HAL open science

Histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui

Jordan Mulot

▶ To cite this version:

Jordan Mulot. Histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02278215v1

HAL Id: dumas-02278215

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02278215v1

Submitted on 4 Sep 2019 (v1), last revised 27 Sep 2019 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23/05/2019

Par

Mulot Jordan

Né le 14/02/1989 à Rouen

Histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui

Président du jury :	Madame *Skiba Malika*, maître de conférences en pharmacie galénique
Membres du jury :	Monsieur *Bounoure Frédéric*, maître de conférences en pharmacie galénique Madame *Lequellec Fanny*, docteur en pharmacie

Remerciements

A **Madame Malika Skiba, directeur de thèse et présidente du jury**

Maitre de conférences des universités en Pharmacie galénique à la faculté de médecine et pharmacie de Rouen.

Pour avoir accepté de diriger et de présider cette thèse.

Pour m'avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide. Merci infiniment.

A **Monsieur Frédéric Bounoure, membre du jury**

Maitre de conférences des universités en Pharmacie galénique à la faculté de médecine et pharmacie de Rouen.

Pour avoir aimablement accepté d'être membre de ce jury de thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A **Madame Fanny Le Quellec, membre du jury**

Pour avoir aimablement accepté d'être membre de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie également,

Tous les professeurs de la faculté de Pharmacie de Rouen, pour avoir contribué à la naissance du pharmacien que je suis.

Tous mes amis, pour tous ces beaux moments passés ensemble et ceux encore à venir.

Mes parents pour m'avoir soutenu tout au long de ma vie. Voilà nous y sommes enfin. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Je sais tout ce que cet aboutissement représente pour vous et je sais que c'est à vous que je le dois. Merci.

Ma sœur et Philippe, pour leur soutien et leur présence.

Mes grands-parents et ma belle famille.

Ma patate pour ton grand soutien et tes encouragements, pour m'avoir rassuré au quotidien, pour l'amour que tu me portes.

« L’Université de Rouen et l’UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie
M. Henri **GONDE**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et
économie de la santé Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III - MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Tables des matières

AVANT-PROPOS **18**

I. IODE : GENERALITES **19**

1. PROPRIETE PHYSICO-CHIMIQUES 19
2. LE CYCLE DE L'IODE 19
3. LES SOURCES D'IODE 20
   - *a. L'exploitation humaine* *20*
   - *b. L'iode alimentaire* *21*
   - *c. L'iode radioactive* *21*

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES **23**

1. PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE DE BASE 23
2. L'HORMONOSYNTHESE 24
   - *a. Captage de l'iodure* *25*
   - *b. Incorporation à la thyroglobuline* *25*
   - *c. Stockage et libération* *25*
   - *d. Régulation* *26*
3. EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES 28
   - *a. Mécanisme d'action* *28*
   - *b. Effets biologiques* *28*
     - b.1 Effets sur la croissance et le développement 28
     - b.2 Effets métaboliques 29
     - b.3 Effets tissulaires specifiques 29
4. CONSEQUENCES DES TROUBLES DE L'EQUILIBRE IODE 30
   - *a. La carence en iode* *30*
     - a.1 Les besoins en iode 30
     - a.2 Les principaux indicateurs de surveillance 30
       - Classification des goitres selon l'OMS 31
       - La mesure biochimique de l'iode urinaire 31
       - Autres voies d'explorations 32
     - a.3 Les manifestations de la carence en iode 32
       - Chez l'adulte 32
       - Chez l'enfant et l'adolescent 33
       - Chez la femme enceinte 34
   - *b. La surcharge iodée* *36*

III. LES TROUBLES DE L'IODE DEPUIS L'ANTIQUITE **38**

1. DANS L'ANTIQUITE 38
2. AU MOYEN AGE 40
3. DU 15EME AU 18EME SIECLE 41
4. LA DECOUVERTE DE L'IODE 42
5. L'HISTOIRE DES CRETINS DES ALPES 44
6. L'IODE COMME SOLUTION 45
7. LA FIN DU PUZZLE 48

IV. LES UTILISATIONS DE L'IODE **50**

1. ANTISEPTIQUE 50
   - *a. Historique* *50*
   - *b. Généralités* *51*
   - *c. Classification* *52*
   - *d. Réglementation* *52*
2. L'IODE COMME PRODUIT DE CONTRASTE 53
   - *a. Historique* *53*
   - *b. Généralités* *53*
   - *c. Réglementation* *54*

d. Classification *55*
3. L'IODE COMME TRACEUR RADIOPHARMACEUTIQUE 55
a. Historique *55*
b. Généralités *56*
c. Réglementation *56*
d. Classification *57*
4. L'IODE EN RADIOTHERAPIE 58
a. Historique *58*
b. Généralités *58*
c. Réglementation *59*
5. LES PASTILLES D'IODE 60
a. Historique *60*
b. Généralités *61*
c. Réglementation *62*
6. L'IODE DANS LA PREVENTION DE LA CARENCE IODEE 63
a. Historique *63*
a.1 L'initiative d'un mouvement planétaire 63
a.2 La situation en Europe 64
a.3 La résolution du problème envisagée 65
b. Généralités *65*
c. Réglementation *66*

V. LES PRODUITS IODES EN PHARMACIE 67

1. INTRODUCTION 67
2. LES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS INDUITS 67
a. L'hypothyroïdie iodo-induite *67*
b. L'hyperthyroïdie iodo-induite *68*
3. LES SOURCES D'IODE EXCESSIVES 69
a. L'iode alimentaire *69*
a.1 Les produits de la pêche 69
a.2 Le lait 69
a.3 Les algues 70
a.4 Les compléments alimentaires 70
a.5 Le sel iodé 71
a.6 Les sources alimentaires annexes 71
b. Les produits officinaux *73*
b.1 L'Amiodarone 73
b.2 Les produits radiologiques 78
b.3 L'iode topique 81
4. L'ALLERGIE A L'IODE » 84
a. L'allergie aux produits de contraste iodés *85*
b. L'allergie aux antiseptiques iodés cutanés *86*
c. L'allergie aux poissons et fruits de mer *86*

CONCLUSION 88

BIBLIOGRAPHIE 89

Liste des Abréviations

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AIH : Amiodarone induced hypothyroidism

AIT : Amiodarone induced thyrotoxicosis

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Cl- : Ion chlorure

CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales

CNIEL : Centre national interprofessionnel de l'économie laitière

COOH : Groupement carboxyle

DIT : Diiodotyrosine

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

HAS : Haute autorité de santé

HCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine

HT : Hormone thyroïdienne

I- : Iodure

I_2 : Diiode

IFN : Institut français pour la nutrition

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

IO- : Ion hypoiodite

IRCM : Institut régional du Cancer de Montpellier

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IU : Iode urinaire

LDL : Low Density Lipoprotein

MIT : Monoiodotyrosine

Na : Sodium

NH_2 : Groupement amine

OECD : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDCI : Produit de contraste iodé

PTU : Propylthiouracile

RNP : Références nutritionelles pour la population

SFMN : Société française de médecine nucléaire

SNC : Système verveux central

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraïodothyronine ou thyroxine

TBG : Thyroxin binding globulin

TBPA : Thyroxin binding preAlbumin

TPO : Thyroperoxydase

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : Thyroid stimulating hormone

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'enfance

UNSCEAR : Comité scientifique des Nations unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants

Listes des figures

Figure n°1 : Structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs

Figure n°2 : L'axe thyréotrope

Figure n°3 : Critères de classification du goitre selon l'OMS

Figure n°4 : Prévalence du goitre en fonction de l'iodurie

Figure n°5 : Peinture de Leonard de Vinci

Figure n°6 : Portrait de Bertrand Courtois

Figure n°7 : Représentation d'un crétin

Figure n°8 : Spectre activité des antiseptiques et désinfectants

Figure n°9 : Législation des médicaments radiopharmaceutiques

Figure n°10 : Comparaison des différents incidents nucléaires

Figure n°11 : Tableau des posologies d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire

Figure n°12 : Illustration de la ressemblance entre les structures organiques de l'amiodarone, de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)

Figure n°13 : Algorithme de la prise en charge de l'hyperthyroïdie sur amiodarone

Avant-propos

Bien qu'il soit seulement présent à l'état de trace dans le corps humain, l'iode est un élément chimique naturel essentiel au bon fonctionnement de notre organisme à tous les stades de la vie. Découvert en 1811 par un français, Bertrand Courtois, cet oligo-élément entre dans la composition des hormones thyroïdiennes qui participent au contrôle des grandes fonctions vitales. Chez l'homme comme chez l'animal, sa carence, comme son apport excessif, peuvent avoir des répercussions majeures - goitre, dysthyroïdies, amoindrissement des facultés cognitives -voire irréversibles, notamment pendant la grossesse et l'allaitement - nanisme, crétinisme et fausses couches.

