachèvent ce développement. Le premier est l'essai comparatif à grande échelle de Marine et Kimball en 1917 chez plus de 5000 élèves de la région de Chicago. Il amène enfin la preuve scientifique indiscutable de l'importance de la supplémentation iodée. Le deuxième est la Commission suisse du goitre du 21 janvier 1922 qui pérennise dans un cadre législatif la prévention du goitre endémique par l'usage massif du sel iodé à échelle nationale.

Nous verrons dans cet ouvrage comment s'est produite l'avancée de la médecine, menant d'une découverte majeure en avance sur son temps à une politique de prévention efficace.

Les découvertes scientifiques et les premiers essais cliniques rigoureux durant le 19<sup>ème</sup> siècle ont épuré les concepts : la notion de l'iode en tant qu'élément constitutionnel de la thyroïde s'impose. Il devient communément admis comme indispensable au bon fonctionnement et pas uniquement comme médicament. Le deuxième point est l'élaboration de programmes de prévention efficaces et fiables. Leurs résultats éclatants imposent cette démarche aux gouvernements du monde entier.

Les limitations ultérieures, de nos jours, sont d'ordre politique et culturel, logistique dans un petit nombre d'états, qui seules limitent la prévention du goitre endémique.

# 1. Rappels physiologiques

## 1.1 Physiologie thyroïdienne de base

La thyroïde est une glande endocrine bilobée (lobe droit et lobe gauche reliés par un isthme) située à la partie antérieure du cou, en avant de la trachée. Son poids moyen est de 30 grammes. La thyroïde mesure 5 à 6cm de haut et 2cm de large pour chaque lobe sur 1.5 à 2 cm d'épaisseur. Elle est responsable de la synthèse des hormones iodées : la triiodothyronine (T3) et la tetraiodothyronine ou thyroxine (T4). La glande se caractérise par sa capacité à capter et concentrer sélectivement l'iode. Une thyroïde contient en moyenne 10mg d'iode soit 10000 fois plus que le plasma. Son unité morpho-fonctionnelle est le follicule thyroïdien, entouré de cellules C parafolliculaires (dérivées des cellules de la crête neurale).(39) Il est composé d'un épithélium uni-stratifié composé de cellules folliculaires (thyrocytes), disposées autour d'une cavité renfermant une substance visqueuse protéique : la colloïde. Elle est le siège de séquestration de l'iode et est largement constituée de thyroglobuline, glycoprotéine précurseur de T3 et T4. Les thyrocytes sont nettement polarisés : leur pôle basolatéral en contact avec la circulation sanguine est responsable de la captation d'iodures alors que leur pôle apical orienté vers la colloïde est responsable de la synthèse de T3 et T4.

## 1.2. Rôle physiologique de l'iode

Bien que d'autres organes possèdent le pouvoir de capter l'iode circulant dans le sang (glandes salivaires, utérus), son action spécifique chez les vertébrés s'exerce par le biais des hormones thyroïdiennes. Nous retracerons donc le cycle de l'iode chez l'homme, de la captation de l'iode à l'effet que produisent les hormones thyroïdiennes sur leurs cibles.

### 1.2.1. Généralités sur l'iode

L'iode est un élément rare, 64<sup>ème</sup> dans la liste des éléments les plus abondants. Les océans constituent la principale réserve d'iode sur terre, avec 45 à 60 µg / litre d'eau, sous forme d'iodure et d'iodate. 68% de l'iode terrestre est contenu dans les sédiments marins. En traversant la chaîne biologique marine, l'iode est émis en composés volatiles (CH<sub>3</sub>I, CH<sub>2</sub>I, etc.) dans l'atmosphère, principalement après la photosynthèse marine.(72) Il précipite ensuite avec les pluies et est incorporé dans l'eau douce, le sol et les plantes terrestres, source d'iode pour l'homme. C'est un élément trace essentiel puisque sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et que son apport à doses physiologiques prévient ou guérit ce trouble.

### 1.2.2. Sources d'iode

L'iode est apporté essentiellement par les aliments et en moindre partie par l'eau potable. En effet, même si la discussion sur les eaux iodées a été vive au 19<sup>ème</sup> siècle, elles contiennent en moyenne 1 à 2 µg d'iode / litre. Quels que soient les types d'eaux, elles n'amènent donc pas plus de 10% de la ration journalière. La teneur peut

varier presque d'un facteur 100 entre un endroit d'endémie goitreuse et un autre non endémique. (27)

Les algues brunes constituent l'organisme terrestre qui a la plus forte concentration d'iode : 0,5 à 1% de leur poids sec, mais elles ne représentent qu'un pourcentage négligeable de l'alimentation humaine [cf. illustration 10 en annexe].(72) Viennent après les autres produits de la mer qui sont les aliments les plus riches en iode communément consommés, entre 80 mg/kg pour l'huile de foie de morue et 4 mg pour la plupart des poissons. Ils sont pourtant 20 à 200 fois moins riches que les algues brunes ! Le tableau ci-dessous illustre les écarts considérables entre aliments marins et terrestres.

PRODUITS DE LA MER		CEREALES	
Huile de poissons		Seigle	72
Foie de morue	8387	Avoine	60
Saumon	2450	Pain	58
Poissons		Mais	27
Aiglefin	3180	Riz	22
Morue	1463	LEGUMES	
Perche	742		
Maquereau	371	Epinards	201
Saumon	341	Cresson d'eau	180
Sardine	284	Chou	52
Crustacés			
Langoustines	1300	Pommes de terre	45
Homard	1020	Asperges	42
Coquillages	783	Carottes	38
Huîtres	572	Haricots	36
OEUFS ET PRODUITS LAITIERS		Concombre	25
Oeufs	93	Oignons	22
Beurre	56	Tomates	17
Fromage	51	Chou-fleur	12

Lait de vache	35	FRUITS	
VIANDES			
Lard	97	Pommes	16
Bacon	77	Poires	17
Porc	45		
Bœuf	28		
Mouton	27		

*Tableau 1 : Contenu en iode des produits de consommation courante en  $\mu\text{g} / \text{kg}$  de poids frais - d'après Delange, 1991*

Comme nous le verrons plus loin, des produits phytosanitaires peuvent augmenter considérablement la teneur en iode de certains aliments : par exemple, la povidone iodée est utilisée largement pour nettoyer entre autres les pis des vaches. (27)

### 1.2.3. Captation de l'iode par la thyroïde et synthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode des aliments se trouve sous forme d'iodure ( $\text{I}^-$ ) dans le plasma sanguin en faible quantité. Le transporteur d'iode dans la membrane latéro-basale des thyrocytes est un symporteur  $\text{Na}^+\text{I}^-$ . Ce symporteur fonctionne donc contre un fort gradient de concentration nécessitant beaucoup d'énergie puisque la teneur en iode dans le thyrocyte est 10 000 fois supérieure au plasma. Il capte environ 115 mg / jour d'iode. L'iode franchit ensuite passivement le thyrocyte et se retrouve dans la cavité du follicule où il est pris en charge par la thyroglobuline. La thyroglobuline (TG) est une grosse glycoprotéine (poids moléculaire 660 000) assez remarquable. Elle assure à la fois la synthèse des hormones thyroïdiennes et leur stockage.

Une thyroperoxydase (TPO) organifie l'iode immédiatement après son franchissement du pôle apical des thyrocytes ( $I^- \rightarrow I_2$  ou  $I^- + e^- \rightarrow I^{\circ} + e^- \rightarrow I^+$ ). Ces formes oxydées se combinent avec les résidus tyrosyls de la TG pour former une Mono-Iodo-Thyrosyne (MIT) ou Diodotyrosyne. C'est la TPO qui assure également le couplage MIT + DIT donnant la triiodotyronine ou T3 et DIT + DIT donnant la tetraiodotyronine ou T4. Pour une trentaine de sites de synthèse, la thyroglobuline possède seulement six à huit sites de stockage de T4 ou T3. C'est une réserve suffisante pourtant pour un fonctionnement euthyroïdien pendant deux mois en l'absence d'apport d'iode alimentaire.

Le cycle de synthèse hormonal que l'on vient de voir succinctement est principalement réglé par la TSH et l'iodure. La TSH (Thyroid Stimulating Hormone) sécrétée par l'antéhypophyse, est le principal régulateur de l'activité thyroïdienne. Elle intervient à toutes les étapes : stimulation de la différenciation des thyrocytes, synthèse de la thyroglobuline, captation d'iodure, oxydation de l'iodure et couplage des iodotyrosyls en iodothyronine.(57) La TSH est produite sous l'impulsion de la TRH hypophysaire et sujette à un rétrocontrôle négatif : l'augmentation de T4 et T3 fait baisser la TSH et vice-versa.

La quantité d'iodure alimentaire exerce un rétrocontrôle négatif sur la thyroïde. Plus la concentration de  $I^-$  est basse, plus son captage est actif. Une trop forte concentration plasmatique en  $I^-$  inhibe au contraire la thyroïde par effet Wolff-Chaikoff : inhibition aigue de transport de l'iodure, inhibition aigue de l'oxydation de l'iodure et de la synthèse des iodothyronines. Cet effet est transitoire et la

sécrétion de T3 et T4 redevient normale même si de fortes quantités d'iode continuent à être administrées (adaptation à l'effet Wolff-Chaikoff par inhibition retardée du transport de l'iodure). Mais souvent, la surcharge iodée se termine pourtant avec une thyrotoxicose.

#### 1.2.4. Effets des hormones thyroïdiennes

##### 1.2.4.1. Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle essentiel dans la différenciation et la croissance des tissus. Les plus notoires sont la maturation épiphysaire et cérébrale. A la fin du troisième mois de gestation, la thyroïde fœtale produit du T4 moyennant l'iode ingéré par la mère qui traverse le placenta. L'importance hormonale est surtout cruciale en période post-natale. Le développement staturo-pondéral et la maturation et la croissance cérébrale y sont étroitement reliés.

##### 1.2.4.2. Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes sont un puissant accélérateur métabolique. Elles augmentent la thermogénèse, la production d'énergie et la consommation d'oxygène. La dégradation des graisses est accélérée avec baisse de LDL et de cholestérol. L'élimination biliaire des stérols est accélérée. L'assimilation mitochondriale des acides gras libres est aussi augmentée suite à la lipolyse accrue. Le cycle des hydrates de carbone se trouve accéléré dans son ensemble. L'absorption intestinale de glucose est augmentée ainsi que la production endogène de glucose.

L'utilisation musculaire du glucose est accrue avec production musculaire de lactate. L'effet sur le métabolisme des protéines est une augmentation du catabolisme et de la synthèse. Ceci explique une réponse moins tranchée : l'amaigrissement n'accompagne pas forcément toutes les hyperthyroïdies.

#### 1.2.4.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus

##### - Appareil locomoteur

Chez l'adulte, le turnover osseux est accéléré avec une résorption osseuse et une diminution de la densité osseuse. La calcémie s'élève, déprimant à son tour la sécrétion de TSH. La T4 augmente la croissance des muscles ainsi que la synthèse de myosine.

##### - Appareil cardiovasculaire

La fréquence et le débit cardiaque sont augmentés. Une hypertrophie ventriculaire avec contractivité accrue est observée. Les troubles du rythme chez les hyperthyroïdiens s'expliquent par le fait que la T3 et la T4 augmentent les récepteurs  $\beta$  dans le cœur. La sensibilité aux catécholamines est d'autant plus accrue que c'est l'affinité des récepteurs  $\beta$  qui est également accrue. Comme pour la myosine squelettique, le muscle cardiaque se trouve stimulé par la T4.

##### - Système nerveux central

Le rôle des hormones thyroïdiennes se manifeste surtout dans les six premiers mois de la vie. Elles stimulent la multiplication et la différenciation des cellules dendritiques avec multiplication des dendrites et densification du réseau axonal. La structure même du cerveau est gérée par la thyroïde : synthèse de protéines tubulaires, de la myéline et des lipides cérébraux.

#### 1.2.5. Rôle des substances goitrigènes

Il existe des régions du monde affectées par le goitre endémique malgré un apport iodé normal. On y a retrouvé des substances goitrigènes qui empêchent la captation d'iode, le couplage DIT + DIT, l'inhibition de la thyropéroxydase ou l'augmentation de l'excrétion rénale. De nombreuses plantes contiennent des glycoprotéines goitrigènes. Les plus importantes puisque les plus consommées sont celles de la famille des crucifères. On retrouve ici le chou, le chou-fleur, le brocoli, le rutabaga, le navet, le chou de Bruxelles. Leur métabolisme aboutit à la libération de thiocyanates, isothiocyanates, ou nitriles, qui sont les goitrigènes actifs. Une thioglucoside particulièrement efficace est la goitrine, d'où son nom. La goitrine des crucifères conserve son pouvoir goitrigène même à doses élevées d'iode. Elle inhibe non seulement le symporteur  $\text{Na}^+ \text{I}^-$ , mais aussi l'incorporation de l'iode dans les tyrosyls.

Le manioc, largement consommé dans tout le continent africain, possède également un glucoside goitrigène : la linamarine. Sa dégradation libère du cyanure transformé en thiocyanates. Le caractère goitrigène du manioc dépend beaucoup des

quantités consommées, du mode de préparation (le manioc fermenté ne contient pratiquement pas de cyanure), de la variété cultivée et de la nature du sol. (3)

### 1.3. Conséquences des carences iodées

#### 1.3.1. Chez les adultes

Le goitre est l'aspect le plus visible de la carence iodée. Il est actuellement bien établi qu'il ne représente qu'une partie et la phase la plus tardive des troubles de la déficience iodée (TDI).

La classification actuelle des goitres comporte trois stades :

- Stade 0 : pas de goitre
- Stade I a : goitre détectable uniquement par la palpation mais non visible
- Stade I b : goitre palpable et visible uniquement lorsque le cou est en hyper extension
- Stade II : goitre visible le cou en position normale
- Stade III : goitre volumineux reconnaissable à plus de 5 mètres

Le goitre endémique est une adaptation à la carence iodée avec une glande hypertrophiée, avide d'iode, et avec un turnover de l'iode métabolisé très augmenté. Souvent les sujets sont en euthyroïdie, avec une TSH très haute, une T4 basse et une T3 élevée. Jusqu'à 50 µg d'iode / jour, la thyroïde s'adapte en maintenant T4 et T3 quasi normales, moyennant un symporteur plus actif avec augmentation de l'iode intrathyroïdien ; l'iode provenant de la dégradation périphérique est mieux capté ; la synthèse de T3 augmente. A moins de 50 µg d'iode / jour, ces mécanismes adaptatifs

ne suffisent plus, et une hypertrophie de la glande est déclenchée. Complication rare de nos jours, les phénomènes compressifs étaient au premier plan au 19<sup>ème</sup> siècle : compression trachéale avec dyspnée, compression récurrentielle avec voix bitonale, compression vasculaire avec gêne au retour veineux cérébral et syncope, compression oesophagienne exceptionnelle.

### 1.3.2. Chez les enfants

Les enfants sont le groupe le plus sensible aux carences iodées. C'est là qu'on observe les complications les plus sévères : crétinisme et retard mental endémiques. Le concept moderne de crétinisme endémique concerne les personnes vivant en zone d'endémie goitreuse atteintes de retard mental irréversible et des altérations neurologiques typiques : surdi-mutité, diplégie spastique, strabisme. L'hypothyroïdie sévère donne aussi chez eux un retard statural et un myxoedème (crétinisme endémique myxoedémateux).

### 1.3.3. Chez les femmes enceintes

Du fait des besoins en iode du fœtus, la carence iodée pour la mère est aggravée. Il n'est pas rare de voir des goitres se développer pendant la grossesse ou juste après. Le fœtus est en revanche beaucoup plus gravement atteint. Bien que le placenta soit imperméable à la TSH, T4 et T3 maternelles, il existe une hypothyroxinémie fœtale propre avec TSH fœtale très élevée. Le résultat est une augmentation de la mortalité périnatale et un petit poids de naissance. La

conséquence la plus grave est le retard sévère du développement cérébral, donnant plus tard le crétinisme neurologique avec des enfants cliniquement et biologiquement euthyroïdiens.

## 2. Approche préscientifique des goitres

### 2.1. Dans l'antiquité

L'endémicité étant un concept moderne (un peu plus de deux siècles), l'idée de traiter les goitres fut bien plus ancienne que celle de les prévenir. Depuis la plus haute antiquité, le traitement universellement retenu était l'iode, même si l'élément et l'idée même d'élément étaient inconnus. Les organismes marins étant exceptionnellement riches comme on l'a vu plus haut, leur action sur les goitres fut vite établie et appliquée. C'était évidemment une approche purement empirique, fruit d'essais successifs et hasards heureux. Malgré cela, ce sont précisément les algues marines du genre *Laminaria*, les plus riches en iode, qui furent choisies.

Les preuves les plus anciennes sont trouvées dans des textes chinois. Les anciens égyptiens connaissaient certainement les goitres, mais les sources sont moins anciennes et très parcellaires. De leur côté, ce sont surtout le traitement chirurgical et du sel (sel marin ?) qui sont préconisés (papyrus d'Ebers environ 1550 avant J.C.). La pauvreté des sources égyptiennes contraste avec le degré de sophistication de leur civilisation. L'explication vient peut-être du fait que le goitre n'était pas endémique dans l'ancienne Egypte, ou il s'agissait peut-être d'autres tuméfactions cervicales.

C'est la thèse défendue par certains auteurs (Wilke, Greenwald) qu'on peut accepter ici.

Les chinois en premier mentionnent l'usage thérapeutique d'algues.(37) Il s'agit du livre *Pen Ts'ao Tsing (Traité sur les herbes et les racines)* de l'empereur chinois Chen-Noung (2838-2698 av. J.C.), préconisant l'algue *Sargassum* contre le goitre. (6) Plus tard, le célèbre auteur médical chinois Ge-Khung ayant vécu approximativement entre 317 et 419 après J.C., décrit l'utilisation de *Sargassum* et de *Laminaria Japonica Aresch.* On retrouve même les traces d'utilisation de thyroïdes d'animaux contre le goitre. Ainsi, dans le livre *Ts'ao Kang-Mu* du milieu du 16<sup>ème</sup> siècle, des préparations à base de thyroïdes de porcs et de daims sont mentionnées. Les anciens Chinois avaient avancé dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques également. Dans le livre *Huang Ti Nei Ching* (2697-2597 av. J.C.) est relatée une différence entre les tumeurs du cou provoquées par "accumulation d'air" et "accumulation de sang". Ceci correspondait probablement à une séparation entre les vraies tumeurs et les tuméfactions inflammatoires. La mauvaise qualité de l'eau est proposée comme cause du goitre dans le livre *Chan Khai Tsing (Traité des eaux et des terres arides)*, datant de la période 770-220 av. J.C. Sous les dynasties Han et Wei (206 av. J.C.-264 après J.C.), on rajoute à l'eau la vie dans la montagne et les émotions intenses comme causes du goitre.

Les anciens hindous évoquaient le goitre déjà 2000 ans av. J.C. et les médecins Susruta et Cheraka, vers 500 av. J.C. environ, décrivaient les tumeurs du cou.

Dans l'Europe antique, ce sont surtout les latins qui décrivent souvent de manière indirecte le goitre. Ce sont soit des écrivains et poètes comme Juvénal : 1<sup>er</sup> siècle après J.C. et Ovide, soit des philosophes comme Pline à la même époque. Ils relatent à la fois l'extrême fréquence du goitre dans les Alpes, et le pouvoir de l'eau bue sur place d'altérer le corps et l'esprit. L'empereur César décide même que le goitre est un trait caractéristique des gaulois.

Les grands médecins de l'Antiquité ont écrit sur le goitre et c'est à eux qu'on doit l'origine de ce mot. La glande thyroïde n'étant pas bien individualisée, plusieurs mots coexistaient. Chez les grecs, c'est le bronchocèle, chez les latins "Tumor gutturis" ou "guttur tumidum". C'est ce dernier qui donne le mot goitre. Hippocrate, avant eux, au 4<sup>ème</sup> siècle av. J.C., emploie par contre "gongrona" repris par Paulus Aegina au 7<sup>ème</sup> siècle. Le traitement par éponge brûlée est toujours mentionné. On assiste en plus à un enrichissement des traitements chirurgicaux et des autopsies. Celse décrit la colloïde surabondante comme une substance mielleuse et conseille l'incision. A ce titre, on commence à voir une différenciation des tumeurs thyroïdiennes, en celles qu'on peut opérer : kystiques, et celles qui sont charnues : inopérables car trop hémorragiques. Gallien (132-200 après J.C.) attribue le premier un rôle sécrétoire de la thyroïde dans le larynx et le pharynx.

## 2.2. Au moyen âge

A l'époque sombre que fut le Moyen-âge, naquirent beaucoup de superstitions et croyances populaires concernant le goitre. On y voit notamment émerger les

efforts de poussée ou le port de charges lourdes comme causes du goitre. Une influence lunaire était aussi attribuée. Ces croyances ont été vivaces à travers les siècles et dogmatisées à la longue. On les retrouve quelques siècles après utilisées par nombre de médecins au 19<sup>ème</sup> siècle comme un fait établi, bénéficiant d'observations sérieuses. Roger de Salerne, le médecin le plus influent dans le domaine des goitres à l'époque, préconise toujours l'éponge brûlée comme traitement. Le traitement chirurgical eut plusieurs adeptes avec des descriptions détaillées : Roger de Salerne (*Chirurgia Rogerii*, 1170), Gilbertus Anglicus de Montpellier (*Compedium Medicinae*, 1240).

Les médecins qui ont fait le plus de progrès au Moyen-Âge sont les Arabes. Albucassis (10<sup>ème</sup> siècle) arrive à faire la différence entre goitres congénitaux et acquis, et que ce ne sont que les goitres acquis qui relèvent de la chirurgie s'ils ne sont pas trop gros. Paracelse, pour la première fois parmi les médecins européens, attribue les goitres à un manque de minéraux dans l'eau.

### 2.3. Aux 16<sup>ème</sup>, 17<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> siècles

C'est l'époque de la Renaissance, des naturalistes et des humanistes. Les chroniqueurs suisses Josias Simmler (1530-1576) et Johannes Stumpf (1500-1558) inaugurent une série de descriptions détaillées sur les crétins et les goitreux des vallées suisses. Les descriptions sont encore peu objectives et teintées de vifs ressentiments à l'égard des crétins, considérés comme une honte pour le genre humain et comme des êtres dégoûtants, dangereux et malsains. Tel est le cas surtout

des voyageurs étrangers visitant hâtivement les Alpes. Les naturalistes à travers l'Europe s'empresstent de faire des descriptions du même genre. Bientôt, plusieurs autres régions à endémie goitreuse sont aussi révélées [cf. illustration 5 en annexe]. C'est le cas en Pologne vers 1757, et en Russie où Gmelin décrit les goitres dans le bassin de la Lena. En 1601, Johannes Jessenius de Prague décrit plusieurs cas en Bohême.