Si l'on retrouve des références à ces « goitreux monstrueux », et à leurs premiers traitements, datant d'avant J-C, c'est seulement plusieurs milliers d'années plus tard avec la naissance de la médecine moderne qu'apparaissent les premiers programmes universels de prévention par l'iode. Même si ces programmes ont largement contribué à faire reculer une carence iodée devenue un véritable problème de santé publique, plus de 2 milliards d'individus dans la population mondiale sont à l'heure actuelle encore concernés (Aubry., 2014).

A mesure que la connaissance sur l'iode évoluait, parfois controversées, ses applications en médecine moderne se sont petit à petit multipliées. L'élément, par ses propriétés remarquables, trouve aujourd'hui sa place dans de nombreux domaines médicaux et industriels qu'il parait essentiel de maîtriser pour palier d'éventuels mésusages.

La présente thèse, essentiellement bibliographique, a pour objet de réaliser l'état des lieux des connaissances actuelles sur l'iode. Nous nous intéresserons dans un premier temps à ses propriétés générales, physiques et physiologiques, ainsi qu'aux conséquences d'un apport insuffisant ou excessif sur la santé humaine. Puis nous tenterons de retracer le parcours du goitre et de l'iode à travers l'histoire.
Dans un second temps, nous détaillerons ses utilisations en médecine préventive et thérapeutique.
Enfin nous verrons le rôle que peut jouer le pharmacien dans l'information et la dispensation des produits iodés courants.

I. Iode : Généralités

1. Propriété physico-chimiques

Découvert en 1811 par un français, Bertrand Courtois, l'iode à l'état naturel est un élément chimique de symbole I^{127} et de numéro atomique 53. Appartenant à la famille des halogénés, tout comme le brome et le fluor, c'est l'oligo-élément le plus lourd présent dans la plupart des formes de vie terrestres et est essentiel à la physiologie humaine. Il possède 15 isotopes, le plus connu d'entre eux étant I^{131}, utilisé à des fins radiopharmaceutiques (The Merck Index, 1996).

On le trouve principalement à l'état diatomique I_2, où il prend la forme d'un solide cristallin d'un noir violet, solide à 298 ℃K (25 °C), présentant un éclat légèrement métallique et une odeur caractéristique et irritante. C'est de cette coloration particulière que lui vient son nom tiré du grec ancien ἰοειδής, *iôèïdes* (« de couleur violette »).

Malgré une moindre réactivité que les autres halogènes, l'iode forme des composés avec la majorité des éléments et est présent à peu près partout de façon hétérogène. Malgré sa faible solubilité à l'eau on le retrouve à plus forte concentration dans l'eau de mer que dans les roches (INRS, 2006), sous forme de sels. L'élément possède de nombreux états d'oxydation et c'est principalement sous ses formes iodure (I-), iodate (IO3-) ou d'iode organique (org-I) qu'on le retrouve le plus communément. Sa mobilité dans l'environnement dépend alors de sa spéciation et d'une série de réaction chimiques et microbiennes diverses (Yeager, 2017).

2. Le cycle de l'iode

Le cycle biogéochimique de l'iode repose sur d'important échanges entre les compartiments océanique et atmosphérique.

L'océan et les sédiments marins constituent le réservoir principal d'iode, essentiellement sous forme iodate et iodure (Whitehead, 1985). Le phytoplancton et les algues

présentes en zone côtières possèdent le matériel enzymatique nécessaire d'une part à la capture des iodures dans l'eau de mer, mais également à la l'émission des composés volatiles iodés (CH3I, CH2I etc) par mécanismes de défense (Malin et al., 2001).

Une fois dans l'atmosphère et sous l'action de l'ozone, très oxydant, ces composés participent à la formation d'un pool réactif d'iode (IO, I2O, OIO etc) qui précipite ensuite avec les pluies à la surface des continents. On retrouve alors sa trace dans l'eau, les sols et la flore. L'iode rejoint ainsi la chaine alimentaire.

Les eaux de ruissellements et les cours d'eau participent au retour vers le compartiment océanique tandis que les bactéries du sol permettent une retransformation en composés volatiles.

Ce cycle biogéochimique concerne aussi bien l'iode à l'état stable que ces différents isotopes radioactifs notamment l'iode 131 et 129 crées par l'homme, radiotoxiques. C'est pourquoi la compréhension des mécanismes biologiques de dissémination de l'iode a toujours été en enjeu environnemental et de santé publique, notamment après les évènements de Tchernobyl (Verhaeghe, 2009).

3. Les sources d'iode

a. *L'exploitation humaine*

On estime que les réserves mondiales d'iode étaient de 15 millions de tonnes en 2010 (OECD, 2011). Bien qu'initialement extraite et exploitée à partir des grandes algues marines dès le début du XVIIème siècle, l'entreprise s'est rapidement avérée peu rentable économiquement par l'homme qui a dû se tourner vers d'autres moyens d'exploitations (Curtis-Standford, 1862).

Le plus grand entrepôt naturel et site d'exploitation de l'iode se situe dans la « Nitrate bed » au Chili qui fut formée quand la mer antique se minéralisa.

Jusqu'à récemment encore, la majeure partie de la production mondiale provenait de ses gisements, faisant du Chili le premier producteur en 2005 avec 62% des réserves mondiales. Néanmoins avec la multiplication des utilisations industrielles de l'iode au vingtième siècle, la production d'iodure s'est diversifiée ; notamment avec la création au Japon et aux Etats-Unis des saumures, ces solutions aqueuses fortement concentrées en chlorure de sodium obtenue par

forage d'un puit profond dans le gisement de sel.

A noter que plus de 99.5 pour cent de la production actuelle du monde d'iodure et iodate sont destinés à des fins industrielles non liées à la nutrition (Fernandez, 1990).

b. *L'iode alimentaire*

L'essentiel de l'iode alimentaire est d'origine marine et sa fixation terrestre et inégale. Sa distribution repose sur plusieurs caractéristiques environnementales : pluviométrie, éloignement maritime, structure et composition des sols notamment. Ce qui explique pourquoi les régions montagneuses soumises aux glaciations sont les plus carencées (Cano et al., 2007).

Les iodures s'accumulent dans les organismes marins dont l'algue marine qui constitue l'organisme terrestre qui a la plus forte concentration (0,5 à 1% de leur poids sec. Sur les sols, de petites quantités d'iode sont incorporées d'abord par les végétaux puis sont assimilés par les herbivores (Medrano-Macias et al., 2016).

On retrouve alors dans notre assiette et dans leur ordre d'importance ; les produits à base de viandes, poissons, œufs, qui participent à 22 % aux apports iodés chez l'adultes (dont 9,2 % pour les poissons). Viennent ensuite les produits laitiers à hauteur de 20 %, les fruits et légumes et produits à base de fruits et légumes (12%) et les produits céréaliers (12%) (ANSES, 2017).