De Saussure de Genève fit des descriptions très détaillées au cours de ses voyages alpins. Sur le plan étiologique, l'humanisme prend la place de la rigueur scientifique. Les propositions sont souvent purement moralistes sans vraiment se soucier de la compréhension de la pathologie. Ainsi, l'ivrognerie et la misère furent désignées comme causes du goitre et du crétinisme. Conjointement, les idées des anciens sont reprises avec la qualité de l'eau, de l'air ainsi que la vie en montagne qui sont évoquées comme causes possibles (De Saussure). Dans le domaine de la physiologie, les idées de Gallien sont reprises jusqu'au début du 19<sup>ème</sup> siècle par Bartholin et Malpighi au milieu du 17<sup>ème</sup> siècle, et même Foderé en 1800 comme on le verra plus loin : c'est le concept de la thyroïde sécrétant un lubrifiant dans le larynx.

Bien qu'on parle depuis les romains de goitre, c'est au 17<sup>ème</sup> siècle que la glande est nommée thyroïde pour la première fois. C'est Thomas Wharton qui l'introduit à cause de sa proximité avec le cartilage thyroïde ainsi nommé par Gallien à cause de sa forme en bouclier ("tiroos" en grec). Un peu plus tard, au 18<sup>ème</sup> siècle, Albert De Haller utilise pour la première fois le mot "struma".

Les traitements proposés sont globalement les mêmes que dans l'Antiquité avec toujours les cendres d'éponge brûlée. Le traitement chirurgical se fait plus prudent avec plus de ponctions moyennant des aiguilles ou des sétons chauffés à blanc que de vraies ablations.(62)

### **3. Découverte de l'iode**

Bernard Courtois, le découvreur de l'iode, naquit le 8 février 1777 à Dijon. Sa maison natale rue du Pont-Arnaud était située de manière propice en face de l'Académie des Sciences, des Arts et des Belles Lettres. Sa mère Marie Blé Fairbanks était fille de paysan et son père Jean-Baptiste Courtois, salpêtrier.(65) Son père joua un rôle déterminant dans la vie future et les œuvres de Bernard Courtois. Homme habile et aux talents multiples, il était bien plus que salpêtrier. Avec le développement du département de Chimie, sous la houlette du célèbre Guyton De Morveau, son père pris la place de préparateur de cours de chimie. Il y préparait également des médicaments et on lui doit l'emploi du carbonate de zinc pour une nouvelle peinture blanche remplaçant la traditionnelle céruse (carbonate de plomb). Les autorités de l'époque cherchaient urgemment à augmenter la production de salpêtre, base de la poudre à canon. Sous cette impulsion, Guyton De Morveau et le commissaire aux poudres de la Bourgogne, Mr Champy, créèrent la Nitrière de Saint-Médard que Jean-Baptiste Courtois acheta. Bernard y vécut une enfance heureuse jusqu'à l'âge de 18 ans.

Bernard et son frère Pierre, les plus grands de la fratrie de six, devaient prendre la relève de l'entreprise familiale. Pierre s'orienta plus vers le commerce, et c'est finalement Bernard qui prit le métier de salpêtrier. Entre-temps, après ses 18 ans, il fit des études pharmaceutiques à Auxerre pendant trois ans. Il était à la pharmacie de Mr Frémy, futur grand-père du célèbre chimiste Edmond Frémy. Pendant cette période, Bernard Courtois prit goût à la chimie appliquée. Avec les recommandations de Guyton De Morveau, il entra dans le laboratoire de chimie d'Antoine François de Fourcroy à l'Ecole Polytechnique. (67)

Le laboratoire prospérait alors sous la direction de trois chimistes renommés : Fourcroy, Guyton De Morveau et Berthollet. Deux autres dijonnais, amis par la suite de B. Courtois travaillaient dans ce laboratoire : Charles Bernard Désormes et Nicolas Clément. Après trois ans de service militaire en tant que pharmacien des armées (1799-1801), Bernard retourne à l'Ecole Polytechnique pour travailler avec Jean-Louis Ténard, préparateur depuis peu. Ténard est ambitieux, il mène de multiples recherches en chimie organique. Il se lie d'amitié avec B. Courtois, apprécie ses capacités et l'encourage à faire plus de recherche. Devenu chercheur chimiste chez Armand Séguin, B. Courtois est chargé d'étudier l'opium. Ses études sont couronnées par la découverte de la morphine vers la fin de 1804. Peu sûr de lui, cette découverte ne fut attribuée à Séguin que 10 ans après en 1816, mais c'est bien B. Courtois qui a mené à bien ces recherches.

La découverte de l'iode fut plus un heureux concours de circonstances que le fruit de recherches assidues. Avec une activité militaire importante jusqu'en 1815, la

France avait de gros besoins de salpêtre pour la poudre à canon. Le bois, utilisé pour ses cendres, fournissant le nitrate de potassium (une des matières premières) devenait rare. Courtois utilisa alors des cendres de Varech (*Ficus Vesiculosus*) abondant sur les côtes normandes.

Selon la version la plus caricaturale, Courtois ajouta un jour trop d'acide sulfurique à la solution mère de cendres de Varech. Sous l'effet de la chaleur, une belle vapeur violette se dégaugea et cristallisa après refroidissement en lamelles noires brillantes semblables à du graphite [cf. illustration 9 en annexe]. (67)

Plus vraisemblablement, les sels d'iode corrodèrent les récipients métalliques utilisés à la salpêtrière. Intrigué par cette corrosion inhabituelle, Courtois chercha ce qui la provoque. Il découvrit ainsi l'iode en « décapant » ces récipients avec de l'acide sulfurique à chaud. Conscient de la découverte d'une nouvelle substance, Courtois mena des recherches pendant quelques mois, établissant certaines propriétés de l'iode. Très pris par la production de salpêtre, il demanda à Clément et Désormes, vers mai 1812, de poursuivre les recherches. Clément en discuta avec Gay-Lussac et laissa des échantillons à Chaptal et Ampère. Humphrey Davy obtint des lamelles d'iode de ce dernier et s'empressa de les étudier. Se rendant vite compte que c'est un nouveau corps élémentaire, il publia largement ses résultats juste après leur lecture le 27 décembre 1813 à l'Académie des Sciences.

Indigné par cette tournure des choses, Gay-Lussac rétablit les faits en s'appuyant sur la demande qu'on lui avait fait deux ans auparavant. Il insista et établit la primauté de B. Courtois dont la découverte fortuite datait de 1811. En effet, non seulement

Courtois n'avait fait aucune communication sur ses découvertes, mais Clément, pris par ses fonctions (il était déjà professeur de chimie), ne lut ses travaux devant l'Académie des Sciences que le 29 novembre 1813.(65)

Gay-Lussac garde également le mérite de baptiseur du nouvel élément. En poursuivant la logique des autres halogénés, il se servit de la couleur (ioedes, violet en grec) pour nommer l'iode.

Ironiquement, la défaite napoléonienne servit la médecine. Après Waterloo, le salpêtre indien bon marché afflua vers la France. La salpêtrière de Courtois fit faillite. Alerté par les travaux des médecins allemands et suisses (dont Coindet) sur les multiples bienfaits de l'iode, Courtois organisa une production industrielle. De nouveau, ses talents de chimiste ont permis d'élaborer un procédé nouveau utilisant le chlore, beaucoup mieux adapté à la production à grande échelle que l'expérience initiale. Une nouvelle fabrique ouvre bientôt à Cherbourg (Tissier et Couturier) produisant 400kg d'iode-élément par an. Elle absorbe la petite usine de Courtois qui vendait six fois plus cher. Si l'iode a provoqué un tel engouement et a été utilisé si largement, c'est grâce à la mise en place rapide d'une production industrielle par des chimistes de talent comme B. Courtois.

Malgré un prix honorifique de 6000 francs, Bernard Courtois meurt ruiné à Paris le 27 septembre 1838. En effet, ses affaires de salpêtrier n'ont jamais été très prospères et la fin des guerres napoléoniennes y a mis simplement fin. Plus que les 6000 francs, c'est la reconnaissance de l'Académie Royale des Sciences qui fut chère à Courtois,

d'autant plus que c'était une initiative de Mr Ténard, son ami de l'Ecole Polytechnique.

## **4. Origine et évolution des notions de goitre endémique**

### 4.1. Emergence de la notion d'endémicité

Les récits des anciens sont trop vagues en ce qui concerne le caractère endémique du goitre, sauf certains passages d'Hippocrate ou de Celse. Il faut attendre le Moyen-âge pour voir énoncée clairement la régionalité de la maladie. Arnold de Villanova, au 13<sup>ème</sup> siècle, conseillait ainsi aux habitants des régions goitreuses le départ vers une autre région surtout avant l'âge de 25 ans. Guy de Chauliac au 14<sup>ème</sup> siècle parle du goitre comme d'une maladie régionale et héréditaire. Plus tard, les écrits de Josias Simmler et de De Saussure en parlent de manière plus exhaustive. Foderé renouvelle le genre en 1800 et débute une tendance à la précision scientifique et à la systématisation.

Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, l'émergence des statistiques permet pour la première fois de dessiner des cartes du territoire français avec comparaison entre régions goitreuses et non goitreuses : c'est le travail du Dr. Baillarger en 1864. (4) Pour toute la France, Savoie comprise, il dénombre 500 000 goitreux (sur une population d'environ 36 millions) avec un rapport femmes / hommes selon lui égal à 5/3. Avant lui, pendant plus de 50 ans, les premières statistiques furent celles de l'armée faites lors du recrutement [cf. illustration 7 en annexe]. Ces statistiques souffraient de

nombreux défauts, mais étaient exploitables pour une catégorie donnée de la population (hommes en âge d'enrôlement).

Des sous-estimations notables étaient commises par ceux qui voulaient extrapoler ces statistiques à toute la population. Premièrement, les femmes n'étaient pas concernées alors qu'elles étaient bien plus atteintes par le goitre. La mesure de la taille était le premier examen réalisé par les recruteurs ; les hommes trop petits étaient directement réformés sans examen médical ultérieur. Ainsi tous les goitreux parmi eux n'étaient pas comptabilisés, alors même que le retard statural est caractéristique des dysthyroïdies. Saint Lager, en 1867, montre justement que les réformés pour petite taille étaient régulièrement deux à six fois plus nombreux que les réformés pour goitre. (61)

En revanche, les commissions de recrutement étaient les seules où les statistiques étaient établies uniquement par des médecins. Les autres études comme celle de la Commission Sarde en 1845 (1) ou celle de Grange en 1851 étaient basées soit sur les réponses des curés et maires de communes, soit en extrapolant sur un petit échantillon. Les données fournies de cette manière étaient très approximatives et pas du tout impartiales. Saint Lager illustre ce décalage par les statistiques faites par le Dr Boeri dans la vallée italienne de Stura, concernée aussi entre autres par l'étude beaucoup plus grande de la Commission Sarde :

	D'APRES BOERI			STATISTIQUE SARDE		
	Goitreux	Crétins	Crétins / 1000	Crétins / 1000	Crétins	Goitreux

VINADIO	3 150 habitants	214	47	14,02	0,028	9	43
AISONE	1 070 habitants	204	38	35,51	0,132	14	200
DEMONTE	7 300 habitants	282	60	8,21	0,021	15	pas
MOJOLA	1 050 habitants	68	16	15,24	0,048	5	pas

*Tableau 2 : Comparaison entre deux statistiques différentes pour la même région- D'après Saint Lager, Etudes sur les causes du crétinisme et du goitre endémique, page 17*

On voit donc l'énorme différence entre une constatation médicale directe et les rapports indirects.

Le ressenti populaire était une cause non négligeable d'erreurs, de sous estimations le plus souvent.(19) Le crétinisme "ne fait pas honneur au pays" (Foderé), on en diminuait fortement le nombre quand on ne niait pas simplement. Les familles aisées cachaient leurs crétins, même incomplets, et les femmes dissimulaient souvent leur goitre derrière une écharpe.(73)

L'enquête suivante est celle de 1864-73 commandée par les Ministères du Commerce et de l'Intérieur. Le Dr Baillarger exécutant cette enquête, produit une des seules cartes recoupant goitre et crétinisme [cf. illustration 6 en annexe]. (4) Les cartes établies sur les statistiques militaires ne prenaient en compte que les goitres. Celui à qui l'on doit les statistiques les plus abouties est le Dr Mayet qui recoupe toutes les sources existantes au 19<sup>ème</sup> siècle et établit vers 1900 des cartes considérées comme définitives [cf. illustration 4 en annexe].(44) Ce sont ces cartes-là qui serviront comme base de travail pour l'OMS. Il est le premier à exprimer une confiance dans la fiabilité

de ses rapports sur la répartition du goitre endémique : « Les recherches que nous avons poursuivies depuis un an sur la répartition géographique du goitre en France confirment les résultats que nous avons publiés antérieurement et que nous pouvons présenter avec confiance ».

Une fois que l'étiologie du crétinisme sera bien comprise, les statistiques sur son endémicité perdent leur intérêt primordial, puisque étroitement dépendants du goitre parental. En 1900, le crétinisme est encore mal compris et la différenciation fine et sûre avec les autres retards mentaux est difficile. L. Mayet n'hésite pas à "mettre fin" pour ces raisons aux statistiques concernant le crétinisme : « La distribution géographique de l'idiotie et plus particulièrement du crétinisme ne saurait être établie avec la même exactitude et les recherches d'ensemble sur ce sujet semblent vouées à un insuccès à peu près fatal ». (L. Mayet, Recherches sur la répartition géographique du goitre, p.436)

De nos jours, l'OMS considère le goitre endémique si la prévalence est égale ou supérieure à 5% de cas du groupe 1b et au-dessus (thyroïde nettement palpable et visible le cou en extension) chez les adolescents et pré-adolescents, ou 30% et plus de cas de catégorie 1a chez les adultes.(39) On classe actuellement aussi la sévérité de l'endémie en fonction de l'excrétion urinaire d'iode ou le rapport iode/créatinine :

- Mineure : 50 à 100 µg / jour ou par gramme de créatinine
- Modérée : 25 à 49 µg / jour ou par gramme de créatinine
- Sévère : moins de 25 µg / jour ou par gramme de créatinine

Il est admis actuellement que la seule présence du crétinisme en zone d'endémie goitreuse la caractérise comme sévère.

#### 4.2. Recherche étiologique du goitre endémique au cours du 19<sup>ème</sup> siècle

Le début du 19<sup>ème</sup> siècle coïncide avec l'apparition du premier travail d'envergure sur le goitre et le crétinisme. Les faits sont là : le crétinisme se rencontre toujours en région d'endémie goitreuse. Tout au long de ce siècle, on est témoin d'un travail abondant et zélé cherchant à trouver les causes communes de ces deux pathologies. Le but ultime étant bien sûr de définir une seule pathologie dont le goitre et le crétinisme sont les deux expressions. La plupart des travaux traitent donc du goitre et du crétinisme en même temps. F.-E. Foderé donne le ton avec son « traité du goitre et du crétinisme » de 1800.(24) C'est un ouvrage novateur qui servira de base pour les futures explorations du goitre pendant plus de 50 ans, avant que le traité de Nièpce emmène une nouvelle avancée significative dans le même domaine. Si le mot goitre est déjà utilisé depuis les romains, c'est Foderé qui impose l'usage du mot "crétin". C'est une déformation du mot chrétien en dialecte valaisan (le Valais, canton des Alpes Suisses). En effet on considérait les crétins comme « chrétiens par excellence puisque incapables de commettre aucun péché ». Appelés encore bienheureux, on vénérât même leurs vêtements après leur mort. Loin d'un caprice linguistique, ce choix traduit la volonté de Foderé de séparer le crétinisme des autres déficits cognitifs.

Les descriptions des crétins sont à peu près constantes d'un auteur à l'autre, si on fait abstraction des sentiments de dégoût ou regret qui y sont fortement présents.(66) On reproduit ici la description de Baillarger de 1873, qui sous une forme courte et épurée, reprend celles des autres auteurs :

« 1° Taille petite, ramassée et trapue ;

2° Tête grosse, avec développement exagéré du diamètre bilatéral ;

3° Face large, aplatie avec écartement des yeux, écrasement du nez à sa racine, bouche grande et lèvres épaisses, surtout la lèvre inférieure ;

4° Col court et large, et très souvent déformé par l'existence d'un goitre plus ou moins volumineux ;

5° Désharmonie du tronc et des membres ;

6° Peau terreuse et blafarde ; rides profondes.

Le caractère principal de cette dégradation physique paraît d'ailleurs consister essentiellement dans le développement exagéré en largeur, de la tête, de la face, du cou, du tronc et des membres. » (Baillarger, Recherches sur les maladies mentales, tome 2, page 516, 1890)

Cette description concerne les crétins adultes ou grands enfants. Foderé est le premier et un des seuls à énoncer des traits distinctifs chez les nourrissons. Ses successeurs constatent juste qu'il est difficile de faire le diagnostic à la naissance, sans approfondir. Foderé décrit donc un aspect disharmonieux avec bouffissures, tête et mains trop grandes, réactions moins vives, tétées très difficiles, souvent un petit goitre à la naissance (« de la taille d'une noix »), somnolence.

Les recherches étiologiques sont exhaustives et la démarche scientifique s'établit. Les analyses chimiques appuient souvent les affirmations et une comparaison minutieuse avec recherche de systématisation accompagne la description. L'iode n'est pas encore connu et les attitudes thérapeutiques sont encore assez empiriques. Les conclusions sont donc assez loin de la vérité, mais l'ouvrage de Foderé nous permet justement de mieux apprécier le progrès effectué pendant ce siècle. Il rejette toute cause alimentaire, que ce soit par principe goitrigène ou par carence quelconque. L'eau également est déchargée de tout effet sur le goitre et le crétinisme, aussi bien par sa composition que par sa température. Il est curieux de voir que les eaux séléniteuses étaient incriminées par certains médecins de l'époque de Foderé, alors que le sélénium est un co-facteur important de l'action périphérique des hormones thyroïdiennes.

Foderé construit sa vision étiologique sur l'humidité et la chaleur de l'air et la génétique. La colloïde des follicules thyroïdiens est considérée comme lubrifiant du larynx et de la trachée. L'air humide relâche le tissu thyroïdien, affaisse les canaux thyroïdo-laryngés et le mucus s'accumule dans la thyroïde. Plus généralement, l'atmosphère humide est donnée comme responsable de certains traits d'hypothyroïdie : frilosité, ralentissement idéomoteur, inexpressivité. Pour faire la différence avec les pays humides non endémiques, Foderé s'appuie sur l'humidité stagnante formant des marécages dans les vallées subalpines. Un gaz toxique serait ainsi produit qu'il nomme "gaz hydro-azoté" avec une toxicité subtile s'exerçant sur le système nerveux. Il explique la pathogénie du crétinisme par un mécanisme

vasculaire : la thyroïde hypertrophiée comprime les carotides et à la fois utilise une grande partie du sang artériel destiné au cerveau. Le crétinisme est donc la conséquence ici d'un cerveau moins irrigué. En plus, il se produirait une fuite de sang veineux vers la thyroïde et les organes génitaux externes hypertrophiés, provoquant ainsi un affaissement cérébral. On appellera cette hypothèse la théorie vasculaire de la pathogénie du crétinisme.

Les origines génétiques du crétinisme énoncées par Foderé restent valables même de nos jours. Les mariages entre parents goitreux en sont souvent la cause, ainsi que les enfants de parents crétins. La transmission est plus importante du côté du père selon Foderé.

Un nouveau pas en avant est franchi en 1951 avec la publication de l'ouvrage de Nièpce.(53) Son imposant traité sur le goitre et le crétinisme sert de référence à toutes les personnes étudiant le sujet après lui. Il a le mérite d'être exhaustif et ouvert. La multiplicité des causes est un postulat essentiel. Une grande partie des causes probables du goitre endémique sont erronées, mais c'est ce qui permet justement à ses successeurs d'avancer en les invalidant et en proposant des hypothèses plus justes. Son souci d'exhaustivité est dû à la volonté de vouloir étudier l'endémie goitreuse dans les limites les plus larges (France, Alpes françaises, suisses et italiennes). C'est pourquoi certaines de ses affirmations sont critiquées et invalidées par des auteurs étudiant l'endémie dans une localité plus limitée. Cela n'empêche pas ces auteurs de proposer pour leur propre sujet d'étude plus circonscrit

de nouvelles combinaisons de causes tout aussi erronées. Une explication à priori logique est obtenue en restant très restrictif.

Ainsi le Dr Chabrand, dans son ouvrage de 1864, considérant exclusivement le Briançonnais, réfute pour cette région l'air humide et peu renouvelé comme cause du goitre et du crétinisme.(14) Il est forcé d'admettre l'eau potable comme cause valable, mais à juste titre critique les auteurs incriminant des facteurs goitrigènes sans jamais pouvoir le prouver par une analyse. De tels facteurs existent vraiment mais le manque de moyens avancés rend impossible l'analyse chimique précise du résidu organique dans les eaux potables.

Il émet une hypothèse très juste à propos de l'iode contenu dans les boissons et les aliments : l'iode protège contre le développement des goitres mais des substances goitrigènes font que dans certaines localités, sa concentration est insuffisante pour empêcher le développement du goître.

Malgré un esprit critique et une bonne logique scientifique, le Dr Chabrand surprend avec sa proposition concrète pour les « vraies » causes du goitre et du crétinisme dans le Briançonnais : selon lui, ce sont les grands écarts de température, les efforts physiques et l'alimentation. L'aggravation par transmission héréditaire est aussi mise en avant.

Pour Chabrand comme pour les autres auteurs du 19<sup>ème</sup> siècle, le manque d'avancées physiologiques porte un coup fatal au raisonnement scientifique. Ainsi pour lui, selon sa topographie anatomique, la thyroïde joue un rôle important dans la respiration et la circulation sanguine. Ce serait une sorte de vase communiquant–

tampon pour la circulation cérébrale. Ainsi un rôle important dans la genèse du goitre est attribué au refroidissement du cou.

H. Bories, médecin militaire, mène des recherches dans la vallée de la Durance et ses affluents.(9) Il se focalise sur l'influence de l'habitus en tant que cause étiologique du goître. Effectivement, la population concernée utilise une nourriture exclusivement locale avec peu d'apports carnés.

COMMUNES	POPULATION	GOITREUX	CRETINS à divers degrés	MOYENNES
Val-Louise Puy-Saint-Vincent Lapisse	2 800	700	150	
Les Vigneaux L'Argentière Saint-Crépin	500 1 250 1 200	125 Peu nombreux 650	15 20 59	Moyenne des goitres 31,56
Champcella Eyglis et Mont-Dauphin	700 1 360	100 Peu nombreux	25 8	Moyenne des crétins 3,40
Risoul Guillestre	950 1 600	600 Peu nombreux	50 9	Moyenne totale 35,83
Saint-Clément Freyssinières	350 900	86 500	30 30	
TOTAUX	11 610	3 761	396	

*Tableau 3 : Tableau des crétins et goitreux dans les cantons de Guillestre et de L'Argentière  
D'après Bories, 1854*

Le tableau suivant est un bel exemple des statistiques menées par les médecins militaires lors des campagnes de recrutement.

COMMUNES	CATEGORIES	1820	1821	1822	1823	1824	1825	1826	1827	1828	1829	TOTAUX		
Nombre des jeunes gens inscrits		53	55	51	52	60	58	78	67	71	68	"	"	616
Argentière	Goitre et crétinisme	"	1	1	"	2	"	2	2	3	2	13	89	
	Affections diverses	1	1	4	2	4	2	5	6	3	6	34		
	Exemptions légales	3	"	5	"	1	"	"	1	"	"	10		
	Propres au service	1	3	4	2	6	4	1	4	3	4	32		
Saint-Martin	Goitre et crétinisme	"	"	3	1	3	1	2	2	5	1	18	107	
	Affections diverses	"	6	"	1	5	4	4	4	9	6	39		
	Exemptions légales	1	2	6	1	4	2	"	2	"	3	21		
	Propres au service	2	2	3	1	3	3	4	5	2	4	29		
Lapisse	Goitre et crétinisme	2	"	"	"	1	1	1	2	3	4	14	54	
	Affections diverses	1	"	2	2	4	"	3	1	4	2	19		
	Exemptions légales	"	1	"	"	"	"	2	1	1	"	5		
	Propres au service	2	3	2	3	2	2	1	"	1	"	16		
Puy-Saint-Vincent	Goitre et crétinisme	"	"	"	1	"	3	2	2	3	4	15	44	481
	Affections diverses	2	3	1	"	1	2	3	8	1	3	24		
	Exemptions légales	"	"	"	1	"	"	"	"	"	"	1		
	Propres au service	1	"	"	2	"	"	"	1	"	"	4		
La Roche	Goitre et crétinisme	"	1	2	"	1	"	1	"	3	3	11	53	
	Affections diverses	"	2	"	1	2	3	2	3	4	2	19		
	Exemptions légales	"	"	"	"	"	"	1	1	2	2	6		
	Propres au service	3	1	1	"	1	3	4	1	2	1	17		
Val-Louise	Goitre et crétinisme	"	1	2	1	1	2	3	4	3	6	23	86	
	Affections diverses	2	5	2	2	7	3	2	3	6	4	36		
	Exemptions légales	"	"	"	1	1	"	"	1	1	2	6		
	Propres au service	4	1	2	2	2	1	4	1	2	2	21		
Levignaux	Goitre et crétinisme	1	"	"	2	"	"	"	1	4	3	11	48	
	Affections diverses	2	1	"	"	4	1	3	3	4	1	19		
	Exemptions légales	"	"	3	"	"	"	"	3	"	"	6		
	Propres au service	"	1	3	"	"	"	1	4	"	3	12		
TOTAUX	Goitre et crétinisme	3	3	8	5	8	7	11	13	24	23	105	481	481
	Affections diverses	8	18	9	8	27	15	22	28	31	24	190		
	Exemptions légales	4	3	14	3	6	2	3	9	4	7	53		
	Propres au service	13	11	15	10	14	13	15	16	10	14	131		
Nombre de jeunes gens visités au conseil de révision		28	35	46	26	55	37	51	66	69	68	481	481	481

*Tableau 4 : Relevé du contingent du canton de l'Argentière, de 1820 à 1829-D'après Bories, 1854*

Dans le contingent du canton d'Argentière, il note une tendance à l'augmentation du goitre et du crétinisme de 1820 à 1830, une stabilité de 1830 à 1839 et globalement un doublement du nombre des cas tous les 10 ans de 1820 à 1850.

H. Bories met en avant l'habitus et ne prend pas en compte une possible carence alimentaire, en eau potable ou un élément goitrigène. L'origine héréditaire du goitre reste valable pour lui avec transmission surtout par le père.

Au niveau thérapeutique, vu l'influence de la localité où l'on réside, ce médecin propose le déménagement. Les gens en bonne santé emménageant dans les localités à risque, développent un goître, ce qui est le principe même de l'endémicité. L'auteur met en avant des démarches eugéniques assez dangereuses par leur caractère radical : empêcher la reproduction des crétineux en refusant leur mariage sur le plan civil et religieux.

A partir du milieu du 19<sup>ème</sup> siècle on commence à rejeter quasi-systématiquement les causes climatiques et liées à l'habitus par rapide comparaison à régions similaires sans endémie goitreuse, comme l'écrit par exemple L.-F.-C.-M. Morétin.(52) Il apporte un certain crédit à l'effort de poussée lors de soulèvements de charges lourdes ou en accouchant, mais la rapidité d'installation rend douteuse cette étiologie. L'hérédité reste admise comme assez valable. Morétin se concentre sur l'origine hydrologique du goitre avec des observations assez concordantes entre sources utilisées et fréquence des goitres. L'accent est mis sur un principe goitrigène

organique, mais dont la preuve reste inaccessible. Certains sels minéraux comme les sels magnésiens, sulfate de chaux, bicarbonate de soude, sont incriminés par certains auteurs et même par McCleeland, autorité dans l'exploration du goitre dans le sous-continent indien.

Cependant, la découverte systématique de fortes concentrations de ces sels dans des régions exemptes de goitres abolit ces hypothèses (actuellement les eaux dures ont une action goitrigène confirmée, mais un apport en iode supérieur annule cet effet).(51)

D'après Morétin, les résidus organiques obtenus après évaporation des eaux seraient un puissant principe goitrigène. Néanmoins, à part la preuve que ces substances sont azotées, aucune autre analyse n'aboutit à une composition concrète. Il est intéressant de voir que l'auteur reconnaît et met en avant la totale ignorance de la physiologie thyroïdienne. Il s'en sert comme argument pour hisser les résidus organiques goitrigènes au même rang que la carence iodée, puisque l'action spécifique de l'iode est aussi inconnue.

Le chimiste français Chatin mène des travaux très exhaustifs concernant la distribution de l'iode dans la nature, les plantes, l'air, le sol et l'eau. Ses travaux sur l'ensemble du territoire français dessinent bientôt une carte des variations de concentration.(13) Les régions à faible concentration coïncident presque toujours avec l'endémie goitreuse. Fort de ses constatations, il propose en 1951 une théorie selon laquelle le goitre endémique et le crétinisme sont dus en grande partie au

déficit en iode dans les ingesta. Malgré que l'auteur ne veuille pas admettre l'absence de sels iodés dans l'eau comme unique cause de l'endémie, les travaux de Chatin sont d'une remarquable concordance. Il arrive même à tracer une carte de la sévérité de l'atteinte en fonction des concentrations décroissantes d'iodo. Il définit trois zones :

- Zone 1 : exempte de goitre et de crétinisme avec iode de 5 à 10 mg/l
- Zone 2 ou de Soissonais : goitre plus ou moins rare, eau dure, et iode de 2,5 à 5 mg/l
- Zone 3 correspondant à la région lyonnaise et celle de Turin : iode de 1 à 2,5 mg/l, goitre plus ou moins fréquent, crétinisme inconnu
- Zone 4 ou de grande endémie : concentration d'iodo inférieure à 0,5 mg/l

Le fait que le goitre et le crétinisme n'ont pas encore d'explication physiopathologique claire est ressenti très vivement par la communauté scientifique et médicale. De là découle la multiplication remarquable des ouvrages sur ce sujet. Certains auteurs, comme on a vu, s'appliquent à élaborer un schéma étiologique commun dans lequel le goitre et le crétinisme sont deux formes du même processus pathologique. Dans ce groupe d'adeptes de l'unicité du goitre et du crétinisme on peut classer Foderé, Boussingault, Morel, Tourdes, Chabrand, Fabre, Bouchardat, Esquirol, Saint-Lager. (49) Sans notion de fonctionnement endocrinien et avec une chimie analytique peu précise, c'est particulièrement difficile. Le travail est donc essentiellement théorique avec tout de même la génétique comme preuve. Ces

travaux restent très ardues et facilement critiquables : la dédifférenciation du crétinisme avec les autres déficits cognitifs reste uniquement descriptive. C'est pourquoi il persiste presque jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle des adeptes du dualisme : le goitre et le crétinisme sont deux pathologies indépendantes. Ici on peut ranger la Commission sarde, Ferrus, Morétin, Parachappe, Koeberé. Le travail de recherche physiopathologique est ainsi en apparence facilité avec négation volontaire de toutes les relations constatées.

Un bon exemple est le mémoire du Dr Verdan de 1883, qui avec beaucoup de conviction, défend l'obstacle au retour veineux cérébral comme cause du crétinisme. De ce fait, il met à pied d'égalité l'hypertrophie thyroïdienne et thymique.(71) Il est encourageant de voir que les causes telluriques du goitre commencent à prévaloir. Cependant on est toujours dans l'idée d'un principe goitrigène plutôt qu'au déficit d'un élément de base. La prophylaxie est donc uniquement représentée par l'éloignement géographique des régions d'endémie. Les composés iodés sont par contre communément admis comme traitement curatif par la communauté scientifique et surtout par la population. Un fait très intéressant relaté par Verdan est le basculement des composés iodés dans le domaine public. Les patients ont désormais recours directement au pharmacien pour se fournir en produits iodés sans que ce soit une action répréhensible. Cette évolution des mentalités populaires est le pré-requis indispensable assurant l'adhésion totale et l'efficacité remarquable des campagnes préventives ultérieures.

Dans le Recueil des Travaux du Comité Consultatif d'Hygiène de France et des actes officiels de l'administration sanitaire en 1878, on regroupe de manière plus synthétique la multitude de propositions étiologiques en quatre doctrines principales. Il n'y a pas de point prépondérant malgré les travaux sérieux accumulés à cette date, réfutant les hypothèses environnementales. On ne peut que constater la réticence à effectuer des avancées prophylactiques en menant des expériences à grande échelle.

Les quatre doctrines sont décrites comme suit :

1. Doctrine des causes multiples suivant laquelle l'endémie serait produite par la réunion, dans certaines régions, des quatre conditions suivantes : extrême humidité de l'air, sa viciation par des miasmes ou par défaut de renouvellement, absence d'insolation et insalubrité des eaux.
2. Doctrine de l'intoxication miasmique, l'endémie étant produite par un analogue du miasme paludéen.
3. Doctrine hydro-tellurique, selon laquelle il existerait dans les eaux potables un agent toxique qui serait la cause spécifique de la maladie.
4. Doctrine de l'ioduration insuffisante d'après laquelle l'endémie serait causée par l'absence d'iode dans l'air, l'eau et la terre.

Il faudra attendre le 20<sup>ème</sup> siècle pour épurer la physiopathogénie du goitre endémique dans sa forme actuelle : la carence iodée comme cause principale et en moindre mesure les substances goitrigènes.

## 5. Développement des prises en charge des goîtres

### 5.1. Préambule

Dans le titre ci-dessus, on préfère utiliser le pluriel (goîtres) pour souligner le mérite des médecins de cette époque. Il est clairement établi de nos jours qu'un goître peut avoir de multiples étiologies : endémique, infectieuse, auto-immune, cancéreuse, etc. Avant les années 1900, la physiologie thyroïdienne et le concept même de sécrétion endocrine étaient pratiquement inconnus. La thyroïde était en quelque sorte une « boîte noire ». En fins cliniciens férus d'observations et d'expériences, nos prédécesseurs ont malgré tout souvent réussi à aller dans le bon sens étiologique. Avancer la différence entre le goitre endémique et les autres étiologies comme un fait clairement établi a nécessité le travail de plusieurs personnes sur de nombreuses années et pays dans le monde.

Nous considérons que le concept de médecine préventive moderne est directement issu des notions scientifiques de goitre endémique. En effet, une fois devant l'ampleur du phénomène pathologique dans l'espace et dans le temps, les médecins et scientifiques de l'époque ont été forcés d'admettre que le traitement de chaque cas particulier ne suffisait plus.

Comme nous le verrons plus loin il y a eu plusieurs paliers évolutifs vers une médecine préventive opérationnelle. D'abord le traitement ponctuel destiné à un patient bien précis a été multiplié et distribué au plus grand nombre de personnes présentant grossièrement les mêmes symptômes. Cette simplification à l'extrême a

été souvent inefficace et parfois dangereuse. Les doses utilisées étaient trop importantes et la prise toujours limitée dans le temps.

Les expériences du stade intermédiaire ont utilisé des doses plus adaptées à une prise prolongée, mais la forme galénique était peu adaptée au plus grand nombre. Il manquait également le cadre législatif, mesure essentielle pour la pérennité de tels programmes quoique non scientifiques.

Les derniers essais se rapprochent beaucoup de celui de Marine et Kimball et diffèrent uniquement par le manque de médiatisation et d'appui politique.

## 5.2. Prévention passive du goitre

Plusieurs auteurs du 19<sup>ème</sup> siècle ont avancé des causes du goitre environnementales ou liées à l'habitus. On se doit donc de présenter ici leurs propositions préventives même basées parfois sur des postulats inexacts.

Foderé en premier, puis Nièpce et quelques autres auteurs jettent leur dévolu sur l'humidité de l'air vicié et chaud, son faible renouvellement. Ils proposent donc l'assèchement des marais et le défrichement des bois. Les arbres retenant et produisant de l'humidité sont pour eux une cause directe des goitres ; en trop grand nombre dans les vallées alpines, il faut les supprimer autour des habitations. Il y a également des propositions plus générales comme surélever les habitations, les éloigner des cours d'eau, établir les villages à des endroits plus élevés. On va jusqu'à

recommander l'amélioration du réseau routier, la maîtrise des rivières, la conception de maisons propres et aérées.

L'origine héréditaire du goitre et du crétinisme a fait faire à plusieurs auteurs des propositions plus ou moins radicales. Le trait commun de ces propositions est leur caractère inapplicable. En effet, il faudrait d'après ces auteurs (Foderé, Chabrand, Nièpce ...) instaurer un âge minimum du mariage pour les hommes (24-25 ans) et pour les femmes (20 ans), limiter la consanguinité et déconseiller les mariages entre goitreux et/ou crétineux. De telles immiscions dans le libre arbitre des habitants n'avaient aucune chance de voir le jour. D'autres comme H. Bories vont plus loin en proposant d'ériger ces conseils en lois interdisant certains types de mariages. D'autres, plus réalistes, abandonnent l'idée d'une mesure administrative mais insistent sur l'influence de l'Eglise en désapprouvant ces mariages.

L'eau étant de plus en plus mise en cause, de nombreux auteurs dont Guy et Dagand (1864) proposent une modification de l'approvisionnement en eau potable. Cette proposition est en théorie très intéressante : on résout du même coup les problèmes de carence iodée, de dureté trop élevée ou d'éventuelles substances goitrigènes. Il s'agissait d'accumuler l'eau de pluie dans des citernes et d'utiliser uniquement cette eau de citerne. Le coût exorbitant rendit ce projet irréalisable pour la population entière. Certaines familles aisées de l'époque utilisèrent ce moyen avec succès d'après les auteurs.

L'hypothèse vasculaire de l'origine des goitres faisait déconseiller les efforts violents et les efforts de poussée en particulier. Les efforts de poussée pendant

l'accouchement étaient aussi incriminés (Nivet, Cavaroz).(54),(55) Les auteurs eux-mêmes avouèrent qu'il est difficile d'envisager un accouchement sans effort, néanmoins certains proposèrent l'accouchement sous anesthésie (utilisation du chloroforme).

Un des moyens les plus défendus découle de la définition même de l'endémie : si le goitre est endémique dans une région, il faut quitter cette région.(21) Ce fait était connu depuis toujours des habitants. Dans une certaine mesure, il était déjà utilisé dans quelques vallées suisses : les femmes aisées envoyaient leurs enfants à une nourrice dans une autre localité réputée non goitreuse.(19) Si au début du 19<sup>ème</sup> siècle, les auteurs se contentent de citer ces exemples, 30 ou 40 ans plus tard, on les convertit en mesures gouvernementales.(50)

La mesure qui aurait le plus d'impact selon plusieurs auteurs est de ne plus considérer le goitre comme un motif d'exemption au service militaire.(18) Loin d'ignorer ces soldats goitreux, on propose au contraire de les disposer systématiquement dans des garnisons côtières ou dans les colonies. Cette mesure les débarrasserait de leur goitre et enlèverait tout intérêt aux pratiques largement répandues de provoquer le goitre en cherchant l'exemption. Mieux que les chimistes de l'époque, les jeunes gens destinés au service militaire connaissaient très bien les eaux pauvres en iode et les substances goitrigènes. En suivant ce mode d'alimentation bien particulier, ils développaient, souvent en l'espace de quelques mois, un goitre de taille suffisante pour être visible.(48) Il y eut beaucoup d'autres

moyens plus folkloriques qu'efficaces : porter une cravate très serrée, boire de l'eau glacée, souffler très fort dans une bouteille vide ...

En dehors de la sphère militaire, on propose l'incitation au départ sous forme de poste administratif ou concession dans des régions non endémiques. L'appareil de l'Etat devait les destiner spécifiquement aux habitants des contrées goitreuses. Aucun auteur ne mentionne bien sûr les personnes qui devraient remplacer les habitants ainsi délogés. De vastes régions françaises correspondant aux zones endémiques seraient ainsi dépeuplées, ce qui est inacceptable d'un point de vue démographique. (55)

### 5.3. Jean-Baptiste Boussingault, père de la prévention par le sel iodé

Jean-Baptiste Joseph Dieudonné Boussingault naquit le 2 février 1802 à Paris. D'origine modeste, il organisa lui-même son éducation en suivant des cours au Muséum National d'Histoire naturelle et le Collège de France.(10) Il développa ses talents de chimiste à l'Ecole des Mines de Saint-Étienne. Il est classé hors concours et sort breveté de la deuxième promotion de l'école. Il doit cette distinction à ses travaux sur les aciers chromés. Chaperonné par le célèbre naturaliste allemand Alexandre Von Humboldt, il se voit offrir la possibilité de travailler en Amérique du Sud. Vers 1820, Simon Bolivar cherche en Europe des ingénieurs talentueux pour créer une école d'ingénieurs à Bogota. Boussingault s'embarque pour l'Amérique du Sud le 25 septembre 1821 et il y reste dix ans.(11)

Une activité intense emplit ces années. Il est à la fois ingénieur industriel, militaire et scientifique. Soucieux de la santé des travailleurs dans ses mines, et appuyé par une demande du Ministère de la guerre colombien, Boussingault se lance dans des recherches sur le goitre.<sup>(31)</sup> Véritable fondateur de la chimie agraire moderne, il n'est pas rare de le voir formuler à cette occasion pour la première fois le concept de carence alimentaire. Boussingault reconnaît modestement qu'il n'est pas médecin et donc pas expert en matière de goitre. Ses recherches très approfondies dépassent pourtant par leur qualité de nombreux ouvrages publiés longtemps après. Avec grand soin, il analyse le peu de propositions étiologiques disponibles à l'époque.<sup>(29)</sup> Après avoir étudié les reliefs et les climats colombiens très variés, il réfute la thèse du climat chaud et humide, de l'air vicié et peu renouvelé et de la température trop basse des eaux potables. L'élévation au-dessus du niveau de la mer est au contraire bien corrélée pour lui avec la fréquence des goitres.

Deux exceptions notoires à cette règle sont les vallées d'Antioquia et Cauca. Comme dans les autres vallées des Hautes Andes, on ne consomme là que du sel gemme ou fabriqué sur place en général. Les sources d'eau potable donnent par contre une eau légèrement salée et à teneur élevée en iode. Cet apport compense donc celui des habitants des plaines côtières fourni par le sel marin et les produits marins. Les Indiens des vallées d'Antioquia et Cauca avaient eux-mêmes trouvé la meilleure prophylaxie contre le goitre. Ils agrémentaient leurs plats avec la saumure obtenue après concentration de l'eau de certains puits qu'ils appelaient "huile de sel" (aceite de sal). Par ailleurs, ils ne consommaient pratiquement pas de sel à proprement

parler. Boussingault analysa cette substance et y découvrit une forte teneur en iode. Le sel gemme et les eaux de source ou glaciaires des autres vallées en étaient par contre privés.

Fort de ces découvertes, Boussingault propose pour la première fois une distribution de sel iodé aux habitants des montagnes pour prévenir le goitre. L'utilisation thérapeutique n'en est qu'à ses débuts, il met pourtant déjà en garde contre les possibles effets toxiques de l'iode médicament. Il est persuadé que la consommation ubiquitaire et continue de l'iode à très petites concentrations est préférable. Les concentrations qu'il propose (1/10000) sont d'ailleurs encore utilisées de nos jours. Voici en une phrase, tout le concept de prévention du goitre endémique qui ne fut réalisé qu'un siècle plus tard : « Je considère comme certain que le goitre disparaîtrait des Cordillères, si l'autorité prenait des mesures convenables pour qu'il soit établi dans chaque chef-lieu de canton où le goitre est endémique, un dépôt de sel contenant de l'iode, et dans lequel chaque habitant pourrait aller acheter le sel nécessaire à sa consommation » (Annales de Chimie et de Physique, tome 48, pages 68-69, 1831). Le Ministère de la guerre colombien ne fit pourtant rien, reléguant le travail visionnaire du jeune scientifique aux rayons des bibliothèques.

#### 5.4. Début du 19<sup>ème</sup> siècle- utilisation exclusive de l'iode en tant que traitement

##### 5.4.1. Travaux fondateurs de J-F. Coindet

La découverte de l'iode est annoncée au grand public depuis six ans bientôt lorsque le remarquable mémoire du Dr Coindet apparaît. (28) Il est le premier à faire l'analogie entre l'éponge calcinée traditionnellement utilisée dans le traitement du goitre et l'iode. Les chimistes utilisant les cendres d'un autre organisme marin pour la production d'iode, le varech, l'analogie est vite émise. Coindet soupçonne la présence d'iode dans l'éponge calcinée et la soumet à l'analyse par Jean-Baptiste Dumas, pharmacien et chimiste de renom à Genève. Dumas prouve la présence quoique très faible d'iode dans l'éponge calcinée.(70) Il émet l'hypothèse que l'iode en est le principe actif agissant sur les goitres et dès 1819, entreprend son utilisation médicale. Dans son mémoire présenté le 25 juillet 1820, il utilise une fois l'adjectif endémique, mais plus pour illustrer la grande abondance de goitreux en Suisse Romane. L'absence de connaissances sur la thyroïde figure clairement comme un obstacle énoncé au début de son exposé. Fait marquant, il va jusqu'à douter et même nier la fonction glandulaire de la thyroïde. En effet, on ne conçoit à l'époque comme glande qu'un organe à fonction exocrine évidente, or la thyroïde en est dépourvue. Nous considérons que pour certains postulats, le travail de Coindet est le reflet des connaissances de l'époque. On constate donc que le goitre, le crétinisme et les scrofules sont vus comme trois maladies différentes.

Nous voyons là l'avancée considérable effectuée par Nièpce et ses confrères 35 ans plus tard, vers 1855, quand la relation goitre-crétinisme est clairement établie.