Le sel de table est également utilisé comme vecteur d'enrichissement en iode (1860 µg/100g contre 1,8 µg/100g pour du sel non iodé) (ANSES, 2018). L'eau potable, elle, représente une part négligeable dans cet apport.

Ces distributions tiennent compte d'une distribution « naturelle » de l'iode mais également de l'usage par les industriels de supplémentation pour les animaux ou de l'utilisation de produits iodés dans le processus de fabrication (désinfectants des récipients, des pis de vaches etc) (AFSSA, 2005).

c. *L'iode radioactive*

Très mobile dans l'environnement car volatils, les isotopes radioactifs de l'iode sont soumis aux mêmes propriétés physico-chimiques et au même cycle de distribution jusqu'à notre alimentation.

La plupart des isotopes radioactifs ont des temps de demi-vie très court et se transforme en composé de l'iode stable assez vite.

A titre d'exemple ; Compte tenu de sa demi-vie courte (8.02 jours), l'iode 131 est un produit de fission les plus redoutés lorsqu'il est relâché accidentellement dans l'environnement. Il se concentre dans la thyroïde et est à l'origine de cancers de cette glande sensible qui fixe l'iode. Bien qu'on considère aujourd'hui que la totalité de la production résiduelles issues des explosions nucléaires de la période 1945-1962 ai disparu, l'iode 131 continue de faire l'objet d'une règlementation et d'une surveillance accrue des services publics ; notamment autour des centrales nucléaires et des laboratoires médicaux (Perrin et al., 2001).

On recense également au cours de ces 50 dernières années quatre accidents majeurs avec libération de d'iode radioactifs : Windscale (Grande-Bretagne 1957), Three Mile Island (Etats-Unis, 1979), Tchernobyl (Ex-URSS, 1986) et Fukushima (2011) dont les retombées font encore aujourd'hui l'objet d'études mais qui ont permis une avancée significative dans la diffusion de l'information et des actions à entreprendre pour protéger les populations (Le Guenn et al., 2017).

II. Rappels physiologiques

La définition d'oligo-élément auxquels répond l'iode fut introduite par le chimiste Gabriel Bertrand au début du siècle. Elle ne repose ni sur des propriétés chimiques ni sur des propriétés biologiques propres mais sur leur surprenantes capacités à se fixer sur des protéines pour changer leurs fonctionnalités et ceux, malgré des teneurs inférieures à 1 mg/kg de poids corporel (Chappuis, 1991).

Chez les vertébrés supérieurs, un organe appelé thyroïde est entièrement dédié à l'incorporation de l'ion iodure dans une protéine pour générer les hormones thyroïdiennes.

1. Physiologie thyroïdienne de base

La thyroïde est une glande endocrine bilobée d'une trentaine de grammes située dans la partie antérieure du cou, de part et d'autre du larynx. Elle présente une partie moyenne, mince et étroite, appelée isthme qui forme un pont entre les deux lobes.

La thyroïde mesure 5 cm de large et 5 cm de haut pour une épaisseur d'environ 1,5 cm. Significativement plus importantes chez la femme que chez l'homme, ces dimensions sont variables d'un individu à l'autre. Le volume total de la glande est de l'ordre de 10 à 28 ml (Leenhardt L et al., 2001).

Elle est responsable de la concentration sélective de l'iode nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes : la tétraïodothyronine ou thyroxine (T4) principalement et la T3 ou triiodothyronine dans une moindre mesure.

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est une sphère de 200 à 300 µm de diamètre appelée follicule thyroïdien. Cette sphère est constituée d'une couronne de cellules folliculaires (les thyréocytes) qui représentent plus de 99% des cellules de la glande et sont entièrement dédiés à la formation des hormones thyroïdiennes. Ces cellules sont orientées, c'est-à-dire qu'elles possèdent un pôle apical du côté de la colloïde et un pôle basal du côté des vaisseaux sanguins.

Les thyréocytes délimitent une cavité centrale contenant la substance colloïde. L'iode est concentré au sein de cette lumière ou il pourra se coupler avec une glycoprotéine précurseur de T3 et T4, la thyroglobuline.

En dehors des cellules folliculaires, on observe également la présence de cellules dites parafolliculaires d'origine neuroectodermique ou cellules C n'entrant jamais en contact avec la colloïde et responsable de la synthèse de la calcitonine. (Vlaeminck-Guillem, 2011)

Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT) possèdent une même structure organique, la thyronine dérivant de la forme lévogyre (L) de l'acide aminé tyrosine. Elles sont caractérisées par la présence des groupements acide (COOH) et amine primaire (NH2).

On peut différencier les HT entre elles par le nombre et la place des atomes d'iode qu'elles portent.

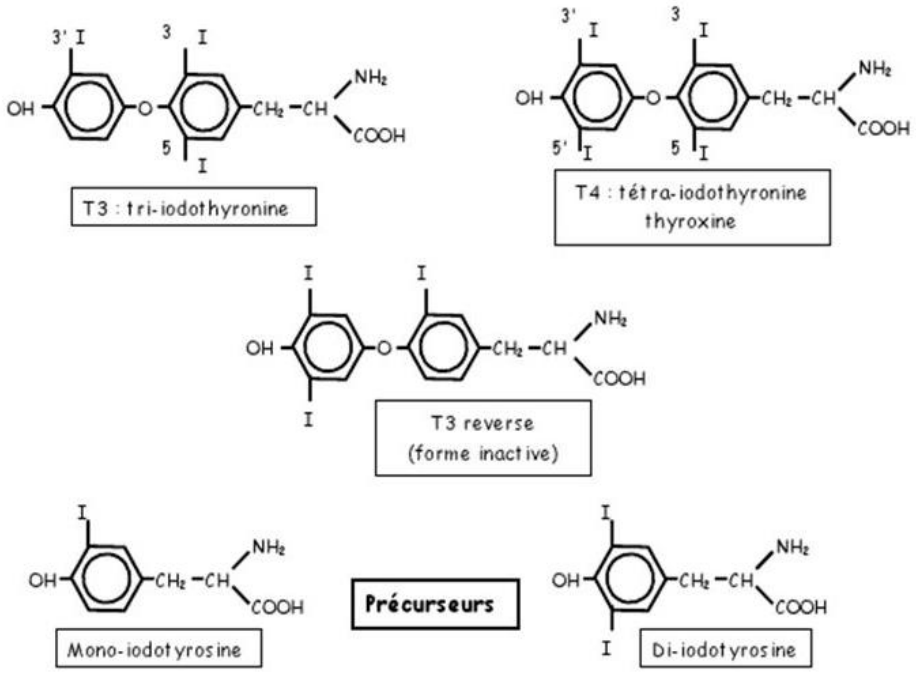

Figure n°1 : Structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs

2. L'hormonosynthèse

Les grandes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes comprennent :

- Tous les mécanismes de mise à disposition de l'iode issu de la circulation sanguin
- Toutes les étapes qui permettent son incorporation à la thyroglobuline
- Toutes les étapes de de libération de ces hormones dans le sang

a. Captage de l'iodure

Dans l'organisme, l'iode diffuse dans un espace de l'ordre de 35% du poids corporel. Cette espace comprend la thyroïde bien sûr mais également les glandes salivaires, gastriques et mammaires, le secteur vasculaire et les organes d'élimination. Les besoins varient selon l'âge (100 µg/jour chez l'enfant, 150 µg/j chez l'adulte et jusqu'à 300 µg/j chez la femme enceinte ou allaitante).

L'iodure circule dans le plasma sanguin en très faible quantité et est capté activement au pôle basolatéral des thyrocytes. Ce transport passe par le biais d'un symporteur Na+/I- (NIS) qui fonctionne contre un fort gradient de concentration et nécessite de l'énergie. Accumulé dans le cytoplasme du thyrocyte, les ions iodure passent ensuite au pôle apicale à l'aide d'une protéine transmembranaire qui joue le rôle d'un antiport Cl-/I-, la pendrine (Soleimani, 2002). Cette protéine exprimée au pôle apical, avec une intensité variable d'un thyrocyte à l'autre et d'un follicule à l'autre est également retrouvée dans le rein, le cerveau fœtal, le placenta et la membrane labyrinthique de l'oreille interne (Royaux et al., 2000).

b. Incorporation à la thyroglobuline

Au sein de la colloïde, les iodures sont pris en charge immédiatement après leur passage du pole apical par une thyroperoxydase (TPO) intégrée à la membrane. Cette étape d'organification (oxydation) requiert pour une activité optimale la présence d'H2o2 dont la mise à disposition dépend d'un système générateur spécifique. L'iode ainsi oxydé (I2) est susceptible de se combiner avec les résidus de tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) ou de diiodotyrosine (DIT).

La thyroperoxydase intervient également dans l'assemblage de ces résidus : la condensation de MIT + DIT donne la trioodotyronine T3 tandis que DIT + DIT donne la tétraiodotyronine T4.

c. Stockage et libération

La thyroglobuline porteuse des hormones thyroïdiennes s'accumule au sein de la colloïde et constitue une réserve sous forme d'une prohormone inactive isolée des influences métaboliques, En cas de variations d'apports, cette réserve est suffisante pour maintenir un état

d'euthyroïdie pendant deux mois.

Sous l'action de signaux spécifiques, la libération des HT passe par une étape de recapture de la thyroglobuline iodée par les cellules folliculaires, par pinocytose (Hatipoglu et al., 1999). Les vésicules formées fusionnent avec des lysosomes qui libèrent leur contenu par protéolyse de la Thyroglobuline.

Les hormones thyroïdiennes rejoignent ainsi la circulation sanguine selon un ratio d'une molécule de T3 pour 20 molécules de T4. La plus grande partie de la T3 est issue d'un mécanisme de conversion périphérique de T4 en T3 appelé désiodation périphérique. Cette transformation est retrouvée au niveau du rein, du foie, du rein et de nombreux autres tissus périphériques.

d. Régulation

La régulation de la fonction thyroïdienne repose essentiellement sur la TSH et sur un système d'autorégulation de l'iodure lui-même.

La Thyroid Stimulating Hormone ou TSH, est secrétée par l'antéhypophyse sous l'impulsion de la TRH hypophysaire. Elle exerce son contrôle a différent niveaux en stimulant d'une part les différentes étapes de l'hormonosynthese : captation d'iodure et oxydation, iodation de la thyroglobuline et pinocytose, hydrolyse la thyroglobuline iodée. D'autre part, elle agit comme facteur de croissance pour la thyroïde et régule l'expression de la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase.

En retour les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe thyréotrope en inhibant la sécrétion hypothalamique de TRH et hypophysaire de TSH (voir figure).

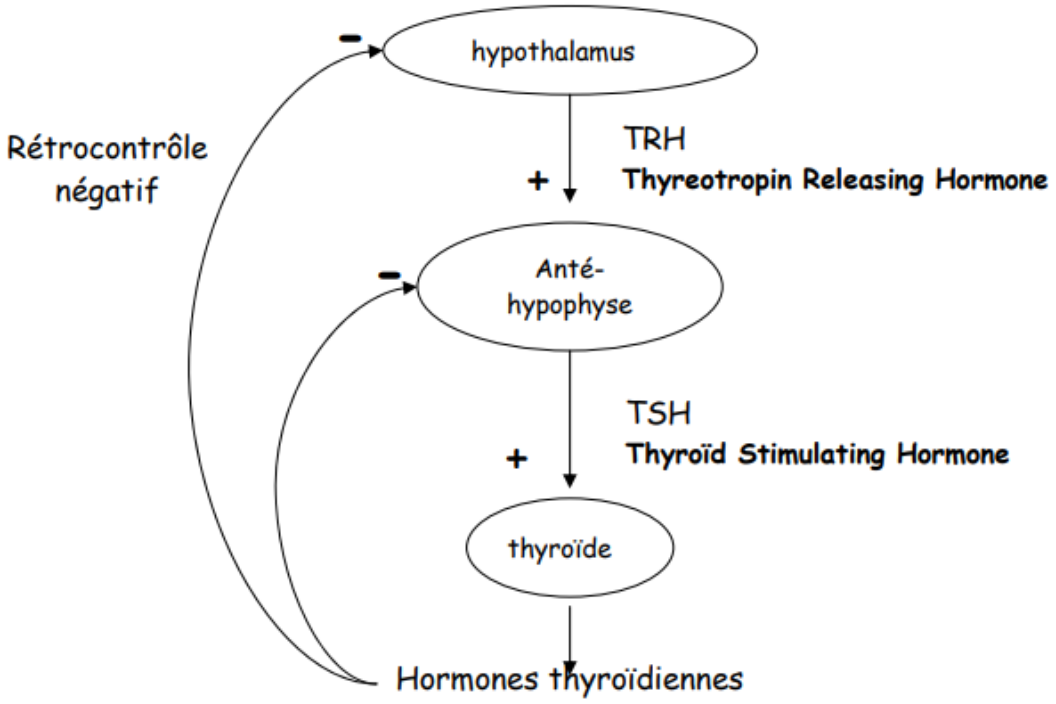

Figure n°2 : L'axe thyréotrope

L'autorégulation passe également par des mécanismes transitoires qui peuvent se mettre en place en fonction des concentrations en iodure. Ces mécanismes s'expliquent par la nécessité de secréter des HT quel que soit l'apport alimentaire en iode : La captation d'iodure est d'autant plus importante que la glande est pauvre en iode. A l'inverse en cas de trop forte concentration, un blocage de l'iodation et de la sécrétion des HT se met en place. C'est l'effet Wolff-Chaikoff. (Wolff, Chaikoff, 1948)

Bien qu'essentielle ce rétrocontrôle n'est que momentané et la sécrétion d'HT redevient normal en cas d'administration prolongé d'iode (effet tardif permettant un échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff par inhibition du captage de l'iode)

3. Effets des hormones thyroïdiennes

a. Mécanisme d'action

Dans le sang, en raison de leur caractère hydrophobe, lest HT sont pris en charge par l'albumine pour une petite partie mais également par des transporteurs plus spécifiques : TBG - Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA – Thyroxin Binding PreAlbumin. A noter que seule les formes libres sont biologiquement actives (0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3) ; cette liaison aux transporteurs a pour effet de diminuer la vitesse d'absorption des HT par les tissus et d'augmenter leur durée de vie.

Au niveau des cellules cibles, bien que lipophiles, T3 et T4 doivent emprunter la voie de transporteurs membranaires spécifiques pour pénétrer la membrane plasmique (Dietrich et al., 2008). Ce passage intracellulaire s'accompagne éventuellement de la conversion de T4 en T3 environ 5 fois plus active.

Une fois au niveau cellulaire, les HT peuvent pleinement exprimer leur potentiel d'action :

- au niveau de sites d'action nucléaires en participant à la régulation de l'expression des gènes.
- sur de sites extracellulaires notamment au niveau membranaires ou elles participent au métabolisme cellulaire (potentialisation de pompes ioniques, des récepteurs adrénergiques, facilite le passage du glucose etc).

b. Effets biologiques

b.1 Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes ont une place prépondérante dans la croissance et le développement, notamment des os et du système nerveux central (SNC). La maturation structurale de la glande thyroïde est pratiquement achevée à 17 semaines de développement mais on n'observe une maturité fonctionnel qu'au cours de la période périnatale.

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes participent à différenciation et la maturation osseuse.

En période post-natale, durant les premiers mois de vie, elles ont un rôle primordial dans la mise en place et la maturation des connexions neuronales. Elles aident également à la croissance osseuse et au développement du cartilage, en synergie avec l'hormone de croissance.