A l'époque de Coindet, les obstacles cités ci-dessus et l'inconnu entourant l'administration de l'iode incitent à la prudence. On estime donc que cette première phase de traitement personnel exclusif correspond à la phase expérimentale de l'application de l'iode. La durée assez longue de cette phase est due à l'absence de connaissances physiologiques et à une pharmacologie encore assez rudimentaire. Les doses que Coindet utilise sont nettement supérieures aux doses journalières moyennes. Agissant en pionnier, il augmente les quantités administrées jusqu'à obtention de la réduction du volume des goitres la plus rapide. Ainsi, il utilise 159 mg/jour pendant six semaines après une dose initiale de 53mg/jour, puis 106mg/jour pendant deux semaines (respectivement 3, 2 et 1 grain en ancienne mesure). La dose d'entretien de 153 mg correspond à environ 1000 fois les besoins journaliers. On voit ici les limites d'ordre scientifique aussi bien en chimie qu'en pharmacologie : l'unité de poids la plus petite était le grain équivalent à 53 mg.

Néanmoins, en à peine un an, Coindet ouvre une nouvelle voie dans la médecine : l'utilisation de l'iode et de ses composés. Le côté spectaculaire de la guérison combiné avec l'attrait d'un nouvel élément qu'est l'iode suscite un engouement sans précédent dans le siècle qui suit.

#### 5.4.2. Les successeurs contemporains de Coindet- développement de la phase initiale

Les publications de Coindet sur l'application de l'iode dans le traitement du goitre eurent un effet sensationnel. Non seulement le médicament était entièrement

nouveau, mais il provoquait une guérison prompte. Une multitude de médecins se mirent à utiliser et explorer les propriétés de l'iode.

Parmi les premiers ayant pris l'exemple de Coindet, on peut citer le Pr. L. Formey de Berlin, personne très influente puisqu'il était médecin et conseiller personnel du roi de Prusse. Il s'empessa de traduire en allemand les travaux de Coindet et continua des travaux sur l'application de l'iode. Le Dr De Carro de Vienne utilisa rapidement et activement le nouveau traitement et seulement un an après Coindet, il fournit deux publications dessus.(20) De Carro s'oppose avec efficacité aux praticiens réticents à l'usage de l'iode avec un argumentaire clair et fourni. Comme il le remarque très justement, de nombreux autres médicaments sont des toxiques à forte dose. Il insiste ainsi sur la rigueur dans tout le processus thérapeutique, de la fabrication à l'observance. Il mentionne par exemple une Police Médicale qui fonctionnait à Vienne à cette époque, vérifiait les prescriptions, et « qui défend sévèrement aux apothicaires la vente de tout médicament dangereux sans l'ordonnance d'un médecin, et qui les surveille sans relâche ». (Bibliothèques des Sciences, Belles Lettres et Arts, Tome 17<sup>ème</sup>, 1821. pages 65-75)

De Carro exhorte ses confrères également à faire preuve de la plus grande prudence et d'une autocritique constante afin d'éviter les incidents. Il est persuadé que tous les effets secondaires graves sont dus soit à une prescription incorrecte soit à une prise incorrecte, ou enfin une automédication sans rapport avec le goitre, et en méconnaissance totale des doses thérapeutiques.

Au vu des résultats obtenus dans le traitement du goitre, de grands espoirs furent portés sur l'iode. Rapidement, en l'espace de quelques années, il fut appliqué avec plus ou moins de succès dans des dizaines de pathologies différentes. Bien que notre travail concerne le goitre endémique, on ne peut pas parler d'iode au 19<sup>ème</sup> siècle sans un bref tour d'horizon des autres applications médicales. Des dizaines,

voire des centaines de pathologies sont concernées. Ceci est d'autant plus vrai qu'au début du 19ème siècle, les lacunes physio-pathologiques donnaient des diagnostics-''parapluie'' abritant plusieurs pathologies. On peut citer les scrofules, regroupant toutes sortes d'adénopathies et problèmes lymphatiques, les squirrhes regroupant des déformations d'organes visibles (aussi bien rétractiles qu'oedémateux), etc.(68)

Déjà en 1837, on peut citer comme domaine d'application des médications iodées la goutte (Mrs Tardy et Gondrin, Valentin, Miligan, Bayle), la tuberculose (Mrs Brérat, Benaben, Gallaway), la syphilis (Mr L. Henry), l'aménorrhée (Coindet, Brérat, Sablairoles), divers cancers (Ulmann, Wagner, Henneman), également la chorée, la surdité, la dysphagie, les déformations vertébrales, les paralysies et beaucoup d'autres.(47)

#### 5.4.2.1. Formes galéniques utilisées

Animés par l'enthousiasme des expérimentateurs qu'ils étaient, les contemporains de Coindet ont essayé l'iode sous toutes ses formes en tant que médicament. Il y a eu rapidement des résultats désastreux, des issues mortelles même. Une opposition acharnée s'est rapidement organisée contre toute utilisation de l'iode en stipulant que c'était un poison dangereux. Ce mouvement de scepticisme voire d'opposition acharnée persista plus d'un siècle et d'illustres médecins l'ont alimenté, abusant parfois de leur notoriété. Ce côté de l'application de l'iode est assez intéressant et riche : on lui consacra un chapitre à part.

Certaines formes galéniques ont rapidement été abandonnées soit par inefficacité soit par dangerosité. Les vapeurs d'iode ont été utilisées dans diverses expectorations par Mr Berton, avec un succès très aléatoire. L'iode-élément pur ingéré provoque de vives irritations digestives et vomissements incoercibles. Vu l'effet toxique évident, cet usage resta marginal et le Dr Orfila l'utilisa surtout dans l'expérimentation animale. Les dissections pratiquées sur ses cobayes montrèrent des ulcérations gastro-intestinales étendues. (47)

L'ingestion de certains sels d'iode fut également transitoire. On peut citer l'iodate d'ammoniac (utilisé dans les rétentions glandulaires), l'iodure d'arsenic, l'iodure d'antimoine, l'iodate de baryte, et de calcium (utilisé dans les scrofules). Une utilisation un peu plus large était faite avec l'iodure de fer dans les états combinant anémie et scrofules –très instable et émétique, son usage évolua peu. L'iodure de soufre était largement utilisé dans les maladies dermatologiques, mais très irritant, fut abandonné. L'iode dissous dans de l'éther (teinture éthérée) fut rapidement abandonné à cause de l'intolérance digestive complète de doses supérieures à dix gouttes. (68)

Les galéniques les plus utilisés furent les sels de potassium et de sodium et la teinture alcoolique d'iode. C'est l'insolubilité quasi-totale de l'iode dans l'eau qui a poussé les premiers prescripteurs et pharmaciens à les élaborer et à les utiliser. La bonne stabilité des iodures de potassium et de sodium même mélangés à divers aliments ou boissons est une qualité indéniable. (41)

Mais c'est surtout l'excellente tolérance digestive même à doses élevées qui les fit préférer aux médecins. L'iodure de potassium, de loin le plus usité, se présente sous forme de cristaux blancs, cubiques, de saveur âcre et piquante, très soluble dans l'eau et l'alcool.(64) La solution aqueuse fut la plus utilisée, administrée en gouttes, bien qu'on l'ait mélangée souvent avec le vin ou certains sirops.(62) La teinture alcoolique d'iode fut également assez utilisée. Mais cette solution avait un goût plus fort et surtout une instabilité dans le temps. La teinture se dissociait rapidement, déposant au fond de l'iode-élément solide. Les deux solutions, alcoolique et aqueuse, furent employées souvent au début à la dose de 1 grain (53 mg) par 20 gouttes. La dose d'entretien de Coindet de 20 gouttes trois fois par jour ne fut plus jamais dépassée du fait des intoxications iodiques occasionnées.

L'usage externe fut tout aussi répandu en ce début du 19<sup>ème</sup> siècle. La plupart du temps, on préparait des pommades avec l'iodure de potassium et en moindre mesure avec l'iodure de plomb dissous dans un corps gras. Le plus utilisé à l'époque fut l'axonge (graisse de porc transformée). Sous forme de friction ou cataplasme, on appliquait ces pommades sur le goitre ou toute autre partie du corps pour les autres pathologies. Cette forme galénique fut source de nombreuses intoxications. Elle était très active, avec un passage systémique accru, contrairement à l'opinion du large public de l'époque. Le passage systémique était clairement établi après application externe par le Dr Bennerscheidt et le Dr Cantu de Turin. Ils retrouvaient l'iode dans les urines, le sang, la salive et la sueur. Les pommades trop concentrées ou appliquées en grande quantité provoquaient même une impressionnante pustulose.

Lugol utilisait également la solution aqueuse d'iode de potassium ainsi que la teinture alcoolique en bains. Il reconnaissait cependant que ce sont les vapeurs d'iode dans ce dernier cas qui agissent.(68)

#### 5.4.2.2. Les premiers effets thérapeutiques observés

En l'espace d'une dizaine d'années seulement, plusieurs médecins entreprirent le traitement régulier des goitres avec des composés iodés. On pourrait citer les Drs Irminger, Baup, Manson de Nottingham (publication en 1826), Ulrich (publication en 1825), Henning, Lacrosse, Formey et Graeffe de Berlin, etc. Six semaines à deux mois étaient communément admis pour dissiper les goitres. Néanmoins, on constate rapidement que l'iode est inefficace contre les goitres inflammatoires ou cancéreux.

Plus généralement, on attribuait à l'iode des qualités de stimulant digestif, expectorant, régulateur de l'appareil génital, anti-infectieux (utilisé contre la tuberculose et surtout largement contre la syphilis). On lui attribua des qualités d'anti-poison pour les alcaloïdes végétaux (Dr Donné, 1829). Bien que les propriétés antiseptiques ne sont pas encore clairement énoncées, on le reconnaît très efficace contre les leucorrhées, les blénorrhagies, la syphilis tertiaire, et même certaines maladies de peau (dartres, teignes, etc.).

A cette époque, les incidents mortels des traitements iodés furent souvent autopsiés. On observait une altération majeure du système digestif avec dissociation de la muqueuse gastrique des tuniques sous-jacentes, œdème majeur de la paroi

intestinale. Le foie était augmenté de volume et manifestement remanié dans sa structure et sa couleur.

## 5.5. Milieu du 19<sup>ème</sup> siècle : foisonnement des études et émergence de la prévention

A partir des années 40-50 du 19<sup>ème</sup> siècle l'expérience de l'utilisation thérapeutique de l'iode est suffisante pour envisager des tentatives d'usage prophylactique. Les incidents dûs au surdosage et les effets parfois aléatoires font réfléchir beaucoup de médecins sur un usage le plus faible possible avec une prise continue au long cours.

### 5.5.1. Multiplication et amélioration des études statistiques

A cette époque, on assiste à un essor des études statistiques dans une forme plus rigoureuse que celles des commissions de recrutement. Cela concourt à la prise de conscience du caractère vraiment étendu de l'endémie et sa relation intime avec le crétinisme dans le même cadre pathologique. Les enquêtes réalisées par des médecins sont bien exécutées, mais dans des régions limitées et souvent les mêmes : les Alpes Suisses et Françaises.

La première véritable enquête nationale est celle commandée par le roi Charles Albert des états sardes à partir de 1845 (1). L'accent est mis dans cette enquête sur le crétinisme, considéré comme une dégénérescence de la race humaine. La commission est composée de médecins et de chirurgiens, d'un géologue, d'un

chimiste et d'un inspecteur des mines. Le recensement des goitreux et des crétins, base du travail de la Commission, a été effectué par les clergés et les administrations locales. S'ensuit une discordance profonde dans les données par ignorance, omission et manque d'objectivité. La Commission est incapable de tirer des tendances ou des relations de ces données. Malgré leur inexactitude, ces statistiques ont un atout de taille : leur envergure nationale. Cela leur vaut une place de référence pour de nombreux auteurs. La Commission se reconnaît incapable de proposer une étiologie bien précise du crétinisme et du goitre. Le Dr Cantu, le chimiste de la Commission, trouve bien un déficit en iode dans les eaux et le sol des zones concernées, mais par manque de concordance statistique, cette cause est écartée. On affirme même que le goitre et le crétinisme sont deux pathologies à part entière, sans aucune relation.

A partir de là, les recommandations s'effondrent dans le moralisme religieux et l'hygiénisme général, et on propose un programme de lutte contre le goitre et le crétinisme endémiques comportant pas moins de 24 recommandations.

Ces conclusions sèment le désordre dans les opinions médicales. En se basant dessus et en dépoussiérant de vieux concepts, on essaie de donner une pathogénie différente du goitre et du crétinisme. Ceci contraste avec les travaux plus valables qui sont au stade de l'usage des composés iodés en tant que prévention / traitement des deux phénomènes à la fois.

Pour tirer les faits au clair, le gouvernement français commande lui-même une enquête. Elle dure plus longtemps et les résultats sont traités avec plus de soin. Commandée en 1861, ses conclusions définitives ne sont publiées qu'en 1873 dans le

Recueil des travaux du Comité consultatif d'hygiène (la commission sarde publie en 1848 ses résultats, trois ans après son début). Le directeur de l'enquête française, le Dr Baillarger, est plus scientifique et moins moraliste, adepte de la carence iodée comme cause prépondérante. A la différence de la commission sarde, il pondère fortement ses résultats. Un travail statistique important est mené par analyse et comparaison de toutes les études disponibles avec d'importantes déductions faites (l'équivalent d'une méta-analyse actuelle).

Ainsi, en France, par comptage direct, on obtient pour une population des plus de 21 ans de 22 884 009 de personnes, 374 043 goitreux, soit 1,5%. Par déduction, chez les moins de 21 ans, il obtient 74 000 goitreux, avec 50 à 60 000 de plus pour les corrections. Ces corrections concernent la population trop faible des moins de 20 ans, la sous-estimation de la fréquence chez les femmes, et les hommes non examinés par les commissions de recrutement. On arrive ainsi à environ 500 000 goitreux pour une population globale d'environ 36 millions, soit 1,39% de la population.

5.5.2. Premières propositions de démarche prophylactique active et leur mise en œuvre

A côté de la prophylaxie passive exposée plus haut, il devient clair qu'une prophylaxie active est nécessaire aussi. La théorie de la carence iodée prend de l'ampleur et gagne en crédibilité avec la multiplication des recherches chimiques. Remplacer ce qui manque : l'iode, devient le but de nombreux médecins. L'iode avait acquis une solide réputation en tant que traitement très actif pour nombre de

pathologies. Or, utiliser un médicament tout le temps chez tout le monde, y compris des personnes en parfaite santé, provoquait de vives réticences.

A ce propos, on constate que la notion de traitement au long cours s'est développée au 20<sup>ème</sup> siècle. Pour les médecins du 19<sup>ème</sup> siècle, il était admis d'utiliser un traitement le moins longtemps possible ou de manière discontinue si un usage prolongé était nécessaire. Malgré l'adaptation à l'usage prophylactique en diminuant les doses, les médecins redoutaient des effets néfastes.(60) Cette opinion largement répandue est bien formulée par le Dr Chabrand dans son ouvrage de 1864. Les travaux de Rillet sur l'iodisme constitutionnel sont déjà connus à cette époque, ce qui rajoute de la crédibilité à l'idée que la prévention iodée est dangereuse. Le Dr Chabrand se replie donc sur l'usage d'éponges calcinées pour une administration au long cours. C'était également l'opinion de ses confrères traditionalistes : un remède aussi ancien et que la population s'est approprié, ne peut pas nuire.

En réalité, les analyses précises de Chatain et d'autres chimistes prouvent le contraire : il est impossible d'assurer un apport constant d'iode en utilisant l'éponge calcinée. Les variations de concentration d'un animal à l'autre sont trop importantes, sans parler du manque de fiabilité en ce qui concerne la provenance des cendres. Cet ancien remède est ainsi lentement mais définitivement discrédité auprès des médecins pour un usage à grande échelle.

Le Dr Grange de Genève est le principal instigateur de la prophylaxie par le sel iodé à partir des années 1840.(23) Il mène un travail important pour affiner la dose d'iode utilisé et impose le sel iodé comme vecteur principal. Les doses qu'il

préconise sont un peu plus hautes que les doses actuelles. Malgré cela, les médecins exécutant les programmes préventifs considèrent cet apport comme trop faible. Ainsi, lors des premières utilisations à grande échelle en France, on administre en plus du sel iodé des pastilles ou de l'eau iodée, et des bouteilles ouvertes d'iode-élément laissant s'évaporer une quantité non négligeable. En effet, on laissait ces bouteilles dans les dortoirs, d'où une forte exposition des enfants participant au programme préventif. On fit de la manière décrite ci-dessus un usage préventif dans trois départements français de 1842 à 1858. A cause des doses assez élevées, il y a eu des cas de toxicité iodée. Au lieu d'améliorer et d'élargir ces usages après un contrôle, on les abandonna après les travaux très critiques de Rillet.

Sur le plan préventif, Morétin voudrait idéalement soustraire entièrement les eaux goitrigènes, mais la complexité logistique rend la tâche ardue. Il est forcé d'admettre que la prophylaxie active passe par la iodation du sel alimentaire. Cet enrichissement possède tous les critères de la prophylaxie efficace : ubiquité, coût modique, réalisation simple.

En ce qui concerne la prophylaxie active, H.Bories s'inspire des propositions concrètes du docteur Grange : iodation du sel avec 0,01 g à 0,5 g de KI / kg de sel. Il se base également sur la constatation après enquête du Dr Roulin au Mexique : le changement de sel alimentaire dans la ville de Mariquita a provoqué en l'espace de 40 ans de nombreux cas de goitre et de crétinisme totalement absents avant. Les analyses chimiques de Boussingault, commanditées par Roulin, confirment la teneur en iode beaucoup plus faible dans le sel nouvellement utilisé.

H. Bories conclut qu'il y a quatre moyens de lutter contre l'endémie goitreuse :

- 1) Dispense de service militaire des hommes atteints
- 2) Interdiction d'officier des mariages entre crétineux
- 3) Emploi exclusif de sel iodé dans les cantons goitreux
- 4) Construction d'établissements adaptés à l'hébergement des crétins

On peut remarquer encore une fois que la supplémentation du sel alimentaire n'est pas mise en avant, ce qui disperse les initiatives de prophylaxie sur le plan gouvernemental.

#### 5.6. Deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle : les premières expériences de prévention en Europe

Les bases idéologiques de l'usage moderne des composés iodés sont jetées dans les années 60 du 19<sup>ème</sup> siècle.

A cette époque le Dr A.A. Boinet emploie pour la première fois le concept d'alimentation préventive plus que médicament. (7) Se basant sur le postulat répandu d'harmonie avec la nature, il émet l'idée qu'une forme peu concentrée d'iode prise en continu est plus efficace et moins nocive. Surtout, il met en exergue l'importance de l'observance pour le succès de telles mesures : ainsi les aliments enrichis en iode sont pris sans notion de contrainte et sans notion de médication, spécialement en ce qui concerne les enfants.

La méconnaissance du métabolisme thyroïdien en 1860 ne permet pas, cependant, d'administrer la bonne dose d'iode. Les concentrations utilisées sont encore souvent trop fortes. Ceci amène l'obligation d'une prise discontinue pour ne pas voir apparaître les effets indésirables d'une intoxication iodée.

Les travaux du Dr Boinet constituent la transition entre médication et prophylaxie. L'idée d'un usage préventif est clairement établie mais pas au sens actuel.

L'administration des composés iodés n'est pas encore proposée pour toute la population mais seulement pour « les individus dont la constitution a besoin d'iode ». [ page 9, De l'alimentation iodée comme moyen préventif et curatif]

Les premières applications massives en France sont plutôt avec une intention thérapeutique que prophylactique. On prouve néanmoins l'innocuité des préparations iodées et l'impact positif dans la population est important. C'est le cas à Rosières en 1856-57 où sur une population de 2300 habitants 400 goitreux sont améliorés.(58)

En 1900, Wagner Zaregg, un psychiatre autrichien, réussit à convaincre le gouvernement autrichien de mener un essai prophylactique en Styrie (région autrichienne). En 1908, un millier d'enfants en bas âge sont ainsi traités avec une préparation opothérapique. Ces résultats sont très encourageants, mais on ne dispose pas de statistiques précises et la relative complexité de la gestion de l'opothérapie met fin à cette expérience. (56)

En France, après l'abandon de la prophylaxie assez large dans les trois départements alpins, on mena à nouveau un autre essai prophylactique en 1873 chez les écoliers d'Alby sur Cheran (petite commune au sud du lac de Genève). Sur les 640 enfants chez qui on a décelé un goitre, 490 ont reçu des pilules contenant 10 mg d'iodure de potassium, tous les jours, 75 jours par an. Les 150 enfants restants n'ont pas été autorisés par leurs parents de participer à l'essai. 361 enfants parmi les traités ont eu une disparition complète du goitre, et 129 ont été améliorés. Aucun cas d'effets secondaires néfastes n'a été observé. Malgré ces résultats très prometteurs, il n'y a pas eu de suite. (43)

Deux autres essais prometteurs sont mentionnés par Baillarger lors de la publication en 1873 des résultats de la grande enquête nationale.

Les médecins ont bien progressé dans leurs recommandations prophylactiques au cours de la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle. Il n'y a plus d'incertitudes et de conseils trop vagues ; on écrit directement aux dirigeants concernés dans le gouvernement. Guy et Dagand fournissent ainsi en 1864 un recueil

de recommandations de très bonne qualité qui n'a rien à envier aux conclusions de la commission suisse de 1922.(18) Ils donnent des dosages précis (1/1000 à 1/6000 – iode/kg de sel) et prônent le maximum d'incitations : prix du sel iodé inférieur au sel ordinaire, exonération d'impôts pour la production et le commerce, et contrôle d'une distribution la plus large possible. On avance aussi la proposition intéressante de l'usage du sel iodé pour le bétail. Ainsi, les produits carnés et le lait seraient une source supplémentaire d'iode. Une volonté de surveillance constante et d'analyses statistiques de la prophylaxie est émise, pour répondre à d'éventuelles craintes d'effets négatifs.

Aucune décision gouvernementale ne répond à ces recommandations insistantes, et un désintérêt s'installe à partir de 1880. A cette époque, la physiologie thyroïdienne fait de grands progrès, mobilisant de nombreux auteurs. En revanche, la prophylaxie active par le sel iodé ne bénéficie quasiment plus de nouvelles recherches. Tout au plus, on cite les auteurs ayant écrit dessus avant.

#### 5.7. Progression du cadre politique et législatif

La réelle efficacité de la prévention iodée n'est qu'en partie tributaire des avancées médicales et scientifiques. Un large soutien gouvernemental est toujours indispensable : les lois et les décrets sont le seul moyen de pérenniser les constatations médicales. En effet, dans des cas exceptionnels, le secteur privé représenté par les industriels et les commerçants parvient à autogérer le sel iodé (Michigan, USA, 1920-24), mais dans la plupart des cas, un encadrement est nécessaire. Voici les caractéristiques du programme préventif contre le goitre endémique qui le rendent incompatible avec une gestion privée :

- Couverture très grande, souvent de pays entiers
- L'action est soutenue dans le temps sans limite de durée

- Accessibilité à la population entière donc contrôle des prix qui doivent être aussi bas et invariables que possible. Ce point en particulier est à priori incompatible avec une démarche de capitalisation commerciale.
- Besoin de concordance et coopération internationale, les régions d'endémie goitreuse concernant toujours plusieurs pays limitrophes.
- Nécessité de contrôle permanent et surveillance de l'efficacité via des études et des enquêtes, en étroite collaboration avec les organismes de santé, qui eux aussi sont au niveau gouvernemental.