Enfin chez l'adulte, elles continuent de contribuer à un fonctionnement optimal du SNC et dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse.

b.2 Effets métaboliques

Un dysfonctionnement thyroïdiens quel qu'il soit se caractérise inévitablement d'une détérioration biochimique de tous les métabolismes dont les hormones thyroïdiennes sont de puissants stimulateurs.

Elles augmentent la consommation d'oxygène, la thermogenèse et la production d'énergie. Elles accélèrent l'absorption intestinale et la production endogène du glucose tandis qu'au niveau rénal, la filtration glomérulaire et le débit sanguin sont majorés. Elles exercent globalement une effet hypocholestérolémiant en augmentant la synthèse du cholestérol et sa dégradation hépatique, et en stimulant l'expression des récepteurs au LDL-cholestérol. L'oxydation des acides gras libres et la lipogenèse sont accrues.

Enfin, elles augmentent l'activité de biosynthèse des protéines et leur vitesse de dégradation pouvant tendre jusqu'à un équilibre ionique du corps négatif.

b.3 Effets tissulaires specifiques

Les hormones thyroïdiennes exercent une régulation des fonctions cellulaires dans presque tous les tissus, mis à part la rate. Voici quelques exemples :

Au niveau musculaire, les HT stimulent la croissance et la synthèse de la myosine se caractérisant par une augmentation globale du volume musculaire. Elles interviennent dans la mécanismes de contraction et dans le métabolisme de la créatine. A des doses supra physiologiques, une amyotrophie peut apparaitre.

Au niveau de l'appareil cardiovasculaire, les HT augmentent la fréquence et le débit cardiaque par stimulation des récepteurs adrénergiques β. Ce processus est accentué par une augmentation parallèle de la sensibilité de ces récepteurs aux catécholamines qui intervient aussi dans ce sens. La stimulation de la synthèse de myosine cardiaque se caractérise par une augmentation de la contractibilité.

Au niveau du système nerveux central, les HT augmentent l'état de vigilance. Elles stimulent le système nerveux végétatif à l'origine d'une accélération du transit et de la motricité intestinale.

4. Conséquences des troubles de l'équilibre iodé

a. La carence en iode

Bien que théoriquement facilement parable, les problèmes de carence iodée sont aujourd'hui encore bien réels et constituent un problème majeur de santé publique. En 2007, on considère que plus de 2 milliards d'individus souffrent d'un déficit en iode dans 156 pays (Lancet, 2008). D'un point de vue épidémiologique, les territoires les plus touchés correspondent à des zones géographiques où les besoins en iode ne sont pas couverts par l'alimentation :

- Soit par pauvreté des sols en iode - c'est le cas des zones montagneuses où la fonte des glaces et les eaux météoriques appauvrissent les sols (Hetzel, 2000).
- Soit par éloignement trop important des zones maritimes.
- Soit par défaut d'échanges alimentaires en raison de l'isolement.

Cette carence se manifeste principalement par l'apparition d'un « goitre » défini par l'augmentation du volume de la glande thyroïde mais nous verrons qu'elle s'exprime différemment selon l'âge, le sexe et l'état physiologique.

a.1 Les besoins en iode

Selon l'OMS, les références nutritionnelles pour la population (RNP) quant à l'iode varient en fonction de l'âge et ne font pas état de différence entre l'homme et la femme.
Cette RNP chez les enfants de 1-3 ans est de 80 µg/j, de 90 µg/j pour les enfants de 4-6 ans, de 120 µg/j pour les 7-9 ans et de 150 µg/j à partir de 10 ans (ANSES, 2018**).** Ces besoins passent de 150 à 200µg/j pendant la grossesse et perdurent tout au long de l'allaitement (Caron et al., 2006).

Un apport iodé inférieur à 25µg/j entraîne quasi-systématiquement une symptomatologie d'hypothyroïdie.

a.2 Les principaux indicateurs de surveillance

Plusieurs critères de classification ont été établie par les autorités afin d'établir l'état de sévérité des atteintes et de déterminer les programmes d'intervention.

- Classification des goitres selon l'OMS

Goitre de type 0	Thyroïde non palpable ou palpable, mais dont les lobes sont de volume inférieur à la phalange distale du pouce du sujet examiné, goitre
Goitre de type 1a	Thyroïde nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange distale du pouce du sujet, non visible lorsque la tête est en extension
Goitre de type 1b	Thyroïde nettement palpable et dont les lobes ont un volume supérieur à la phalange du pouce du sujet, visible lorsque la tête est en extension, mais non visible en position normale
Goitre de type 2	Thyroïde nettement visible lorsque le tête est en position normale
Goitre de type 3	Thyroïde volumineuse visible à plus de 5 mètres.

Figure n°3 : Critères de classification du goitre selon l'OMS

On définit une zone comme atteinte de goitre endémique quand plus de 10% de la population des enfants âgés de 6 à 12 ans présente un goitre. En dessous de ce seuil, on parle de goitre sporadique (surtout chez la femme) où le caractère familial est très fréquent.

- La mesure biochimique de l'iode urinaire

Dans des conditions d'équilibre alimentaire, l'iode éliminé dans les urines est égal à l'iode ingéré. Ce constat simple fait de la mesure de l'iodurie le meilleur marqueur de l'apport alimentaire et iatrogène de l'iode. Au niveau individuel, dans la plupart des circonstances, la détermination de l'IU n'est que peu informative sur le statut iodé à long terme étant donnée de la grande variabilité d'apport d'un jour à l'autre. Néanmoins à l'échelle des populations, elle peut être utilisé dans les grandes études épidémiologiques.

De manière générale, cette iodurie doit être supérieure à 100 µg/l pour minimiser la prévalence du goitre. Les valeurs suggérées pour l'excrétion urinaire comme marqueur de la sévérité de la carence sont présentées dans le tableau suivant :

	Aucune	Légère	Modérée	Sévère
IU (en µg/l)	> 100	50 - 99	20-49	<20
Prévalence du goitre (en %)	< 5	5 – 19,9	2 – 29,9	> 30

Figure n°4 : Prévalence du goitre en fonction de l'iodurie (Delange, 1995)

- Autres voies d'explorations

D'autres explorations biologiques peuvent être envisagés mais doivent faire l'objet d'une attitude raisonnée, en fonction de la clinique et des antécédents, qui oriente les prescriptions et conduit au diagnostic d'étiologie (Laboureau-Soares et al., 2007).

Le dosage de la TSH et des formes libres T3 et T4 sont notamment utilisés de manière systématique dans le diagnostic différentiel du goitre simple. Le recherche d'anticorps antithyroïdien, le dosage de la thyroglobuline ou de la calcitonine sont d'autres voies d'explorations qui ne sont pas indiqués en première intention (Guitard-Moret et al., 2009)

a.3 Les manifestations de la carence en iode

- Chez l'adulte

Le goitre est la manifestation clinique la plus caractéristique de la carence iodée. Par définition, le terme goitre définit toute hypertrophie de la thyroïde. Ce mécanisme d'adaptation à un défaut d'apport, résulte d'une accumulation des précurseurs thyroïdiens au sein d'une glande avide en iode et remaniée histologiquement (Studer, 1995) pour répondre aux besoins. On estime que la thyroïde commence à compenser la carence en augmentant son volume lorsque les apports sont inférieurs à 50 µg/jour chez l'adulte.

Dans un premier temps, cet accroissement de volume est diffus et homogène au sein d'une thyroïde normo fonctionnelle (pas d'hyper ou d'hypothyroïdie) (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, 2016).

Au fil du temps, les structures folliculaires se déforment, le goitre perd son homogénéité et des nodules parfois mal délimités apparaissent.

A ce stade, le goitre nodulaire peut évoluer vers des complications d'ordre biologique – apparition ou aggravation d'une hyperthyroïdie déjà existante et transformation maligne, ou mécanique – phénomènes de compression des organes de voisinage (gêne respiratoire, dysphagie, dysphonie, etc).

A noter qu'ici la carence iodée participe activement à la prolifération des cellules thyroïdiennes mais ne saurait expliquer à elle seule toute la complexité de ce processus. D'autres intervenants dits goitrigènes sont également impliqués dans ces mécanismes.