La vie politique française fut particulièrement agitée au 19<sup>ème</sup> siècle, et c'est aussi valable pour les pays limitrophes. Pas loin de huit régimes politiques très différents se succèdent entre Napoléon Bonaparte à partir de 1799 et la Troisième République à partir de 1871. Ils étaient tous caractérisés par un fonctionnement en vase clos et un immobilisme plus ou moins ostentatoire. Souvent les avancées considérées comme acquises par les Académies de Médecine ou des Sciences étaient reprises en repartant à zéro par le gouvernement correspondant. Malheureusement, le fonctionnement politique faisait que le travail effectué par un gouvernement n'était pas reconnu par le suivant, donc repris à nouveau.

Bien avant les lois sur le sel iodé, il y a eu en premier la prise de conscience, la reconnaissance de l'endémie goitreuse. C'est un travail très important, mais qui a été souvent repris tout au long du 19<sup>ème</sup> siècle en France, et la plupart du temps sans suite. La première du genre fut commandée sous le règne de Bonaparte, vers 1800. Cette enquête était sans réelle volonté d'action de médecine publique mais portait

plutôt du besoin d'exprimer une reconnaissance envers les populations alpines qui se sont rendues utiles pendant les guerres d'Italie. On se contenta d'un comptage simple des crétins : dans le canton du Valais suisse on dénombra 4000 crétins sur une population de 70,000.(74) Sans vraie méthodologie statistique non plus, elle fut abandonnée en cours de route, aucun résultat concluant n'était tiré.

Les enquêtes du début sont donc partielles, concernant une région ou même juste une commune et souvent à but purement évaluatif sans proposition d'actions qui en découlent. On peut citer l'enquête commanditée par le Conseil de Santé Valaisan vers 1840, exécutée par le Dr Gillet. Il relève les taux respectifs de crétins dans certaines communes mais ses études concernent peu les goitreux. En 1844, le gouvernement autrichien commande aussi une enquête évaluative.

La première vraie enquête nationale a été effectuée à partir de 1845 dans l'état sarde. Ce petit royaume comprenait les Alpes françaises et italiennes actuelles avec l'île de Sardaigne. Couvrant les mêmes terres qu'une forte endémie goitreuse, le pourcentage de crétins et de goitreux y était très élevé. Le roi Charles Albert organise donc une commission qui a pour but ambitieux de déterminer la nature, les causes et les moyens de remédier à l'endémie goitreuse et crétineuse.(1) Ces recommandations balayent un champ aussi vaste que même si des actions sont entreprises, on ne peut pas parler de lutte ciblée contre l'endémie.

Le ton est donné et l'état français à son tour sous Napoléon III commande la première enquête nationale en 1864.(66) L'enquête est sous l'égide du Ministère du Commerce et est dirigée par le Dr Baillarger. Cette fois, c'est une enquête avec pour

finalité une action curative et préventive à développer à la suite des résultats statistiques. L'idéologie hygiéniste était de plus en plus forte dans la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle. Elle parvint à influencer l'appareil législatif mais seulement en ce qui concerne les conditions générales d'hygiène. De là est née la fameuse loi de 1850 contre l'insalubrité des habitations. Puisque aucune commission ou étude française ne désigne une seule ligne de prévention, beaucoup de politiciens s'accommodent avec cette loi de 1850 comme faisant office de lutte contre le goitre endémique. Il y a bien donc une endémie goitreuse dans plusieurs départements français, reconnue par les différentes commissions ministérielles. Aucune action spécifique à l'échelle de l'Etat n'est pourtant entreprise. On "laisse faire" aux médecins les plus enthousiastes des expériences de prévention iodée souvent prometteuses, mais sans suite.

Nous considérons que l'aspect dangereux voire toxique de l'iode dépeint par certains auteurs n'est pas étranger à l'immobilisme des hommes politiques. Sous cette lumière, leur inaction revêt la forme d'une prudence un peu exagérée, ce qui doit expliquer aussi la parfaite neutralité de l'industrie du sel française là-dessus.

Il faudra trente ans d'expérience accumulée en Suisse qui fut un succès total, et de fortes incitations de l'OMS pour voir les législateurs français statuer en 1952.

## 5.8. Evolution des choix de vecteurs préventifs

La prévention par une supplémentation iodée efficace se heurte à deux obstacles majeurs :

- L'absence de connaissances physiopathologiques : La fonction de glande endocrine de la thyroïde est totalement méconnue jusqu'aux travaux de Baumann vers 1895, ainsi que le rôle de composant indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes que joue l'iode. La communauté médicale au cours du 19<sup>ème</sup> siècle est toujours tiraillée entre les différentes hypothèses physiopathologiques, avec pour résultat le nivellement par le bas : on n'est unanime que sur le moyen le plus simple et indiscutable représenté par l'éloignement de la zone d'endémie goitreuse. L'impossibilité d'appliquer une telle mesure à l'ensemble de la population est totalement ignorée, versant du coup dans un certain fatalisme.

Les méconnaissances de la physiologie thyroïdienne jusqu'aux années 70 du 19<sup>ème</sup> siècle s'imposent comme le principal obstacle à une prévention efficace. Ceci entraîne certains auteurs dans des hypothèses de physiopathogénie erronées. L'observation attentive et quelques expériences finissent par relier le goitre et le crétinisme dans le bon ordre, le crétinisme étant reconnu comme découlant du goitre.

- Difficultés dans le choix du vecteur de la supplémentation :

Les vecteurs utilisés pour administrer l'iode ont beaucoup évolué avant le choix définitif du sel. La prévention du goitre endémique nécessite une administration à la population entière, la plus large possible pour être efficace. Ce postulat n'a pas toujours été de mise : les premières expériences pendant le 19<sup>ème</sup> siècle ont toujours concerné des groupes restreints, c'étaient les enfants scolarisés d'une région endémique, ou les femmes, ou les malades hospitalisés, etc. Ce choix a logiquement poussé les médecins et scientifiques de l'époque à utiliser des

vecteurs spécifiques aux populations en question. Les enfants lors des premières expériences en Autriche et en Suisse ont reçu des bonbons iodurés ou même du chocolat ioduré. Du lait ioduré a été utilisé. Quelques médecins développèrent des efforts considérables pour iodurer "naturellement" le lait. (5) Ils ont soumis des vaches à une alimentation enrichie de fortes doses de iodure de potassium (jusqu'à 20 g/jour!). La traite de ses vaches donna effectivement du lait contenant de l'iode à des concentrations variables, souvent assez élevées (250 mg/l. de lait). Les vaches soumises à ces expériences ont eu une altération rapide de la lactation et pratiquement toutes sont mortes. En outre l'absence de procédé de conservation fiable du lait l'a définitivement écarté comme vecteur potentiel.(36)

Le vin a servi de vecteur ; des puits ont été iodurés en Argentine, aux Pays-Bas et en URSS. Le pain a été également ioduré, en France par exemple. Toutes ces méthodes présentent de nombreux inconvénients de par leur réalisation, coût, accessibilité, etc. Mais ils présentaient tous le même inconvénient majeur : la trop forte variabilité en fonction des ingesta, allant du simple au décuple dans certains cas.

➤ Critères de choix définitifs du sel en tant que vecteur universel

Le sel est le seul vecteur permettant d'administrer de très petites quantités d'iode avec une consommation interindividuelle assez constante. En outre, il présente tous les autres avantages d'une prévention de masse :

- Utilisation régulière par toute la population (il n'y a guère qu'en Thaïlande que l'usage courant de sel de table n'est pas admis).
- Coût de fabrication extrêmement bas permettant l'utilisation dans tous les pays du monde, même démunis.
- Constance de la teneur en iode du sel iodé assez remarquable. Deux composés sont utilisés : iodure et iodate de potassium, ce dernier ayant l'avantage d'être insensible à l'humidité.

➤ Données techniques de fabrication

Le sel alimentaire est obtenu actuellement soit par évaporation d'eau de mer, soit par extraction minière de sel gemme. Tous les deux sont pratiquement dépourvus d'iode puisque les faibles quantités contenues dans l'eau de mer restent dans la solution mère pendant la séparation.

La iodation est effectuée avec une solution de iodure de potassium selon trois manières : pulvérisation sur du sel fin, mélange à sec entre iodure de potassium pulvérisé et sel, et rajout de iodure de potassium en solution à l'eau salée avant évaporation.(16) Le choix d'une des trois méthodes dépend des moyens de fabrication du sel. Par exemple, la pulvérisation n'est pas satisfaisante sur le sel gemme à gros cristaux puisque la répartition est inhomogène.

La dose d'iode incorporée est très variable selon les pays, mais un minimum de 150 µg d'iode en dose quotidienne doit être assuré. Les trois composés les plus utilisés actuellement sont : l'iodure de potassium (KI), l'iodate de potassium (KIO<sub>3</sub>), et l'iodure de sodium (NaI). La richesse en iode de ces trois composés est variable : le KI contient 25% de plus d'iode que le KIO<sub>3</sub>.(16)

Nous considérons que le passé scientifique conditionne le taux d'iodation dans un pays. Ainsi aux Etats-Unis, les expériences de Marine et Kimball ont donné d'emblée de brillants résultats : la dose journalière est de 500 µg / jour. En Europe, les incidents de surdosage abusivement médiatisés lors des premières expériences ont incité à la prudence avec une dose de 100 à 150 µg d'iode/ jour. Les doses varient par exemple de 7 mg KI / kg de sel en Suisse à 100 mg KI / kg de sel aux Etats-Unis.(43)

### 5.9. L'expérience de Marine et Kimball aux Etats-Unis

L'essai de Marine et Kimball n'est pas le premier du genre, mais certainement le mieux effectué. La grosse différence, ce qui l'a mis au premier plan, c'est l'application rapide et massive de cet essai dans la réalité.

Après plusieurs années d'expérimentations animales sur les chiens, animaux de ferme et poissons, David Marine a suffisamment de données pour envisager une expérience chez l'homme.<sup>(12)</sup> Après un premier échec chez lui à Cleveland (le principal de l'école considérait l'iode comme un poison), il obtient l'accord des autorités scolaires à Akron dans l'Ohio. Dès le début, il est secondé par O.P. Kimball. L'étude portait uniquement sur les filles préadolescentes et adolescentes à cause de l'incidence du goitre plus de deux fois supérieure que chez les garçons. Presque 5 000 filles étaient concernées, divisées en un groupe recevant une supplémentation iodée et un groupe de contrôle. Le groupe de contrôle était tout simplement composé d'enfants dont les parents n'ont pas autorisé la prise d'iode. 2 000 filles prirent pendant presque trois ans du iodure de sodium de manière discontinue. 2 gr étaient donnés avec l'eau de boisson en dix prises de 0,2 gr au printemps et 2 autres gr. à l'automne. La dose annuelle ainsi obtenue était de 10 mg / jour (10 000 µg / jour). On est à presque dix fois la dose recommandée par l'OMS. Mais des cas de toxicité ne furent pas du tout décrits.

Les élèves choisies avaient entre 11 et 18 ans. Malgré les pertues de vue et les erreurs d'administration, le nombre était suffisant pour exclure tout hasard. Les résultats étaient indiscutablement en faveur de la prévention iodée. Dans le groupe des filles à thyroïde normale, 27,6 % du groupe contrôle développèrent un goitre au bout de deux ans ½.<sup>(42)</sup> Pour la même période, chez celles prenant de l'iode, uniquement 0,2 % ont eu un goitre. Celles qui avaient une thyroïde légèrement ou modérément augmentée ont vu leur thyroïde normalisée pour 71,5% des premières et 97,4% des deuxièmes. L'efficacité de la supplémentation iodée était devenue indiscutable.

Malgré le premier essai au monde aussi bien mené, David Marine reste, sans le savoir ou vouloir, rattaché à ses prédécesseurs français et suisses. Il ne franchit pas le

pas vers une prévention générale simple et efficace comme plus tard la commission suisse en 1922. Voici nos raisons pour un tel point de vue :

- Il reste concentré sur une petite partie de la population : les enfants en âge scolaire et éventuellement les femmes enceintes.
- Il envisage une administration discontinue contrôlée par les autorités scolaires, ou éventuellement par les médecins traitants pour les femmes enceintes. Ceci complique fortement les modalités de distribution et les rend irréalisables dans des pays sous-développés avec un système scolaire diminué.
- Le vecteur utilisé préconisé est la pastille iodée. Bien que de coût modique, elle reste infiniment plus compliquée et chère à mettre en œuvre que le sel iodé. Le sel iodé n'est d'ailleurs jamais mentionné dans les publications de Marine immédiatement après l'étude.
- Les doses envisagées sont encore trop fortes. On considère actuellement que s'il n'y a pas eu de cas de iode-Basedow, c'est grâce aux multiples imperfections dans l'administration, la préparation et l'observance.

Finalement, c'est l'esprit de modernisme américain qui consacra cette étude. Exactement comme Boussingault en Nouvelle Grenade (Bolivie), Kimball vit apparaître le goitre en Virginie de l'Ouest après un changement de sel alimentaire. Jusqu'à environ 1900, les habitants de la Virginie de l'Ouest consommaient un sel non raffiné produit sur place, difficilement soluble dans l'eau.(32) Après 1900, un sel raffiné fut importé du Michigan et de l'Ohio. En seulement 25 ans, la prévalence du goitre endémique atteint celle des états voisins. Kimball analyse l'ancien sel brut et trouve 0,01 % d'iode ; il conclut que c'est l'anti-goitreux naturel qui faisait la différence au niveau endémicité.

Cette annonce a eu un effet sensationnel : l'essai de D. Marine ayant prouvé l'innocuité et l'efficacité de l'iode, le public s'empare de l'affaire. A partir de mai 1924, les producteurs de sel et les commerçants lancent une production et distribution à large échelle. Ils sont utilement épaulés par la Direction locale de la

Santé qui insiste pour qu'il n'y ait aucun avertissement ou commentaire sur les paquets de sel iodé. Portés par la volonté d'éradiquer le goitre endémique, les industriels et commerçants n'imposèrent aucune différence de prix entre le sel iodé et non iodé. Ainsi, sans la moindre loi ou directive gouvernementale, 94% des foyers du Michigan disposaient de sel iodé au bout d'un an.

L'exceptionnelle quête du progrès de l'Amérique des années 1920 rendit la prévention par le sel iodé opérationnelle dans l'état du Michigan. Mais c'est bien une démarche gouvernementale qu'il a fallu pour pérenniser le processus et l'exporter aux pays du monde entier.

#### 5.10. La Commission Suisse du goitre de 1922

L'histoire se termine là où elle a commencé, serait-on tenté de dire : Coindet popularise l'usage médical de l'iode en 1820 à Genève, et c'est une commission suisse qui établit la prévention comme doctrine d'état en 1922. Mais c'est aussi le début de l'attitude préventive moderne. Eclatante par ses résultats et son innocuité, elle sera reprise rapidement à travers le monde entier. Plus qu'une fin, c'est donc l'aboutissement d'un siècle de travaux sur l'usage préventif de l'iode.

Le 21 janvier 1922 se réunit en Suisse une commission d'experts pour faire l'état des connaissances dans le domaine du goitre et proposer un plan préventif efficace.<sup>(8)</sup> C'est sur ce dernier point qu'insiste tout particulièrement le Dr Carrière, initiateur de cette réunion : il faut "placer la prophylaxie sur un terrain solide au lieu d'un terrain plus ou moins empirique sur lequel elle se meut actuellement". Ce genre d'assemblée pour discuter du goitre n'était pas la première, comme on l'a vu précédemment. Ce qui est entièrement nouveau, c'est la ferme volonté de proposer

des mesures applicables rapidement et durablement. Les participants n'étaient pas tous d'accord les uns avec les autres, et encore moins avec les théories physiopathologiques de l'époque. Il y avait 16 participants dont 4 rapporteurs :

- Le Pr. De Quervain, successeur de Kocher à la chaire chirurgicale de Bern, chargé de l'étiologie, l'épidémiologie du goitre et les mesures prophylactiques à envisager.
- Le Pr. Wegelin, Pr. d'anatomo-pathologie à Bern, chargé de la classification des goitres et des zones d'endémie.
- Le Pr. Messerli, chef du service sanitaire de Lausanne, exposant aussi les étiologies et les moyens prophylactiques à prévoir.
- Le Pr. Silberschmidt, Pr. d'hygiène à Zurich, énonçant les considérations d'ordre général sur le goitre, ses causes, les méthodes d'évaluation, les traitements envisageables et les futures recherches à réaliser.

Les éléments rapportés par ces illustres professeurs n'étaient pas vraiment dans le sens d'un choix indiscutable de l'iode. L'idée même de carence iodée fut rejetée, ainsi que le déficit dans le sol et l'eau. Le Pr. Messerli avança une théorie infectieuse à l'origine des goitres ; l'iode serait l'agent curatif ou neutralisant ces infections ou parasites. Le Pr. Wegelin, dans un souci d'exhaustivité certainement, fait encore l'amalgame entre le goitre et les autres tumeurs cervicales. Ainsi, il établit quatre catégories étiologiques : tumeurs diffuses-hyperplasiques, tumeurs noueuses (nodulaires), tumeurs mixtes et tumeurs malignes. Selon lui, combattre le goitre, c'était aussi combattre le cancer et le sarcome.

En revanche, un siècle d'expériences et d'observations impose deux points essentiels : - l'iode est efficace rapidement contre le goitre à de très petites doses.

- le goitre se manifeste dans l'enfance, et c'est chez l'enfant qu'il est urgent d'agir.

A la suite de cet exposé pour le moins discordant, deux axes de lutte contre l'endémie goitreuse sont choisis :

- améliorer la qualité de l'eau potable dans le sens lutte contre les agents infectieux, améliorer l'hygiène en général. Bien que sans effets sur le goitre, cette action est fort utile dans l'absolu.

- Traiter par l'iode, la thyroïdine ou la désinfection intestinale (certains membres de la Commission furent frappés par l'infestation par des parasites intestinaux des crétins). La thyroïdine nouvellement isolée était trop chère et compliquée à obtenir. La désinfection intestinale était impossible à appliquer à toute une population.

Tous s'accordèrent donc à dire que le sel iodé était le moyen le plus simple pour enrayer l'endémie. Il faut souligner que le sel iodé a été choisi faute de mieux et pas parce que c'était le meilleur moyen. C'était simplement le seul point sur lequel tout le monde était d'accord et le seul étant immédiatement applicable.

Les modalités pratiques de cette prophylaxie mirent à nouveau tout le monde en désaccord. Fallait-il viser toute la population ou les écoliers en premier ? Les partisans d'administrer d'abord chez les enfants mettaient en avant une meilleure

adhésion chez les adultes par la suite : « Quand le public sera instruit des résultats, on passera au sel iodé ».

Ioder tout le sel alimentaire ou proposer sel iodé et non iodé au début ? On estimait que les gens devaient s'habituer progressivement au sel iodé et on devait le vendre au début à des prix identiques à côté du sel ordinaire.

Les doses d'iode divisaient aussi les esprits. Le Dr Bayard, le plus fervent défenseur dans la Commission du sel iodé comme vecteur unique, propose une expérience préalable. Il prévoit une augmentation progressive de 4 mg d'iode/kg de sel à 10 mg / kg de sel. On proposait au début un dosage différent pour les enfants : Oswald, chef de médecine interne à Zurich, propose 0,2 mg / kg de sel. Il est critiqué car l'avis commun est que 30 mg / an / enfant suffisent. A la clôture de la Commission, la dose finale n'est pas définie.

Le grand progrès de cette première Commission est d'avoir choisi un moyen préventif unique à la différence de toutes celles d'avant. Deuxièmement, le travail ultérieur continue de manière bien plus efficace puisque centré uniquement sur l'amélioration continue des modalités de prévention par le sel iodé. Toutes les théories préalables sources de divergence ne monopolisent plus des efforts scientifiques.

Trois sous-commissions continuent ainsi le travail : la commission scientifique avec tous les professeurs sauf le Pr. Roux, présidée par le Pr. Hetinger de Bâle ; la commission pour la prophylaxie dirigée par le Pr. Roux ; la commission pour l'enquête dirigée par le Pr. De Quervain.

Le travail avance rapidement, puisque deux autres assemblées ont eu lieu en juin 1922 et septembre 1923. Après juin 1922, on décide de distribuer du sel de cuisine iodé à 3,75 mg d'iode / kg de sel et des pastilles iodées aux écoliers une fois par semaine. Après septembre 1923, la conclusion épurée est enfin formulée : « La commission du goitre est unanime à admettre que la prophylaxie du goitre par l'emploi de sel de cuisine iodé devrait être introduit aussi rapidement que possible en Suisse par les autorités. Les gouvernements cantonaux sont invités à mettre à la disposition de la population, à côté du sel de cuisine, du sel de cuisine iodé qui ne devra pas être vendu plus cher que le sel ordinaire ». Par la suite, les débats seront animés et on fera beaucoup varier les modalités, mais plus personne ne pourra nier l'utilité de l'usage le plus large possible du sel iodé.

## **6. Détracteurs de l'utilisation médicale de l'iode et leurs arguments**

Tout nouveau traitement a suscité de fervents adeptes comme des opposants opiniâtres. Nous développerons ici les différentes formes de réticences à la thérapeutique iodée tout au long du 19<sup>ème</sup> siècle et le début du 20<sup>ème</sup> siècle. Même s'ils étaient bien moins nombreux que les adeptes, ces opposants ont toujours bénéficié d'une grande attention surtout sur le plan gouvernemental. Il faut dire que les nombreux effets secondaires, souvent impressionnants, étaient le fondement logique de ces réticences. Le dénominateur commun de ces opposants était le désir de considérer les faits de manière parcellaire et figée. Ils perdaient de vue,

volontairement ou non, l'essence même de l'esprit de la découverte : analyser de manière exhaustive les données et toujours aller de l'avant pour résoudre les problèmes et améliorer les choses.