C'est le cas du thiocyanate que l'on retrouve naturellement dans notre alimentation (légumes crucifères, manioc, patate douce, millet etc.) ou issu des productions industrielles intensives. Au même titre que les nitrates ou les perchlorates avec lesquelles ils peuvent développer une activité synergique, les thiocyanates sont des perturbateurs endocriniens (Tonacchera et al., 2004) à action directe concentration dépendante sur le tissu thyroïdien. Bien que nécessaires à certains processus d'immunité, à forte dose, ces composés diminuent la capacité de la glande thyroïde à capter l'iode dont elle a besoin par inhibition des mécanismes de transport et d'organification (Knudsen et al., 2002). Leur activité est telle qu'une corrélation entre prévalence des goitres et excrétion urinaire des thiocyanates a pu être démontrée dans des études récentes (Brauer et al., 2006).

D'autres facteurs de risques impliqués dans le processus goitrigène ont pu être découverts au détour d'autres études. Le tabagisme participerait à l'augmentation des taux de thiocyanates circulants et ainsi à leur effet antithyroïdien. Les œstrogènes auraient leur part de responsabilité dans la prolifération des thyréocytes, ce qui expliquerait la prévalence cinq fois supérieure du goitre chez la femme que chez l'homme (Bottcher et al., 2005). Enfin, la persistance de goitres dans les zones où des programmes de prophylaxie iodée ont été instaurés conduit à s'interroger sur les prédispositions génétiques à la formation du goitre (Orgiazzi, 2003). Toutes ces études sont autant de témoignages de la complexité du processus goitrigène.

- Chez l'enfant et l'adolescent

Compte tenu de l'importance de l'iode dans leur développement physique et cognitif au cours des deux premières années, les enfants sont le groupe le plus sensible aux carences iodées. Le crétinisme et le retard mental en sont les complications les plus graves.

Dans les zones endémiques, ce crétinisme se caractérise bien souvent par une surdimutité et un développement général ralenti. Au fil des années des traits caractéristiques peuvent apparaitre : peau épaisse, grosse langue, strabisme, démarche trainante, spasticité et parfois un goitre.

Dans les cas les plus sévères, cette forme neurologique prédominante peut s'accompagner de signes d'hypothyroïdie plus marqués : pouls lent, retard statural et mental, métabolisme basal abaissé.

Dans tous les cas, le caractère irréversible de ces lésions fait de la prévention de la carence iodée chez l'enfant un enjeu majeur de santé public.

- Chez la femme enceinte

La grossesse (comme la période post partum) constitue un véritable défi pour la glande thyroïde et la stabilité de cet état repose sur un fragile équilibre de stimulations et de mécanismes d'adaptation.

Au cours du premier trimestre de grossesse, la femme enceinte voit ses besoins iodés accrus pour répondre d'une part à la stimulation thyroïdienne des hormones maternelles (œstrogènes et HCG), et d'autre part à la baisse de disponibilité en iodure du fait de la fourniture au fœtus et de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode (Wémeau et al., 2005). Ces modifications hormonales ont pour conséquence une augmentation d'activité de la thyroïde caractérisée par un accroissement de son volume et de sa vascularisation.

Pendant cette période, un apport suffisant en hormones thyroïdiennes maternel est d'autant plus important que le fœtus n'a pas encore développé sa propre glande thyroïde et a besoin de ces hormones pour le développement de son propre système nerveux central.

La production autonome d'hormones thyroïdiennes n'intervient chez le fœtus qu'à partir de la 20ème semaine seulement (Fisher, 1999). Néanmoins cette genèse reste subordonnée à un apport suffisant de l'iode maternelle.

Les échanges placentaires étroits entre la mère et son fœtus sont donc fondamentaux durant la première moitié de grossesse pour permettre une croissance et un développement normal (Luton et al., 2014).

Les conséquences d'une carence en iode pendant cette période sont variables selon son intensité (Caron et al., 2006). Chez la mère, il n'est pas rare de voir apparaitre une hypothyroïdie subclinique à TSH augmentée responsable d'une augmentation du volume thyroïdien. Cette hypertrophie est corrélée à l'importance de la carence (Caron et al., 1997).

Si celle-ci est sévère, avec une iodurie inférieure à 50 µg/jour, il en résulte une augmentation de la morbi-mortalité périnatale, des avortements spontanés et des accouchements avec diminution du poids de naissance. L'hypothyroxinémie fœtale est également à l'origine de troubles du développement du système nerveux central appelé crétinisme neurologique avec des symptômes caractéristiques : paralysie spastique, surdimutité, strabisme et retard mental important.

Si celle-ci reste modérée, avec une iodurie comprise entre 50 à 100 µg/jour, le fœtus est atteint à un degré moindre. Le désordre thyroïdien est incriminé dans de nombreuses anomalies du développement psychomoteur et intellectuel de l'enfant. Il en résulte une diminution significative du quotient intellectuel (Haddow et al., 1999) et des déficiences dans la perception et la motricité. Bien que potentiellement graves ces anomalies demeurent néanmoins réversibles en cas de normalisation des paramètres thyroïdiens maternels après le 1er trimestre. (Pop et al., 2003).

b. La surcharge iodée

L'hyperthyroïdie induite par l'iode fut décrite pour la première fois par Coindet en 1821. Ce médecin génevois dont les travaux portaient sur le goitre diffus remarqua chez certains des patients traités par iode l'apparition d'une hyperthyroïdie (Coindet, 1821).

Au fil des études, l'évolution des connaissances sur le fonctionnement de notre glande thyroïde a permis de mieux appréhender les causes et les conséquences de ces dysfonctionnements induits par la surcharge iodée.

La thyroïde dispose de mécanismes de régulation qui lui permettent de libérer ses hormones de manière appropriée quel que soit l'apport en iode. Ce processus permet notamment à la glande de se protéger contre un excès aigu en iode. C'est l'effet Wolff-Chaikoff, tiré du nom de deux chercheurs américains qui ont remarqué une diminution transitoire de la synthèse d'hormones chez des rats exposés à de grandes quantités d'iode. En quantités croissantes, la synthèse d'hormones thyroïdiennes s'accroit jusqu'à atteindre un palier puis se réduit par suppression de métabolisation de l'iode et finalement réaugmente par échappement (Wolff, Chaikoff, 1948).

Un dysfonctionnement à ce niveau conduit à l'apparition d'une hyperthyroïdie alors qu'à l'inverse une persistance explique l'hypothyroïdie iodo-induite.

Une dysthyroïdie secondaire à une surcharge iodée chronique n'intervient que dans 5 à 10% des cas et leurs mécanismes de survenue sont encore mal connus. Seuls quelques facteurs favorisants ont pu être identifié : présence d'anticorps antithyroïdiens, terrains thyroïdien instables, carence en iode antérieure etc.

Concernant l'étiologie de la surcharge en iode elle-même, celle-ci n'est quasiment jamais alimentaire mais plutôt médicamenteuse. En chiffre, on parlera de surcharge iodée modérée pour des valeurs d'iodurie supérieures à 500 µg/l et de surcharge sévère pour des valeurs supérieures à 1000 µg/l. L'amiodarone, médicament antiarythmique utilisé dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque constitue la source d'iode en quantité excessive la plus citée, responsable d'hyperthyroïdies mais également d'hypothyroïdies secondaires. De nombreux autres produits iodés sont utilisés dans la médecine moderne et seront abordés dans un chapitre ultérieur.

Une parfaite connaissance des troubles qu'une mauvaise utilisation de ces sources peuvent engendrer sur un patient à risques est donc essentielle dans le cadre d'une prise en charge adéquate (Egloff, Philippe, 2015).

III. Les troubles de l'iode depuis l'antiquité

L'étude de la thyroïde est un champ d'exploration relativement nouveau dans le domaine de l'endocrinologie moderne. Néanmoins on trouve des références à cette glande et ses maladies depuis des temps préhistoriques. L'apparition d'excroissances visibles dans le cou est un des problèmes médicaux le plus communément décrit dans les peintures antiques et des témoignages de son étude sont retrouvés dans la littérature des grecs anciens et de la médecine chinoise, égyptienne et indienne. La diversité des pensées au travers des âges participe à la grande Histoire de cette glande complexe.

1. Dans l'Antiquité

C'est en Chine, en 2700 avant JC, que l'on retrouve les premières références au goitre mais d'autres civilisations font état de cette manifestation caractéristique.

Dans l'Egypte ancienne, on retrouve notamment de nombreuses preuves de combien l'occurrence du goitre était chose commune dans les représentations de l'époque (Botelho, 2008).

Dans la Grèce antique le bronchocele définit toutes les tuméfactions du cou. Le terme goitre en lui-même apparait pendant cette période. Les latins parlent de « Tumor gutturis » ou « guttur tumidum » (Gueorguiev, 2010). Au IVème siècle avant JC, un médecin et philosophe grec, Hippocrate, emploie dans ses écrits le terme gongrona ou encore struma pour définir le goitre. Ce dernier est d'ailleurs encore utilisé aujourd'hui dans certains pays. Hippocrate, tout comme Platon, décrivent une glande spongieuse à activité sécrétoire, responsable de la lubrification de l'appareil respiratoire. (Hippocratis, 1825). Cependant ils ne parvinrent pas à faire la différenciation entre thyroïde et glandes cervicales. Le goitre était perçu initialement comme une hernie du larynx - guttur signifiant larynx en latin -provoqué par l'absorption d'eau de neige. Cette thèse fut relayée par d'autres physiciens grecs tel que Galien durant le 2ème siècle après JC ou Paulus Aegineta au 7ème siècle après JC qui lui décrit deux formes de goitre, le goitre tumoral et le goitre hyperhémique (Aegineta, 1844).

D’autres civilisations s’intéressent également à ce goitre disgracieux. Dans l’ancienne civilisation bouddhiste du Gandhara il est représenté dans de nombreuses sculptures mais d’autres iront encore plus loin. Dans la médecine indienne Ayuverdic, il est énoncé dès 1400 avant JC sous le terme « galaganda » par des médecins hindous précurseurs qui classent déjà les troubles thyroïdiens en 3 catégories (Leoutsakos, 2004) : *Vataja* (Hyperthyroïdie), *Kaphaja* (hypothyroïdie) et *Medaja* (kyste thyroïdien).

Pendant ces ères reculées, le goitre par carence iodée que l’on aborde dans cette thèse était un problème commun compte tenu du manque de connaissances et des habitudes alimentaires des populations. L’intérêt pour cette pathologie et de ses premières approches thérapeutiques sont retrouvés dans de nombreux textes anciens et ont constitué une base d’étude raisonnable pour les générations suivantes (Niazi et al., 2011). Le recours à l’iode comme traitement universel du goitre est mentionné dans toutes les civilisations et cela bien avant que l’élément soit clairement identifié.

Dès 1600 avant JC, les médecins chinois furent les premiers à recourir à des organismes marins riches en iode tels que les algues ou des éponges marines calcifiées (Haeger, 1988). Force est de constater que la médecine occidentale a toujours accusé de nombreuses années de retard dans ce domaine. Dans son livre Prescriptions éprouvées, anciennes et nouvelles, le médecin chinois Zhen Quan décrit son utilisation de thyroïde de moutons et de porcs pour traiter le goitre. Ces premières approches thérapeutiques s’accompagnent d’une première ébauche de compréhension des mécanismes pathologiques et étiologiques. Vers - 650 avant JC, Cui Zhiti distingue « la bosse dure sur le cou incurable » et « le renflement temporaire possible à traiter » tandis que le livre chinois « Les printemps et les automnes » écrit en 239 avant J-C fait état de l’importance de l’eau dans l’apparition du goitre (Martorell, 2018).

En occident, l’utilisation d’éponges marines calcinées est mentionnée bien plus tard. Les études se portent davantage sur le recours aux traitements chirurgicaux. Aetius, sénateur romain du VIème siècle, fut le premier à l’évoquer avec une certaine prudence compte tenu des risques encourus lors d’une pareille procédure (Marketos et al., 1990). Cette approche purement théorique à cette époque ouvre néanmoins un nouveau champ d’exploration.

2. Au moyen âge

La frilosité de l'Eglise en ce qui concerne la manipulation du corps humain constitua pendant longtemps un frein majeur à l'évolution des recherches concernant le goitre. En 1163, lors du concile de Tours, elle décrète « Ecclesia abhorret a sanguine », « l'Église hait le sang » (Botelho, 1998) interdisant par le fait la pratique de la chirurgie en dehors de l'Eglise. En dépit de cet obstacle, on se tourna alors vers les médecins arabes et juifs largement inspirés par les enseignements d'Hippocrate et de Galien (Micheau, 1985).

En l'an 1000, le médecin arabe Abulcassis de Bagdad fut le premier à extraire le goitre sous sédation avec succès et détailler ses difficultés pour contrôler l'hémorragie secondaire (Haddad, 1968). Dans son ouvrage, La pratique chirurgicale, écrit en 1180, l'illustre chirurgien Roger de Salerne décrit à son tour sa pratique de la thyroïdectomie et recommande les éponges et les algues marines riches en iode pour traitement du goitre (Landry, 2011). En France, Guy de Chauliac recommande quant à lui le traitement chirurgical dans La Grande Chirurgie en 1363.

D'autres personnages se tournent vers la médecine chinoise. Au XIIIème siècle, le marchand italien Marco Polo rapporte dans son journal de voyage intitulé Livre des merveilles toutes les particularités du pays qu'il traverse. A Yarkand, petite province chinoise, il constate que les habitants sont sujets au goitre et attribue cette maladie à l'eau de boisson, une thèse soutenue depuis un millénaire par les médecins chinois (Frankopan, 2017). En Europe, cette relation à l'eau est également retrouvée dans les travaux de Paracelse (1493-1541) qui fut le premier à attribuer le goitre à un manque de minéraux dans l'eau. Le philosophe de la nature qui travaillait dans les Alpes établit une première relation entre le goitre endémique et les « crétins » qu'il observe sans utiliser le mot. Ses travaux constitueront une base d'étude pour les siècles suivants, entre fausses croyances et véritables découvertes (Pagel, 1976).

3. Du 15ème au 18ème siècle

La Renaissance est une période de bouleversement de la littérature et de la philosophie, et de mise en question des textes antiques. En Europe, une pensée nouvelle humaniste se développe et fait la part belle à l'expérimentation scientifique. C'est dans cet esprit de renouvellement du savoir ancien que de nombreux scientifiques s'intéressent au goitre et s'attachent à identifier clairement la thyroïde.

En Italie, avec l'autorisation de l'Eglise, Leonard de Vinci réalise les premiers dessins de la glande en 1511 à la suite de dissections. Ses représentations de goitres dans ses peintures ainsi que celles d'autres artistes comme Rivera témoignent d'une grande prévalence de la pathologie à cette époque. Néanmoins De Vinci ne comprend pas la fonction exacte de cette glande qu'il considère comme une structure de remplissage entre les muscles du cou (O'Malley, 1925).

Figure n°5 : Peinture de Leonard de Vinci

Les grands anatomistes de la Renaissance y vont aussi de leurs observations.