Gairdner décrit le premier de manière méticuleuse les effets de l'intoxication iodée apparus dès le début de son utilisation à cause des surdosages massifs.(25) Deux causes essentielles se dessinent : une préparation grossière par manque de pesée précise et l'enthousiasme des soignants ou des patients augmentant la dose ou la durée de prise sans précaution. Il y a d'abord les effets de l'intoxication iodée à proprement parler : vomissements, spasmes digestifs, douleurs abdominales, diarrhées. Beaucoup plus impressionnants sont les effets de l'iode métabolisé avec des tableaux de thyrotoxicose pouvant aller jusqu'au décès. On retrouve donc l'amaigrissement massif, les diarrhées profuses avec spasmes intestinaux incoercibles, les vomissements. Le pouls est très rapide, filant, les spasmes musculaires sont généralisés et il apparaît un abattement moral profond. Sur le plan neurologique, les patients décrivent une insomnie, paresthésie, troubles visuels et auditifs. Ce genre de thyrotoxicose se manifestait en plus assez longtemps après l'arrêt des médicaments iodés (effet Wolff-Chaikoff initial). Ces accidents des débuts de l'utilisation médicale de l'iode ont fortement marqué les esprits, amenant certains à le considérer comme un poison violent. Une réticence populaire et chez les autorités s'installe contre l'utilisation étendue de l'iode, ce qui retardera de plusieurs dizaines d'années l'application préventive.(46)

Une des critiques les plus abouties de l'usage de l'iode est le travail du Dr F. Rillet de Genève de 1858, publié dans sa forme définitive en 1860.(59) Encore une fois, ce fut un médecin genevois qui marqua un tournant dans la thérapeutique iodée. N'oublions pas qu'en 1858, les connaissances physiologiques sur la thyroïde sont quasi inexistantes. Même si ses conclusions ne sont pas toujours correctes, le travail de Rillet atteint un sommet dans l'analyse clinique et une rigueur scientifique très rare à cette époque. Sans que ce soit son but, il établit certaines particularités du fonctionnement thyroïdien et fait avancer la physiologie. L'idée de départ est brillante de simplicité : l'action propre physiologique de l'iode est à différencier de son action toxique directe à haute dose. Cette idée, que l'ampleur de la réponse spécifique est indépendante de la dose d'iode, aussi petite soit-elle, soulève une vive polémique dans toute l'Europe et spécialement en France.

Le domaine de prédilection de Rillet est la pathologie pédiatrique. De manière marginale par rapport à son travail de fond, il développe la notion d'iodisme constitutionnel dans une petite note adressée à l'Académie de Médecine de Paris. Au vu des réactions et mettant son activité pédiatrique de côté, il approfondit et développe son travail. Les recherches étaient si exhaustives et son argumentaire si bien appuyé qu'il fut très difficile de lui porter une critique valable. Deux ans après la note initiale, avec un degré rare d'impartialité et d'autocritique, il analyse en profondeur les remarques qui lui sont faites et s'en sert pour pondérer et améliorer son ouvrage définitif.

Il sépare les effets secondaires de l'iode en trois groupes :

- a) Intoxication iodique primitive. C'est l'action toxique à très forte dose, se manifestant très rapidement après l'ingestion ou l'application cutanée de composés iodés. Ce fait, largement établi et incontestable, est quand même bien développé par souci d'exhaustivité.
- b) Intoxication iodique secondaire, indirecte, déterminée d'après Rillet par l'excrétion de l'iode. Cette catégorie compense les méconnaissances physiologiques : ici on retrouve certains effets toxiques spécifiques et certaines réponses endocrines spécifiques. La première catégorie comportait uniquement la toxicité digestive et l'iodisme constitutionnel uniquement l'amaigrissement, les symptômes cardio-vasculaires et neurologiques. Toutes les autres réponses physiologiques se trouvaient donc dans cette deuxième catégorie.
- c) Intoxication tertiaire vraiment spécifique que Rillet nomme *iodisme constitutionnel chronique*. Il classe ici un faisceau symptomatique assez étroit regroupant amaigrissement, boulimie, palpitations et « un état nerveux spécial dont les effets se manifestent autant sur le moral que sur le physique » pendant deux à six mois.

Le mémoire de F. Rillet est précieux pour notre travail dans le sens où il regroupe tous les problèmes que les médecins ont eu avec les thérapeutiques iodées de 1820 à 1860. On peut citer ici Charles Coindet (fils), le Dr Marc D'Espine, le Dr Maunoir, le Dr Cullerier. Moyennant un vaste argumentaire, Rillet établit clairement l'effet

Wolff-Chaikoff avant l'heure : c'est avec les petites et très petites doses d'iode qu'on observe son action spécifique alors que les doses élevées ne produisent que très rarement de tels effets. Les doses utilisées dans le traitement du goitre vers le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle deviennent beaucoup plus petites qu'au début, souvent moins de 1 mg / j. A l'inverse, des doses très élevées per os continuent à être utilisées dans le traitement de la syphilis.

Vers 1860, la prévention par le sel iodé commence à se développer. Or, d'après Rillet, même les doses utilisées dans ce cadre provoquent du iodisme constitutionnel pouvant être grave. La richesse du mémoire de Rillet nous indique que cette prévention était tout à fait bien conçue, même au vu des standards actuels. Le sel iodé contenait environ 10 mg d'iodure de potassium / kg de sel et les personnes surveillées consommaient en moyenne 16g de sel / j. Ceci établit la dose journalière d'iode à 160 µg d'iode / j, tout à fait dans la fourchette recommandée actuellement par l'OMS : 150 à 200 µg / j. Une toute petite part de la population, répondant à des critères bien précis, est susceptible de développer l'iodisme constitutionnel à ces doses préventives. Rillet insiste bien sur ces limitations, et le fait que l'iodisme est rare.

Nous considérons que la prévention par le sel iodé serait déjà établie depuis plusieurs années en France avant les expériences de Marine et Kimball si les travaux de Rillet n'avaient pas eu lieu. Le large public médical était privé à l'époque de connaissances physiologiques permettant de prendre du recul en analysant le mémoire sur l'iodisme constitutionnel. Il n'est pas étonnant alors qu'il en résulta une

réticence, voir une désapprobation de l'introduction large de la prévention par le sel iodé. Pourtant Rillet indique clairement que les zones non endémiques devraient pouvoir bénéficier de la prévention iodée sans risque. Curieusement, là où les besoins sont les plus élevés, en zone d'endémie goitreuse, il déconseille son usage.

Souvent la notoriété des patients ayant subi les effets secondaires du traitement iodé détermina l'impact négatif sur ce dernier. Le cas le plus connu est celui du chirurgien allemand Theodor Kocher, premier prix Nobel de Médecine en 1908.(22) On lui doit la chirurgie thyroïdienne, dont il inventa de nombreuses techniques et la rendit sûre et performante. Son apport à la compréhension du fonctionnement thyroïdien est également considérable. Parallèlement à cette œuvre, il maintient ses positions selon lesquelles la déficience iodée n'est pas à l'origine du goitre endémique. Selon lui, l'iode est juste l'antidote de certaines substances goitrigènes. Il est obligé d'admettre l'efficacité des premières campagnes prophylactiques dans les écoles suisses. Kocher réfute pourtant le bien-fondé de l'usage général du sel iodé: «... distribuer du sel iodé à l'ensemble de la population ? Avec le même succès, on pourrait pratiquer une ablation de l'appendice chez tout le monde ». Jusqu'à sa mort en 1917, ce grand savant reste donc opposé à l'iodation générale du sel iodé. (35)

L'expérience de Marine et Kimball, aussi convaincante qu'elle fut, suscita de vives controverses. Plummer et McClure aux USA (Mayo Clinic) attribuèrent à l'introduction du sel iodé une brutale recrudescence d'hyperthyroïdies dans les années 1928 et 1929.(12), Il est vrai que, malgré leur rigueur scientifique, Marine et

Kimball ont instauré des doses quotidiennes trop élevées pendant l'essai fondateur à l'école d'Akron dans l'Ohio. 0,2 à 0,4 g d'iodate de sodium en solution furent administrés deux fois par an par les professeurs ou les infirmières de l'école pendant dix ans. Ainsi, les innombrables incidents de surcharge iodée relatés dans les ouvrages européens au siècle précédent n'ont malheureusement pas servi de leçon.

Plummer et McClure étaient les opposants les plus déterminés, mais de nombreux autres médecins américains désapprouvaient la prophylaxie iodée massive. Il est indéniable que la mortalité par hyperthyroïdie fut accrue en 1926-1927 dans le Midwest américain.<sup>(34)</sup> Mais une analyse plus fine met en cause soit une hyperthyroïdie latente préexistante, soit des nodules thyroïdiens. Il y a eu certainement aussi une recrudescence des surdosages en apport iodé. L'euphorie autour du sel iodé fut telle que des milliers de produits alimentaires et divers stimulants, vitamines, furent additionnés d'iode. Certains de ces suppléments contenaient jusqu'à 50 µg d'iode par capsule. Compte tenu de l'utilisation massive des suppléments et vitamines aux USA, les surdosages étaient inévitables.

La prophylaxie par le sel iodé prenait une ampleur nationale. Cela fit taire définitivement tous les détracteurs car malgré le nombre croissant de personnes utilisant le sel iodé, les cas d'hyperthyroïdie ou d'iode Basedow disparurent après 1930. A la fin, même Plummer et McClure durent reconnaître que les rares incidents observés en 1926-1927 étaient marginaux et non reliés au sel iodé. Effectivement, il n'y a que chez 4,1 % des patients avec hyperthyroïdie symptomatique que l'on a pu

trouver une relation quelconque avec le sel iodé. En même temps, 55% de ces patients disaient n'avoir eu aucune exposition à l'iode.

Kocher, contemporain de l'essai américain, fut d'abord assez hostile à l'introduction massive du sel iodé. (2) Mais son successeur à la chaire chirurgicale de l'université de Bern, le Dr de Quervain, approuva officiellement un usage continu prophylactique à hauteur de 80 µg par an. En 1938, Fluck, Eggenberger et de Quervain mirent conjointement fin à toute réticence à l'usage du sel iodé. Leur opinion fut d'autant plus marquante que énoncée à la deuxième Conférence Internationale pour le Goitre organisée par la jeune OMS.

## **7. Cadre physiologique de la lutte contre le goitre endémique de 1820 à 1920**

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, ce sont les conceptions des anciens qui sont reprises avec quelques expériences étonnantes à l'appui. Foderé comme Magendie retient comme fonction de la thyroïde la lubrification laryngo-trachéale. C'est en effet la relation faite entre la substance mucineuse qu'ils trouvent dans la thyroïde et une communication trachéo-thyroïdienne. Cette prétendue communication est déduite par des expériences post-mortem et l'apparence poreuse des anneaux cartilagineux de la thyroïde : le tronçon de trachée en regard de la thyroïde était prélevé en un seul bloc avec la glande ; après dessiccation, l'ouverture inférieure de la trachée était obturée et en remplissant cette dernière avec de l'alcool, on observait un passage dans la thyroïde.

Comme on l'a vu précédemment, les connaissances physiologiques sur la thyroïde ont grandement influencé la prophylaxie du goitre. Les premières avancées marquantes se font tout à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle et surtout au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Nous retracerons donc ici de manière chronologique les différentes découvertes dont la somme aboutit à un schéma endocrinien complet. Elles rendent la prévention par la supplémentation alimentaire indiscutable et abolissent les dernières réticences. On ne peut donc pas apprécier pleinement et expliquer l'évolution de la prévention du goitre endémique sans le contexte physiologique dans lequel se font les actions.

Nous considérons, après examen des données disponibles, que le manque de connaissances théoriques n'était pas un facteur limitatif absolu. Grange et Boinet avaient tout le support médico-technique pour lancer une campagne de prévention opérationnelle. Ce sont les décideurs politiques et les industriels, indispensables pour l'exécution concrète, qui ont fait défaut. Si au contraire l'expérience de Marine et Kimball 60 ans plus tard fut un brillant succès, c'est aussi grâce à la pleine adhésion de ces derniers. Il régnait alors aux Etats-Unis un esprit d'innovation tel que toute nouvelle découverte s'imposait comme quelque chose d'évident aux yeux des politiciens et industriels : le sel iodé, qui diminuait fortement la progression des goitres, fut immédiatement adopté.

Initialement, les explorations sur la thyroïde furent purement analytiques sans vraiment se préoccuper des fonctions précises de l'organe. Ce fut notamment une analyse chimique de la glande dans sa totalité. Les premières recherches de ce genre commencèrent à partir de 1858 par Oidtmann, puis Frerichs, Stoedeler, Gorup-

Besanez.(26) C'était un inventaire simple des substances organiques et inorganiques : on découvrit donc de l'acide lactique, des acides gras volatiles, de la cholestérine. Ces travaux n'ont pas eu de suite immédiate.

Les chirurgiens contribuent de manière involontaire mais décisive à franchir un grand pas dans la compréhension de la physiologie thyroïdienne.(35) Après une thyroïdectomie, s'ensuit un grand nombre de désordres qui illustrent fidèlement l'action des sécrétions thyroïdiennes. Ainsi en 1882, Jacques et Auguste Reverdin, deux chirurgiens genevois, intitulent ce tableau myxoedème opératoire. Ils font référence à l'anglais Gull, qui le premier en 1873 utilise le mot myxoedema : myx- de l'aspect mucineux de la colloïde annexée qu'il imagine de manière diffuse dans tout le corps, et -oedema, de l'aspect gonflé de la peau. Ord en 1877 associe cette nouvelle entité à l'atrophie thyroïdienne.

Enchaînant les thyroïdectomies avec succès, Theodor Kocher publie ses observations sur l'évolution des patients thyroïdectomisés. Il appelle l'état qui en résulte cachexia strumipriva. Il s'ensuit un débat animé entre les trois chirurgiens pour la primauté de cette description. La société clinique de Londres constitue une commission pour étudier les thèses des trois chirurgiens. Sans donner un net avantage à l'un des trois rivaux, cette commission conclut de manière perspicace que le myxoedème, le tableau clinique des thyroïdectomisés et le crétinisme résultent tous les trois de l'annihilation des fonctions du corps thyroïde. De manière formelle, on prouve ainsi la fonction régulatrice de la thyroïde dans de nombreuses fonctions vitales. Kocher abandonne l'idée que la thyroïde régule la pression intracrânienne. Il propose

initialement des thyroïdectomies subtotaux plus "physiologiques" selon lui. Rapidement il est forcé de constater que même le petit reliquat provoque des récurrences nodulaires.(45)

Ses expériences le mènent ainsi à l'opothérapie thyroïdienne : il a l'idée de faire ingérer de la thyroïde animale aux patients opérés. Le succès est remarquable, aucun signe de carence thyroïdienne ne se manifeste. Il évoque même l'hypothèse que l'iode est un constituant actif de la thyroïde, mais ses recherches dans cette voie n'aboutissent pas. C'est Baumann qui a l'honneur de le prouver un peu plus tard.

Le concept de glandes endocrines au sens où on l'entend actuellement est lancé à partir de 1869 par Brown Sequard : « toutes les glandes qu'elles aient des conduits excréteurs ou non, donnent au sang des principes utiles dont l'absence se fait sentir quand elles sont extirpées ou détruites par une maladie ».(63)

Les recherches analytiques reprennent de manière active vers la fin du siècle avec la diffusion de l'opothérapie thyroïdienne contre le goitre et le crétinisme. Après preuves de la stabilité des extraits thyroïdiens dans le tractus digestif, Howitz débute le premier l'opothérapie thyroïdienne per os en 1892, initialement par ingestion de lobes thyroïdiens d'animaux. L'opothérapie ou organothérapie désigne l'usage à des fins médicales de substances provenant d'un organisme animal.(26) Cette discipline connaît ses heures de gloire au tout début du 20<sup>ème</sup> siècle avant que les hormones thyroïdiennes soient isolées et synthétisées. Ainsi, au congrès de Milan de 1909, Tideschi et Tamburini dressent un programme détaillé pour l'étude, le traitement et

la prophylaxie du crétinisme endémique. Ils placent au premier plan la thyroïdothérapie.

Notkine, en 1895, isole deux complexes protidiques qu'il appelle thyroïdine et thyroprotéine.(38) Après expériences sur animaux de laboratoire où il administra de fortes doses de ces substances (2g / kg de poids corporel de l'animal), il arrive à tirer les premières hypothèses sur le fonctionnement thyroïdien.(4) Selon lui, la thyroprotéine est un produit des échanges organiques et la thyroïdine est spécifiquement fabriquée par la glande ; la thyroïdine décompose la thyroprotéine qui perdrait ainsi sa toxicité.

Baumann et Roos entreprennent les premiers des dosages précis de concentration d'iode dans la thyroïde de divers animaux.(17) Les résultats varient du simple au quadruple en fonction de l'état de l'animal et de son habitat (entre 0,12g / 100g de glande et 0,035g / 100g de glande). Ils prouvent ainsi de manière certaine la présence d'iode organique comme partie intégrante de la glande thyroïde, ainsi que la moindre concentration d'iode dans les thyroïdes goitreuses. L'action curative de la iodothyryne ainsi découverte est d'ailleurs plus rapide que l'iode-élément et réussit dans certains goitres parenchymateux et kystiques où la iodothérapie simple est restée impuissante. Après l'isolement de l'iodothyryne par Baumann, la fonction endocrine de la thyroïde est largement acceptée. Il est bien admis maintenant que l'iode inorganique n'a pas d'action propre après ingestion ; il doit être capté et organifié par la thyroïde. Gautier, en 1913, relate bien le schéma définitif selon lequel

l'iode inorganique est combiné à une protéine en une substance active, qui elle a une action physiologique véritable.

Pendant longtemps, la substance active sécrétée par la thyroïde a été considérée comme un anti-toxique. Ce rôle anti-toxique est encore largement admis pendant la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle (Dr Notkine en Russie, Frankel et Baumann en Allemagne et De Quervain en Suisse). Au début du 20<sup>ème</sup> siècle se construit le schéma actuel selon lequel l'hormone thyroïdienne est un "régulateur d'échanges nutritifs" maintenant ainsi l'homéostasie dans la normale ; elle est considérée comme régulant directement le métabolisme général et la thermogénèse.

(30)

## **8. Développement ultérieur de la prévention : de 1922 à nos jours**

8.1. De 1922 à l'établissement planétaire de la prévention iodée en tant que programme de l'OMS

Après la commission de 1922, l'usage de l'iode se répandit progressivement à tous les cantons suisses. Les nombreuses statistiques qu'on avait pris soin d'effectuer ont donné un exemple fort suivi par les autres pays. De 1923 à 1937, Messerli étudie tous les enfants suisses en âge scolaire.(33),(16) Le nombre d'enfants à thyroïde normale passe de 42,3% à 99,3%, et depuis 1930 aucun enfant ne présente de goitre visible. Chez les adultes, c'est Nicod qui démontre l'efficacité du sel iodé en Suisse :

alors qu'avant 1924 les goitres nodulaires étaient présents avant 25 ans, après 1936 aucun nodule n'avait été décelé dans les deux sexes.

Comme la Suisse, tous les pays formèrent des commissions gouvernementales pour instaurer et maintenir la prophylaxie par le sel iodé. Elles sont chapeautées depuis 1952 par une commission internationale contre le goitre réunie régulièrement par l'OMS. Même les Etats-Unis ont réuni une commission fédérale pour une instauration nationale du sel iodé. Il faut remarquer que c'est le pays où sa tâche a été la plus facile : après l'exemple du Michigan, il fallait juste surveiller et encadrer l'extension aux autres états. La couverture est complète aux Etats-Unis à partir de 1948, avec une concentration retenue de 1 mg d'iode / 10 g de sel.

Le Mexique est le premier pays américain à ériger des lois pour la prophylaxie iodée en 1941. En l'espace de dix ans, tous les grands pays du continent américain établirent des lois similaires : la Colombie, le Pérou et l'Argentine. En Argentine, le prix initial du sel iodé était 2,5 fois supérieur au sel non iodé. L'impact initial fut médiocre à cause de la suspicion populaire générée. (33) A cette occasion, O.P. Kimball souligne qu' « il est vital que les gouvernements et le monde des affaires à la fois comprennent l'importance de cette maladie générée par une carence alimentaire ».

Une contribution non négligeable sur le plan international a été apportée par le Bureau Chilien pour l'Education à la Prophylaxie Iodée. Cet organisme étudie les modalités pratiques d'iodation du sel, et établit les meilleurs sels d'iode selon les climats avec le comportement précis du sel iodé dans le temps.

La France, patrie de Boussingault pourtant, ne vote des lois pour l'introduction large du sel iodé qu'en 1952.

L'Inde avec l'aide de FAO-OMS, se lance dans une prévention à large échelle en 1958. Cette manière de faire était bien rôdée, de plus en plus de pays sollicitaient les organes consultatifs de l'OMS. Il est important de souligner qu'à partir de 1953, l'OMS se charge des recherches sur le terrain dans le monde entier. Ses représentants évaluaient l'étendue de l'endémie goitreuse et proposaient les moyens pour la combattre. Grâce à ces efforts soutenus, en 1976, 52 pays utilisaient du sel iodé dont 43 où l'usage était règlementé.(16)

## 8.2. Evolution actuelle de la prévention du goitre endémique

La France, fidèle à son inertie du 19<sup>ème</sup> siècle, n'adopte l'enrichissement du sel domestique qu'en 1952, trente ans après la Commission Suisse. Les études actuelles démontrent cependant que le sel iodé rentre à hauteur de 10% seulement du total de chlorure de sodium apporté. Ainsi, l'étude SUVImax de cohorte évalue le sel de table rajouté aux plats à 0,29g / semaine. Le rapport "Sel " de l'AFFSA 2002 recommandant une utilisation modérée du sel de table, devrait encore réduire l'impact du sel iodé. Une utilisation du sel iodé dans un nombre limité d'aliments a été étudié ("Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction des composés iodés dans les produits agroalimentaires" – AFFSA 2005). (69)

Dans les pays industrialisés, le lait et les produits laitiers constituent la première source d'iode du fait de l'utilisation des produits phytosanitaires, vitamines

et produits iodés de désinfection. Ceci explique que les 0-3 ans ont des apports iodés suffisants, voire légèrement supérieurs à la dose maximale recommandée. Pour cette raison, un enrichissement de produits alimentaires industriels amènerait à un surdosage inacceptable, même à la dose minimale de 12,5 µg d'iode / g de sel. Le seul produit suffisamment ubiquitaire (consommé par 97% des enfants et 98% des adultes) est le groupe pain - biscottes. Il présente l'avantage d'être justement moins consommé chez les 3-14 ans (61,5g / 24H) que chez les adultes (122,6g / 24H) selon l'enquête INCA. Un enrichissement de 20 mg d'iode par 100g de pain, biscottes, viennoiseries, diminuerait de 50% l'inadéquation des apports iodés.

Sur le plan mondial, les efforts de prévention sont actuellement concentrés sur le continent noir africain et l'Asie du Sud-Ouest. On y trouve toujours des foyers d'endémie sévère puisque dans certains pays africains, la présence de crétins n'est pas exceptionnelle. Ayant des connaissances complètes sur les facteurs goitrigènes, on y adapte les dosages de sel iodé pour une réelle efficacité.

## **9. Discussion**

Notre projet initial concernait le développement de la iodation du sel uniquement. Ce choix vient du fait que le Limousin, terre de nos études, est une région à fort pourcentage de dysthyroïdies. Le fait d'avoir des souvenirs bien précis de la catastrophe de Tchernobyl n'y est pas non plus étranger. A cette occasion, on pratiqua une ingestion de forte dose d'iode visant la saturation de la thyroïde qui a

été effectuée dans l'urgence : ceci empêche la fixation d'iode 131 radioactif. Beaucoup d'enfants ukrainiens n'ont pas bénéficié de ce dispositif et le nombre de cancers thyroïdiens radio-induits a été dramatiquement élevé.

Le sel iodé pris isolément présente un historique assez consensuel. Le sujet est d'ailleurs assez technique et intéresse surtout le 20<sup>ème</sup> siècle. Les travaux des commissions de l'OMS sur ce sujet sont abondants, détaillés et mis à jour régulièrement. On s'exposait à une certaine redondance, or cela réduirait l'intérêt du présent travail.

En faisant des recherches historiques dessus, on est rapidement intrigué par une zone d'ombre d'environ un siècle. Tout le monde s'accorde à attribuer la primauté de l'usage prophylactique du sel iodé à J.B. Boussingault en 1827. De là, on passe directement aux travaux de Marine et Kimball et la prophylaxie iodée prend son essor après. Cette période du 19<sup>ème</sup> siècle est donc souvent passée sous silence où juste quelques faits marquants sont cités. Pourtant, le travail en Europe pendant cette période concernant la prévention du goitre endémique a été conséquent. Des avancées considérables ont été effectuées, donnant lieu à des publications abondantes.

Riches de ces constatations, nous avons recentré notre travail sur l'évolution de la prévention du goitre endémique en Europe. Souvent, dans les différents travaux historiques, une tendance à la simplification est présente, considérant Marine et Kimball comme les fondateurs exclusifs de la prévention iodée. Notre travail a donc pour but de rétablir la primauté des savants européens dans ce domaine. On

comprend facilement pourquoi le travail de D. Marine recueille toutes les faveurs : le même médecin mène d'une traite ses travaux de recherche fondamentale vers des essais à grande échelle et une application en pratique quasi immédiate.

Les travaux des médecins et scientifiques européens se situent à l'opposé sur tous les points. C'est le fruit de plusieurs personnes, avec une lente accumulation des acquis.

Les avancées s'effectuent en dent de scie, avec coexistence d'idées et expériences progressistes avec des concepts anciens et erronés défendus avec acharnement.

L'esprit scientifique n'est pas présent chez tous les auteurs : certains traitent du goitre et du crétinisme à travers le prisme du moralisme religieux. A partir de là, il

est logique de trouver des auteurs critiquant fortement la prévention iodée. Certaines

de ces critiques étaient constructives, mais d'autres s'opposaient avec obstination

malgré l'évolution des expériences. On constate avec regret que des travaux critiques

d'excellente qualité scientifique n'ont pas suscité d'amélioration sur l'application du

sel iodé. On a observé plutôt une diminution des expériences de mise en pratique et

la recherche d'autres moyens préventifs. Après la publication des travaux de Rillet

en 1860 sur l'iodisme constitutionnel, on assiste à un phénomène particulier : le

raisonnement théorique sur la prophylaxie par le sel iodé fait des progrès, mais on

n'entreprend pas d'applications pratiques d'envergure. De là provient une

impression d'absence d'avancées sur le sujet.

Pour arriver à reconstituer les idées énoncées ci-dessus, une recherche exhaustive sur les ouvrages correspondants a été nécessaire. Ces publications du

19<sup>ème</sup> siècle, considérées comme des ouvrages anciens, sont assez difficiles d'accès.

Toujours de faible tirage, certaines sont même éditées par leurs auteurs. Les travaux médicaux de l'époque ont la particularité de comporter en première partie un rappel historique assez abondant. Grande est donc la tentation pour les utilisateurs actuels de ces travaux d'utiliser ces rappels au lieu de l'ouvrage original cité. Dans certains cas, c'est fiable, mais souvent l'auteur ne sélectionne que les citations qui confortent son propre travail. L'esprit global de l'ouvrage d'origine s'en trouve ainsi déformé.

La recherche de sources primaires de qualité, où les idées originales sont énoncées par leur auteur pour la première fois, a constitué le défi de notre travail. Nous nous sommes attachés à ne tirer des conclusions qui ne sont déduites que de sources originales. Dans les cas où cela a tout de même été irréalisable, nous avons systématiquement recoupé le même sujet cité dans plusieurs ouvrages différents pour en déduire le contenu de manière fiable.

## CONCLUSION

La prévention du goitre endémique fut une des grandes aventures médicales du 19ème siècle. Les médecins et savants du monde entier y participèrent. Il est indéniable que ce sont surtout les scientifiques européens qui ont porté à maturation ce projet.

Dans ce domaine, la chimie et la médecine ont été intimement liées. La découverte d'un nouvel élément chimique, l'iode, a agi comme un fabuleux accélérateur des recherches médicales sur la thyroïde. En l'espace d'un siècle, on passe ainsi des concepts de la Grèce antique à une physiopathologie moderne. Avec l'iode-médicament, les médecins se retrouvent soudainement devant un agent thérapeutique moderne : puissance, rapidité d'action, guérison souvent complète, peu ou pas d'effets secondaires s'il est bien utilisé. La différence avec les vieux remèdes à actions incertaines et avec de sérieux effets secondaires est frappante. Un engouement sans précédent se développe à partir des années 1820. Mais un principe aussi actif que l'iode exige une rigueur et une précision élevées, peu fréquentes à l'époque. Ainsi, des effets secondaires impressionnants ne tardent pas à défrayer les chroniques médicales. Les réactions critiques sont immédiates avec proclamation du caractère définitivement dangereux de l'iode dans le traitement du goitre. La véhémence de ces critiques est pourtant bien la preuve du vaste travail effectué dans l'utilisation de l'iode en tant qu'anti-goitreux.

Même si le fonctionnement endocrinien de la thyroïde devient clair au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les recherches étiologiques sont déjà très actives au siècle précédent. Les postulats erronés ou trop vagues sont assez fréquents et pèsent par leur poids d'acquis traditionnels. Cela conjugué aux multiples opposants ne rendent que plus valables les nouvelles théories. Le goitre et le crétinisme sont reconnus comme deux expressions de la même pathologie.

La carence en iode comme cause principale du goitre endémique a ses adeptes dès le début du 19<sup>ème</sup> siècle. Mise à mal par l'absence de preuves tangibles, le caractère primordial de la carence iodée s'affirme au fur et à mesure avec l'amélioration de la chimie analytique et les statistiques naissantes. Les enquêtes menées individuellement par différents médecins aboutissent aux grandes études nationales en France en 1864 et 1900. C'est un travail essentiel à la reconnaissance de l'étendue de l'endémie goitreuse. La prise en charge gouvernementale passait obligatoirement par cette reconnaissance. La base de données ainsi constituée par les travaux statistiques sert non seulement pour les résolutions préventives au 19<sup>ème</sup> siècle, mais aussi comme base d'élaboration des plans d'action de l'OMS.

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, les recommandations prophylactiques sont rares, et quand un auteur les formule, ce sont des propositions assez vagues ou difficilement réalisables. Moyennant un travail considérable, on aboutit vers les années 1860-70 à des programmes préventifs publiés à part, sous une forme synthétique et concise. La prise de conscience de la nécessité de décisions politiques pour la pérennisation des

campagnes prophylactiques destine ces publications expressément à l'intention des pouvoirs politiques.

L'expérience initiatique de Boussingault n'est jamais oubliée, mais reste noyée un certain temps dans la multitude de vecteurs d'iode et modes d'administration les plus divers. Mais le sel iodé a ses partisans convaincus (Grange, Cantu, Chatain ...) qui améliorent sans cesse la composition. On se rend finalement compte que c'est le meilleur procédé, à la fois par son coût modique, la réalisation simple et la possibilité de toucher l'ensemble de la population. Les pouvoirs politiques ne donnèrent pas de suite à toutes ces sollicitations. De là naît l'impression qu'il n'y avait pas d'avancées significatives dans la lutte contre le goitre endémique en Europe. La consécration est venue des Etats-Unis par les travaux de D. Marine. Même s'il a l'image de l'autodidacte parfait, une influence par les travaux européens est indéniable. Les longues visites auprès de Theodor Kocher en Suisse en témoignent.

L'OMS a bien su tirer des leçons du travail des pionniers du 19<sup>ème</sup> siècle. Les gouvernements changeant rapidement, l'OMS organise régulièrement des commissions pour analyser le niveau mondial de la prévention iodée et relancer les pays du monde entier à le maintenir ou à l'améliorer. Car si la variole a été définitivement éradiquée en 1977, la carence iodée est permanente et quasiment invariable : la supplémentation iodée doit être maintenue continuellement sans notion de fin. On constate en effet actuellement que les pays développés qui avaient résolu leur problème de carence iodée, se retrouvent à nouveau avec une

augmentation du goitre endémique. Les efforts d'utilisation la plus large du sel iodé doivent être maintenus.

Si c'est la pathologie la plus simple à guérir (comme disait D. Marine), le goitre endémique a néanmoins des proportions colossales. 130 pays sont concernés avec 29% de la population mondiale, 1,5 milliards de personnes habitant une région à risque de carence iodée. Parmi eux, en 1998, on estimait à 740 millions les personnes présentant un goitre. Même si le sel iodé a prouvé ses qualités, la recherche d'autres voies continue. L'huile iodée est distribuée à intervalles réguliers dans les zones les plus difficiles d'accès. Pour pallier la diminution de la consommation de sel de table dans les pays développés, on incorpore le sel iodé aux produits alimentaires nécessitant l'adjonction de sel.

On espère ainsi avoir remis de la lumière sur le travail intense dans la lutte contre le goitre endémique au 19<sup>ème</sup> siècle en Europe, et maintenir vif l'intérêt sur ce sujet.

# ANNEXES

*Illustration 1 : Gravure montrant un crétin complet âgé de 20 ans. D'après Baillarger, 1890, tiré de la publication de la Commission du Piémont en 1848.*



*Illustration 2 : Jeune femme portant un énorme goitre endémique multi-nodulaire.*

*D'après Baron Jean-Louis Alibert, 1817*



*Illustration 3 : Homme portant un volumineux goitre. D'après Baillarger, 1890.*

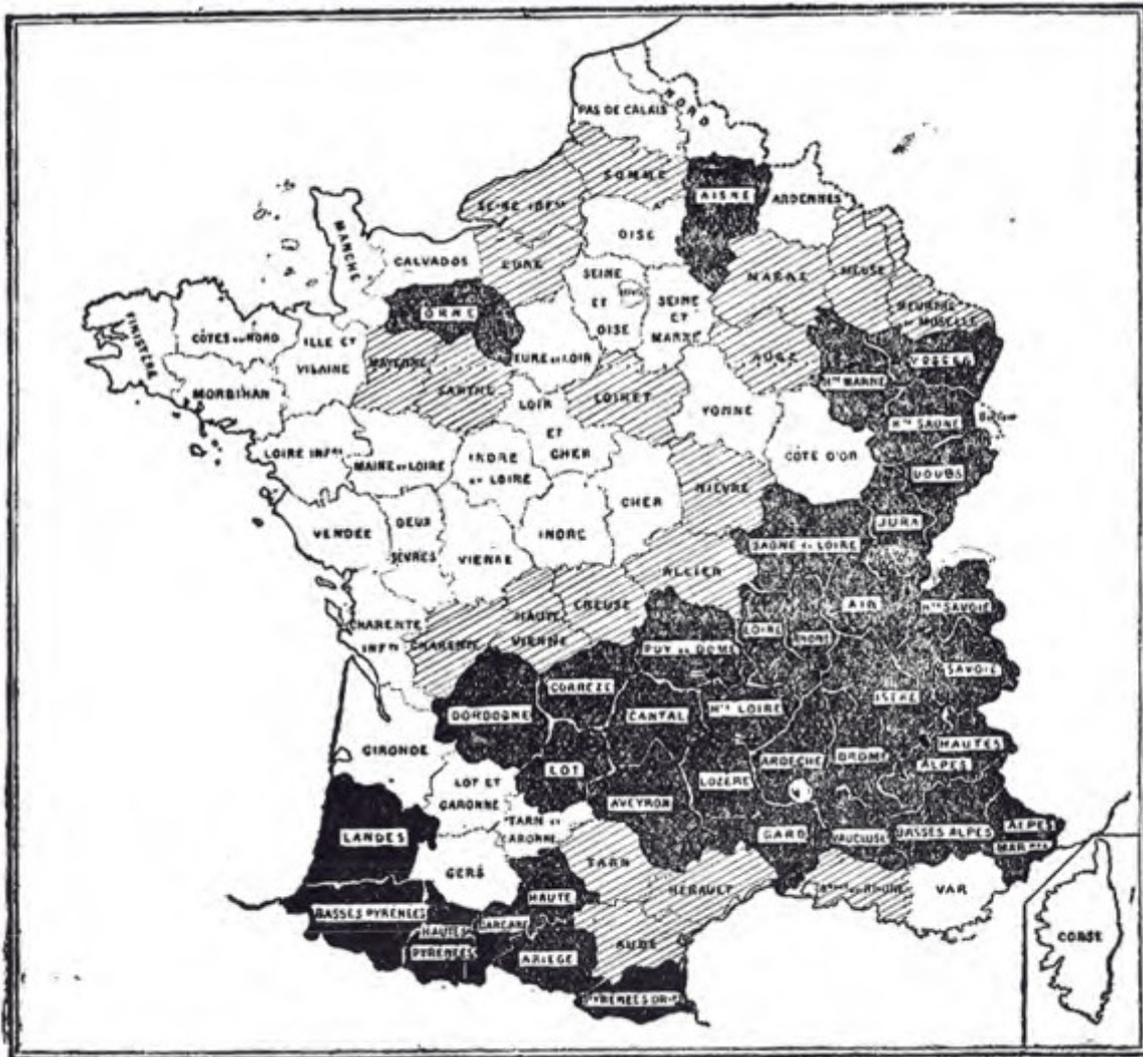


Illustration 4 : Carte de la répartition du goitre en France en 1900. D'après Mayet, 1901

Selon l'auteur, les départements teints en noir sont ceux où la fréquence du Goitre est assez grande, en gris : rare et en blanc : extrêmement rare.

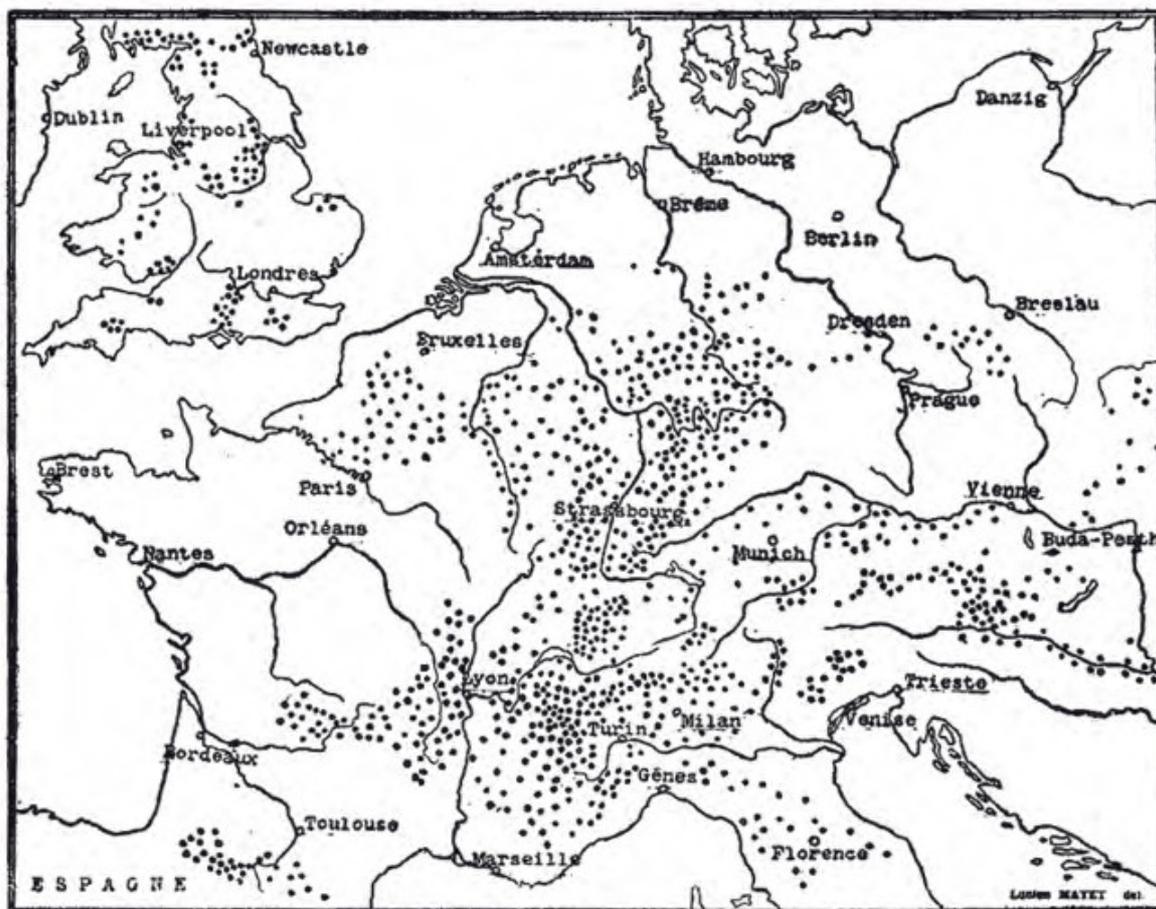
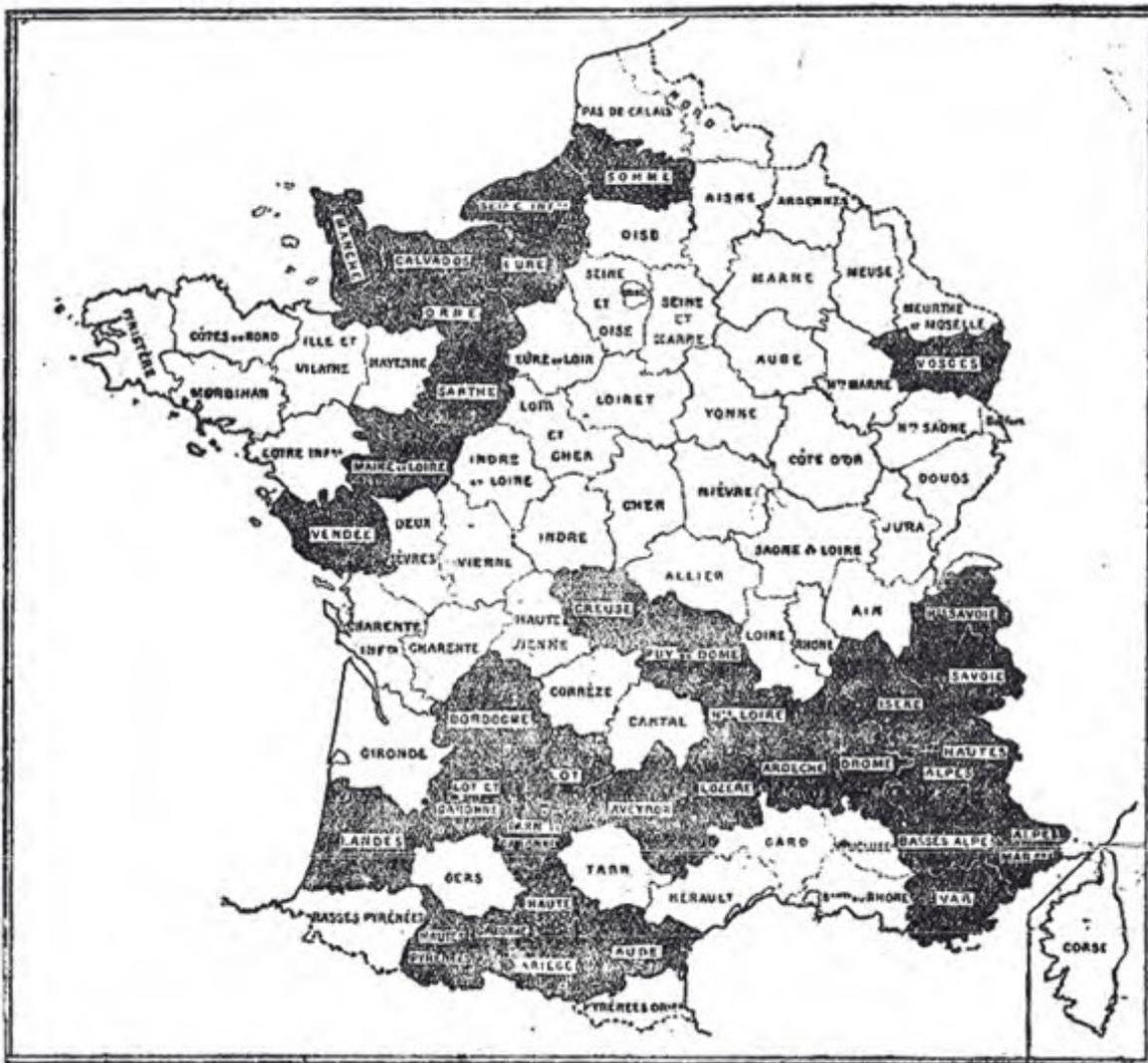
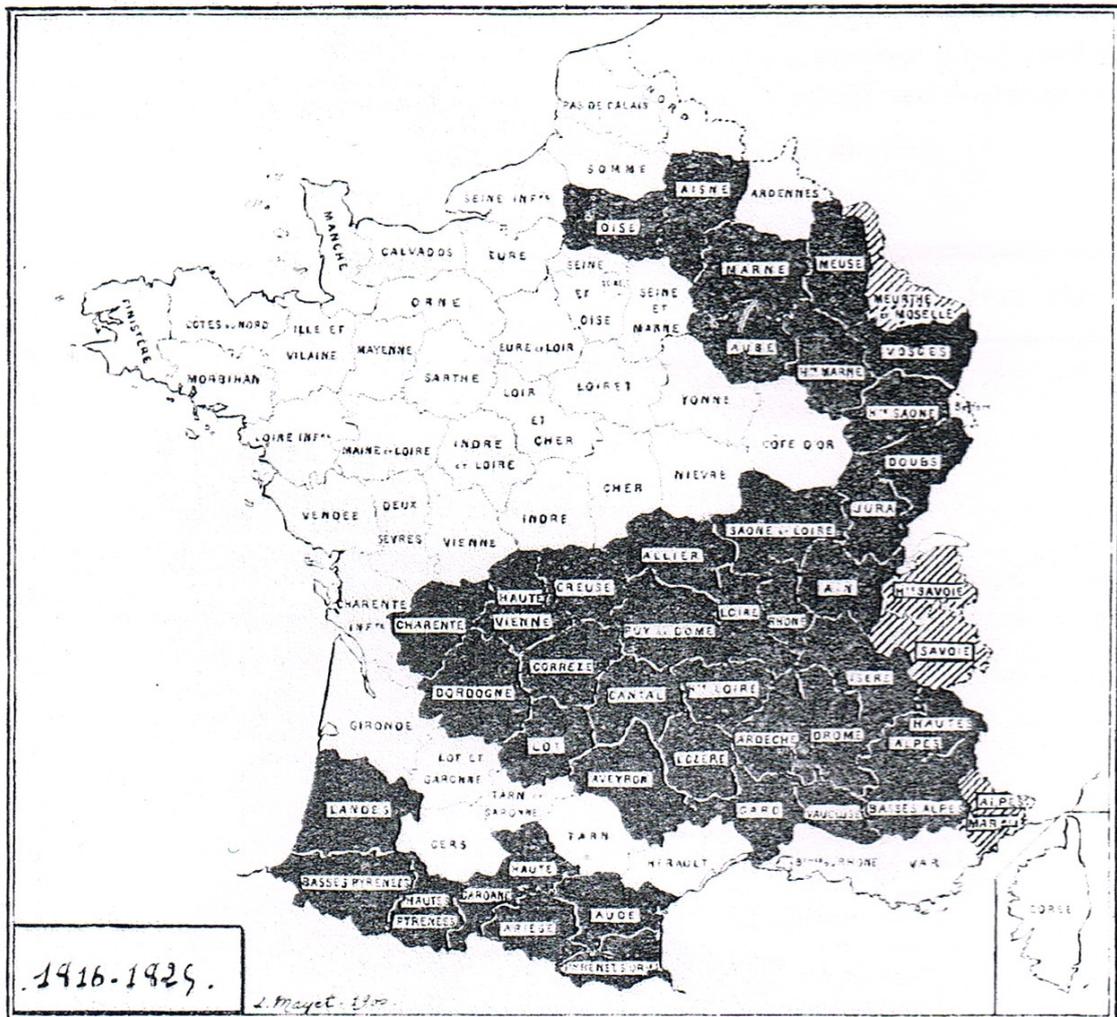


Illustration 5 : Carte de la répartition du goitre endémique en Europe selon Bircher en 1883.

*D'après Mayet, 1901. Chaque point représente un foyer de goitre endémique*



*Illustration 6 : La seule tentative de dresser une carte de la répartition géographique du crétinisme et l'idiotie pris à part, en 1900. D'après Baillarger 1901. Selon l'auteur les départements teintés en noir représentent une forte concentration en crétins et idiots.*



*Illustration 7 : Répartition du goitre en France moyenné de 1816 à 1825 par Mayet en se basant sur les statistiques des médecins militaires lors des campagnes de recrutement.*

*D'après Mayet, 1900.*



J.B. BOUSSINGAULT

*Illustration 8 : Jean-Baptiste Boussingault vers 1835. Source : [www.gallica.bnf.fr](http://www.gallica.bnf.fr)*



*Illustration 9 : Iode sous forme de cristaux ; Source wikipedia.org*



*Illustration10 : Varech (Fucus vesiculosus). Source wikipedia.org*

# BIBLIOGRAPHIE

-   AGUILHON J.-J.-H. Rapport sur le travail de la commission créée par S.M. Le Roi de Sardaigne pour étudier le goitre et crétinisme. Clermont, Thibaud-Landriot, 1851, 64p.
-   AHN J. Historical perspectives of the treatment of thyroid Disease. Uisahak, 2008, **17, 1**, p.99-110 [en ligne] Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008657>
-   ATIBU KAZINGUVU Emmanuel. Cinétique de l'élimination du cyanure dans le manioc. Université de Kinshasa - Mémoire pour la Licence en sciences groupe Chimie-2007, p341-346 [en ligne] Disponible sur <http://www.memoireonline.com>
-   BAILLARGER, Jules. Recherches sur les maladies mentales. Tome deuxième. Paris, G. Masson, 1890, 752p.
-   BERRUT, Léopold. Bains de mer des Catalans à Marseille. Traitement des vaches laitières par l'iodure de potassium, le chlorure de sodium et le fer. Emploi du lait chloro-ioduré ferreux en médecine. Marseille, Barile, 1861, 24p.
-   BOINET Alphonse Alexandre. Iodothérapie, ou de l'Emploi médico-chirurgical de l'iode et de ses composés et particulièrement des injections iodées, par A.-A. Boinet. Paris, Masson, 1855, 835p.
-   BOINET Alphonse Alexandre. De l'alimentation iodée comme moyen préventif et curatif. Paris, Le Moniteur des Sciences, 1869, 24p.
-   BONNEMAIN Bruno. La Commission suisse du goitre du 21 janvier 1922. Une séance historique quant à l'usage du sel iodé en Suisse et dans les pays occidentaux. Revue d'histoire de la pharmacie, 89e année, N. 332, 2001. pp. 533-540. [en ligne] Disponible sur le site du Ministère de la jeunesse, de l'éducation nationale et de la recherche, Direction de l'enseignement supérieur, Sous-direction des bibliothèques et de la documentation <http://www.persee.fr>
-   BORIES M.H. Du recrutement au point de vue du Goitre et du crétinisme dans les Hautes Alpes. Paris, Noblet, 1854, 44p.
-   BOUSSINGAULT, Jean- Baptiste. Mémoires de J.B. Boussingault (1802-1822), Tome 1, Paris, Typographie Chameraud et Renouard, 1862, 294p.
-   BOUSSINGAULT, Jean- Baptiste Mémoires de J.B. Boussingault (1822-1823), Tome 2, Paris, Typographie Chameraud et Renouard, 1896, 288p.

-    CARPENTER Kenneth J. David Marine and the Problem of Goiter. *J. Nutr.* 135 : 675–680, 2005. [en ligne] Disponible sur <http://www.jn.nutrition.org>
-    CAVAROZ M. Du goitre endémique au point de vue étiologique. Besançon, Jacquin, 1875, 40p.
-    CHABRAND, Jean Armand. Du Goitre et du crétinisme endémiques et de leurs véritables causes, par le Dr J.-A. Chabrand,... Paris, Delahaye, 1864, 92p.
-    CINQUANTE-DEUXIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE - Point 13 : Lutte contre les troubles dus à une carence en iode. Genève, O.M.S., 1999, 5p.
-    CLEMENTS F. W., DE MOERLOOSE J., DE SMET M.P. *et al.* Le goitre endémique. Genève, O.M.S., 1962, 489p.
-    CRITCHMAROFF. De l'iodothyryne (thyroïdine) et son action thérapeutique dans les goitres. Lyon, Storck, 1897 ,65p.
-    DAGAND L., GUY A. F. Du goitre et du crétinisme dans le département de la Haute-Savoie et les moyens pratiques à combattre cette affection, rapport à M. le préfet, par MM. Guy et Dagand. Annecy, Louis Thésio, 1864, 31p.
-    DEBAY A. Hygiène et perfectionnement de la beauté humaine dans ses lignes, ses formes et sa couleur... Paris, Dentu, 1864, 326p.
-    DE CARRO Jean. Lettre du Docteur de Carro aux Editeurs de la Bibliothèque Universelle. Bibliothèque Universelle des Sciences, Belles-lettres et Arts, faisant suite..., Tome dix-septième, sixième année, Science et Arts, Genève, Bibliothèque Universelle, 1821, 342p.
-    DELAMARE M. Précis de Prophylaxie pratique. Paris, G. Carré, 1894, 310p.
-    ELLIS H. Théodor Kocher : The first surgeon to be awarded the Nobel Price. *BRJ Hosp. Med. London*, 2009, **70,3**, p157
-    FABRE J.P.A. Traité du goitre et du crétinisme et des rapports entre ces deux affections. Paris, Labé, 1857, 298p.
-    FODERE, François-Emmanuel. Traité du goitre et du crétinisme ; précédé d'un Discours sur l'influence de l'air humide sur l'entendement humain. Paris, Bernard, 800, 248
-    GAIRDNER W. Recherches sur les effets de l'iode dans plusieurs maladies et principalement dans le goitre (extrait de l'anglais, avec des réflexions, par le Dr

Dupeau). Revue médicale française et étrangère et journal de clinique de l'Hôtel Dieu et de la Charité de Paris, Paris, Gabon et Cie, 1821, p490-504.

-   GAUTHIER G. L'Opothérapie thyroïdienne. Paris, Baillière, 1913, 476p.
-   GAUTHIER Virginie. *Approche comparée de la carence en iode chez l'homme et les ruminants*. 140p. Thèse : Médecine Vétérinaire : Toulouse : 2004 [en ligne] Disponible sur <http://oatao.univ-toulouse.fr/2015/>
-   GAY-LUSSAC Louis-Joseph, ARAGO François. *Annales de Chimie et de Physique*. Tome quinzième. Paris, Crochard, 1820, 448p.
-   GAY-LUSSAC Louis-Joseph, ARAGO François. *Annales de Chimie et de Physique*, Tome quarante-huitième. Paris, Crochard, 1831, 448p.
-   GUERBET M., BONNEMAIN B. Histoire du Lipiodol (1901-1994) ou comment un médicament peut évoluer avec son temps. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1995, **83,305**, p. 159-170.
-   KAHANE Ernest. [Boussingault](#) entre Lavoisier et Pasteur. Biographie cordiale. Elbeuf, Jonas éditeur, 1988, 200 p.
-   KIMBALL O.P. History of the prevention of endemic goitre. *Bull. Org. mond. Santé*, 1953, **9**, 241-248, [en ligne] Disponible sur [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC00562-0071/pdf/bullwho00562-0071.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC00562-0071/pdf/bullwho00562-0071.pdf)
-   KIMBALL O.P., Endemic goiter and public health. *American journal of public health* 1928,**18,5**,p587-601[en ligne] Disponible sur <http://ajph.aphapublications.org/cgi/reprint/18/5/587.pdf>
-   KOHN, Lawrence A. The Midwestern American "epidemic" of iodine induced hyperthyroidism in the 1920s. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, September 1976, **52,7**, p770-781 Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1807232/>
-   KOPP Peter. Theodor Kocher (1841-1917) Nobel Prize Centenary 2009. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009, **53, 9**, p1176-1179
-   LABOURDETTE J. Notice sur le lait iodé naturellement par assimilation digestive. Paris, Dubois et Edouard, 1858, 19p.
-   LANGER P. Histoire du goitre, Monographies de l'OMS, Séries 44. Genève, 1960 [en ligne] Disponible sur [http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO\\_MONO\\_44\\_\(chp1\)\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO_MONO_44_(chp1)_fre.pdf)
-   LEPINOIS Ernest. Etude historique, chimique, et pharmacologique des principales préparations organothérapiques. Paris, Chez l'auteur, 1899, 112p.

-   LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.-L., WEMEAU J.-L. La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique. Paris : Expansion scientifique française, 1992, 573p.
-  LUGOL J.G.A. Troisième mémoire de l'emploi de l'iode dans les maladies scrofuleuses. Paris, Baillière 1831, 219p.
-  MAGENDIE F. Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments,...Paris, Méquignon-Marys, 1821, 84p.
-  MARINE D., KIMBALL O. P. Prevention of simple goiter in man: fourth paper. Arch. Int. Med. 1920, **25**, p661-672
-  MATOVINOVIC J., RAMALINGASWAMI V. Therapy and prophylaxis of endemic goitre. Bull. Org. mond. Sante, 1958, **18**, 233-253, [en ligne] Disponible sur [http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO\\_MONO\\_44](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO_MONO_44)
-  MAYET Lucien. Nouvelles recherches sur la répartition géographique du goitre et du crétinisme. Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris, V° Série. Tome 2, 1901. pp. 431-436. [en ligne] Disponible sur le site du Ministère de la jeunesse, de l'éducation nationale et de la recherche, Direction de l'enseignement supérieur, Sous-direction des bibliothèques et de la documentation <http://www.persee.fr>
-  MC GREEVY P.S., MILLER F.A. History of goiter surgery. Surgery 1969, **65**, 6, p990-999. [en ligne] Disponible sur <http://www.archsurg.ama-assn.org>
-  *Medhyg.ch* [ressource électronique]. Genève, 1820-1936 : L'affaire de l'Iode
-  MERAT F.J., DE LENS A.J. Dictionnaire universel de Matière Médicale et de Thérapeutique Générale. Tome second, Bruxelles, Société belge de librairie, 1837, 509p.
-  MONIN E. Esquisses d'hydrologie thérapeutique. Pougues St-Léger ... Paris, Société d'Éditions Scientifiques, 1899, 48p.
-  MOREL M. Considérations sur les causes du goitre et du crétinisme endémiques Nancy, Vagner, 1851, 32p.
-  MOREL M., BILLET A. Influence de la constitution géologique du sol sur la production du crétinisme. Paris, Masson, 1855, 81p.
-  MOREL M. Du goitre et du crétinisme : étiologie, prophylaxie, traitement : programme médico-administratif. Paris, 1864, 79p.
-  MORETIN L.F.C.M. De l'étiologie du goitre endémique et de ses indications prophylactiques et curatives. Paris, Leclerc, 1854, 102p.

-   NIEPCE B. Traité du Goitre et du Crétinisme suivi de la statistique des goitreux et de crétins. Paris, Baillièrè, 1851, 501p.
-   NIVET V. Etudes sur le goitre épidémique. Paris, Baillièrè, 1873, 95p.
-   NIVET V. Traité du goitre étudié spécialement dans le Puy de Dôme. Clermont-Ferrand, Mont-Louis, 1879, 144p.
-   NOTHNAGEL H., ROSSBACH M.J. Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique. Paris, Baillièrè, 1889, 958p.
-   PERLEMUTIER L., THOMAS J. L. Endocrinologie. Collection Abrégés. Paris, Masson, 2003, 493p.
-   PERROT M.A., BECUS M. Rapport sur les travaux agricoles et de salubrité publique (guérison du goitre). Nancy, Grimblot, 1858, 16p.
-   RILLET F. Mémoire sur le iodisme constitutionnel. Paris, Masson, 1960, 116p.
-   RUFIN. Guérison du goitre. Rodez, H. de Broca, 1874, 7p.
-   SAINT-LAGER Jean-Baptiste. Etudes sur les causes du crétinisme et du goître endémique. Paris, J.B.Baillièrè, 1867,488p.
-   SAINT-PRIEST Ange. Encyclopédie du dix-neuvième siècle - Répertoire universel de sciences, des lettres et des arts. Tome treizième. Paris, Au bureau de l'Encyclopédie du XIXe siècle, 1851, p586-587
-   SAINTON P, DELHERM L. Les traitements du goitre exophtalmique. Paris, Baillièrè, 1908,96p.
-   SIGNORET Victor-A. De l'Emploi de l'iodure de potassium à doses fractionnées au moyen de pastilles inaltérables... par V.-A. Signoret. Paris, Félix Malteste, 1872, 8p.
-   SWAIN P. Bernard Courtois (1777-1838), famed for discovering iodine (1811), and his life in Paris from1798. Bull.Hist.Chem., 2005, **30-2**, p103-111
-   SCHEIDER Frédéric. Le traitement du crétinisme, entre science et idéologie. Psychiatries dans l'histoire, J. Arveiller (dir.), Caen, PUC, 2008, p. 223-232, [en ligne] Disponible sur [www.unicaen.fr/services/puc/.../18psychiatries\\_histoire.pdf](http://www.unicaen.fr/services/puc/.../18psychiatries_histoire.pdf)
-   TOURAUDE L.G. Bernard Courtois (1777-1838) et la découverte de l'Iode (1811). Paris, Vigot 1921 1n-8 VIII, 164p.

-    TROUSSEAU A., PIDOUX H. Traité de thérapeutique et de matière médicale. Tome premier. Paris, Bechet-Jeune, 1858, 896p.
-    VALEIX Pierre. La prophylaxie de la déficience en iode en France : quelle alternative au sel iodé domestique. 46<sup>ème</sup> journée annuelle de nutrition et de diététique. Paris-la-Défense, 2006, 6p. [en ligne] Disponible sur <http://www.jand.fr>
-    VAN TIEGHEM Philippe. Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) Sa vie et ses travaux. Notice lue dans la séance publique annuelle de l'Académie des sciences de Paris du 16 décembre 1912 [en ligne] Disponible sur <http://www.gloubik.info/sciences/spip.php?article21>
-    VERDAN T. Essai sur la pathogénie du crétinisme. Paris, Parent, 1883,95p.
-    VERHAEGHE Elodie. *Etude des mécanismes d'accumulation de l'iode chez l'algue brune Laminaria digitata et chez les mammifères*. 317p. Thèse : Chimie : Paris-Sud XI : 2007 [en ligne] Disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr>
-    VOUILLOZ BURNIER Marie-France. Bienfaits et méfaits de l'eau sur la santé- L'exemple du Valais au XIXe et XXe siècle. Histoire des alpes, 2008, 13, p163-179
-    ZIMMERMANN Michael B. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th century. IDD Newsletter 05-2009,32-2, p12-14 [en ligne] Disponible sur <http://www.iccid.org>

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	4
SOMMAIRE .....	6
INTRODUCTION .....	9
<b>1- Rappels physiologiques .....</b>	<b>13</b>
1.1. Physiologie thyroïdienne de base .....	13
1.2. Rôle physiologique de l'iode .....	13
1.2.1. Généralités sur l'iode .....	14
1.2.2. Sources d'iode .....	14
1.2.3. Captation de l'iode par la thyroïde et synthèse des hormones thyroïdiennes .....	16
1.2.4. Effets des hormones thyroïdiennes .....	17
1.2.4.1. Effets sur la croissance et le développement .....	17
1.2.4.2. Effets métaboliques .....	18
1.2.4.3. Effets spécifiques au niveau des différents tissus .....	18
1.2.5. Rôle des substances goitrigènes .....	19
1.3. Conséquences des carences iodées .....	20
1.3.1. Chez les adultes .....	20
1.3.2. Chez les enfants .....	21
1.3.3. Chez les femmes enceintes .....	21
<b>2. Approche préscientifique des goitres .....</b>	<b>22</b>
2.1. Dans l'antiquité .....	22
2.2. Au moyen âge .....	24

2.3. Aux 17 <sup>ème</sup> et 18 <sup>ème</sup> siècle .....	25
<b>3. Découverte de l'iode .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Origine et évolution des notions de goître endémique .....</b>	<b>30</b>
4.1. Emergence de la notion d'endémicité .....	30
4.2. Recherches étiologiques du goitre endémique au cours du 19 <sup>ème</sup> siècle .....	34
<b>5. Développement des prises en charge des goitres .....</b>	<b>45</b>
5.1. Préambule .....	45
5.2. Prévention passive du goitre et du crétinisme .....	47
5.3. Jean-Baptiste Boussingault, père de la prévention par le sel iodé .....	49
5.4. Début du 19 <sup>ème</sup> siècle- utilisation exclusive de l'iode en tant que traitement ...	52
5.4.1. Travaux fondateurs de J-F. Coindet .....	52
5.4.2. Les successeurs contemporains de Coindet- développement de la phase initiale .....	53
5.4.2.1. Formes galéniques utilisées .....	55
5.4.2.2. Les effets thérapeutiques observés .....	57
5.5. Milieu du 19 <sup>ème</sup> siècle : foisonnement des études et émergence de la prévention .....	58
5.6. Deuxième moitié du 19 <sup>ème</sup> siècle : Les premières expériences de prévention en Europe .....	63
5.7. Progression du cadre politique et législatif .....	65
5.8. Evolution des choix de vecteurs préventifs .....	69
5.9. L'Expérience de Marine et Kimball aux Etats-Unis .....	71
5.10. La Commission suisse du Goitre de 1922 .....	74
<b>6. Détracteurs de l'utilisation médicale de l'iode et leurs arguments .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Cadre physiologique de la lutte contre le goitre endémique de 1820 à 1920 .....</b>	<b>84</b>



<b>8. Développement ultérieur de la prévention : de 1922 à nos jours</b> .....	89
8.1. Diffusion de la prévention par le sel iodé : de la Suisse au monde entier .....	89
8.2. Evolution actuelle de la prévention du goître endémique .....	91
<b>9. Discussion</b> .....	92
CONCLUSION .....	95
ANNEXES .....	99
BIBLIOGRAPHIE .....	109
TABLE DES MATIERES .....	114
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	117
TABLE DES TABLEAUX .....	118

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Gravure montrant un crétin complet âgé de 20 ans .....	101
Illustration 2 : Jeune femme portant un énorme goitre endémique multi-nodulaire .....	102
Illustration 3 : Homme portant un volumineux goitre .....	103
Illustration 4 : Carte de la répartition du goitre en France en 1900 .....	104
Illustration 5 : Carte de la répartition du goitre endémique en Europe selon Bircher en 1883 .....	105
Illustration 6 : La seule tentative de dresser une carte de la répartition géographique du crétinisme et l'idiotie pris à part, en 1900 .....	106
Illustration 7 : Répartition du goitre en France moyenné de 1816 à 1825 par Mayet en se basant sur les statistiques des médecins militaires lors des campagnes de recrutement .....	107
Illustration 8 : Jean-Baptiste Boussingault vers 1835 .....	108
Illustration 9 : Iode sous forme de cristaux .....	109
Illustration 10 : Varech ( <i>Fucus vesiculosus</i> ) .....	110

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Contenu en iode des produits de consommation courante en $\mu\text{g} / \text{kg}$ de poids frais. ....	15
Tableau 2 : Comparaison entre deux statistiques différentes pour la même région .	32
Tableau 3 : Tableau des crétins et goitreux dans les cantons de Guillestre et de L'Argentière .....	39
Tableau 4 : Relevé du contingent du canton de l'Argentière, de 1820 à 1829 .....	40

AUTEUR : GUEORGUIEV Svetoslav

TITRE : Petite histoire de l'iode et du goitre (évolution de 1820 à 1922)

RESUME :

La prévention du goitre endémique par le sel iodé est une des grandes conquêtes médicales du 19<sup>ème</sup> siècle. La reconnaissance mondiale de cette prophylaxie est venue après les travaux et expériences à grande échelle de D. Marine aux Etats-Unis. Cependant, c'est bien l'effort des médecins et scientifiques européens qui mène à maturité ce concept. Les nombreux détracteurs et la forte réticence ainsi soulevée empêchèrent la mise en pratique des projets préventifs pourtant très concrets. Ils étaient formulés dès 1860-70 par certains médecins français. Grâce à une analyse minutieuse des publications du 19<sup>ème</sup> siècle et du début du 20<sup>ème</sup> siècle, on remet en valeur le travail intense des savants européens. L'absence de connaissances sur la physiologie thyroïdienne n'est résolue qu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Moyennant des observations de qualité, de vastes études statistiques et nombreuses expériences, les médecins arrivèrent à formuler, en France et dans les pays concernés par l'endémie goitreuse, des recommandations préventives applicables sur le terrain. L'expérience initiative de J.B. Boussingault proposant le sel iodé en Colombie en 1827 n'est pas perdue. On explore simplement toutes les applications médicales potentielles de l'iode et des composés avant de revenir sur le sel iodé comme meilleur vecteur de la prophylaxie anti-goitreuse.

MOTS CLES :

Goitre endémique ; iode ; sel iodé ; 19<sup>ème</sup> siècle ; Europe ; prévention.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

UNIVERSITE DE LIMOGES – FACULTE DE MEDECINE : 2, rue du Dr Raymond  
Marcland, 87000 LIMOGES