En 1543, le médecin brabançon André de Vésale livre une œuvre monumentale sur l'anatomie intitulée De humani corporis fabrica libri septem (La Structure Du Corps Humain) dans laquelle il décrit les deux lobes de la thyroïde. Ses travaux mettent fin aux dogmes du galénisme qui bloquaient la pensée scientifique jusqu'alors. Le goitre, dont on parle depuis la Grèce antique est finalement reconnu comme un élargissement de la thyroïde dans les travaux de Girolamo Fabrizi d'Acquapendente en 1619 (Sawin, 1998). Un autre italien, Bartholoméo Eustachi, célèbre pour ses découvertes sur l'appareil auditif, détaille lui l'isthme thyroïdien dans Opuscula anatomica, vingt ans plus tard. Enfin en 1643, le français Pierre Lalouette ajoute la description d'un petit lobe supplémentaire qui part de l'isthme, connu aujourd'hui sous le nom de pyramide de Lalouette.

Le mot thyréoïde, qui deviendra thyroïde, est introduit pour la première fois au XVIIème siècle. C'est un anatomiste anglais, Thomas Wharton (1614–1673), qui l'utilise en raison de la

grande proximité de la glande avec le cartilage thyroïde et trouve son inspiration dans les travaux de Galien sur ce dernier - tyréos pour bouclier en grec (Raeder, 1933).

Bien que l'anatomie générale du corps thyroïdien soit établie au milieu du XVIIIème, son rôle physiologique reste toutefois une grande interrogation. Sur ce sujet, les théories les plus diverses fleurissent. Le concept de glande lubrificatrice et humidificatrice tiré des enseignements d'Hippocrate est repris par Wharton qui lui ajoute une fonction « d'embellissement » et de régularisation du cou (Rolleston, 1936). L'anatomiste allemand Johann Friedrich Meckel (1781-1833) considère la thyroïde comme la « répétition de la matrice au cou », sorte de miroir de l'utérus, ce qui explique son accroissement au cours de la grossesse. Lalouette, lui, soumet l'hypothèse que son activité sécrétrice intervient dans la modulation de l'expression de la voix (Laccourreye et al., 2007).

Force est de constater que ces théories non fondées ne trouveront pas d'échos et certains comme Bichat, le grand anatomiste français, admettent même une totale incompréhension quant aux usages de la thyroïde à cette époque. En l'absence de système cohérent dans lequel les intégrer, les connaissances concernant la thyroïde relèvent pour l'instant de champs d'application différents.

4. La découverte de l'iode

Le découvreur de l'iode, Bernard Courtois, naquit à Dijon le 8 février 1777 dans une maison à quelques pas de l'Académie des sciences, arts et belles-lettres. Fils d'un père salpêtrier, c'est à ses côtés que Bernard éveille ses goûts pour la chimie. Après trois ans d'études pharmaceutiques dans une pharmacie d'Auxerre, il rejoint l'Ecole polytechnique sur les recommandations de Guyton de Morveau en 1798. Il est ensuite incorporé dans le service de santé des armées dans lequel il exerce en tant que pharmacien pendant trois ans (Toraude, 1922).

Figure n°6 : Portrait de Bertrand Courtois

De retour à la vie civile, Courtois rejoint à nouveau l'école polytechnique pour travailler dans le laboratoire de Louis-Jacques Thénard, préparateur depuis peu. Il y côtoie d'autres grands noms de la chimie tels que Fourcroy, Berthollet ou Lavoisier et développe ses techniques d'expérimentation dans le domaine de la chimie organique et analytique. Fort de son expérience, il devient chercheur chimiste pour le compte d'Armand Séguin et se joint aux travaux de ce dernier sur l'opium. Au cours de ses recherches, il met à jour en 1804 l'existence d'un nouvel alcaloïde mais peu sûr de lui, n'en revendiquera pas la paternité. Ce qui s'avéra n'être autre que la morphine n'apparut qu'en 1816 dans les mémoires de Seguin et d'autres chimistes tentèrent à l'époque d'affirmer la primeur de leurs recherches sur cette découverte. Aujourd'hui les sources bibliographiques permettent néanmoins d'attribuer le bénéfice de cette découverte à Courtois (Cap, 1857).

C'est vers la fin d'année 1804 que Bernard Courtois décide de retourner aux affaires aux côtés de son père. Les deux hommes reprennent une affaire de salpêtrière à Paris au moment où les guerres napoléoniennes réclament cette précieuse ressource nécessaire à l'élaboration de poudre à canon. Le procédé de fabrication consiste à l'époque à lessiver des terres riches en salpêtre et faire agir des cendres de bois riches en nitrate de potassium sur les eaux pour obtenir une cristallisation de ce salpêtre. Or le blocus continental organisé contre le Royaume-Uni par Napoléon rend momentanément difficile l'approvisionnement en bois.

Dans un souci d'optimisation, Courtois utilise alors des cendres de varechs abondant sur les côtes bretonnes et normandes. C'est au cours de son procédé nouveau, en 1811, qu'il fait la découverte fortuite de l'iode. Il remarque une corrosion sur ses matériels de cuivre après incorporation d'une petite quantité d'acide sulfurique sur sa solution mère de cendre de varechs (Davy, 1814). Il décide d'étudier cette nouvelle substance et détermine certaines de ses propriétés. Très pris par ses affaires, il en délègue l'étude avancée à son collègue Nicolas Clément qui présente ses travaux en son nom fin 1813 à l'Académie des Sciences (Swain, 2005).

Finalement c'est Louis Joseph Gay-Lussac, à qui Courtois confia quelques échantillons, qui baptisa ce nouvel élément à la même date. En raison des vapeurs pourpres qu'il dégage au contact d'une source de chaleur, il le nomme iode tiré du grec ioedes pour violet.

5. L'histoire des crétins des alpes

En cette fin du XVIIIème siècle où les bases anatomiques de la thyroïde sont clairement définies, un phénomène nouveau apparait dans l'opinion. De retour de pérambulations dans les Alpes, des voyageurs de plus en plus nombreux rapportent leur description d'hommes et de femmes au cou gonflé, au corps semblable à celui d'un nain et à l'esprit dénué de toute faculté. Dans la littérature française, Honoré de Balzac, Hugo ou Daudet font de ces êtres singuliers une figure locale typique dont la laideur tranche avec la beauté des paysages environnants.

Figure n°7 : Représentation d'un crétin

Considérés comme des monstres incurables par certains, ou comme des personnages sacrés préservant du mauvais œil par d'autres, les « crétins » alpins font rapidement l'objet d'un vif intérêt scientifique et médical. Les premières notions d'endémicité apparaissent conjointement. Le naturaliste Horace-Bénédict de Saussure (1740-1799) fait un portrait détaillé du crétinisme goitreux dans son récit de voyage Voyages dans les Alpes, 1779-1786. Dans son Traité du goitre et du crétinisme de 1799, le médecin savoyard François-Emmanuel Fodéré réalise la première enquête épidémiologique sur la prévalence du goitre et en définit les caractéristiques cliniques. Il y impose l'usage du terme « crétin », dérivé du mot chrétien, pour nommer ces bienheureux inoffensifs et dépourvus d'intellect (Dennison et al, 2012).

Bien qu'initialement mis en lumière dans ces régions, le phénomène ne se retrouve pas uniquement dans les montagnes alpines. C'est plus d'une centaine de milliers de cas de goitres et vingt mille crétins qui sont répertoriés dans toute la France au milieu du XIXème siècle (de Baecque, 2018). En 1901, le français Lucien Mayet inspiré par les recherches du Dr Baillarger, établit une carte indiquant une répartition géographique du goitre sur le territoire et en Europe. On y observe la grande fréquence du goitre dans les régions montagneuses française et à l'étranger. Il y décrit de plus, tout comme Fodéré, le lien étroit entre crétinisme et goître endémique.

En marge de la montée du discours hygiéniste, conception révolutionnaire de la santé à cette période, le crétinisme devient un véritable problème de santé publique. Le crétin se change

en un objet d'étude au sein d'asiles. L'hygiéniste dit « supprimer la cause et la conséquence disparaitra ». Dans la recherche de cette cause, de nombreuses théories fleurissent. Déjà, C'est plus d'une quarantaine d'idées qui que l'on retrouve dans l'ouvrage du Dr Jean Baptise Saint-Lager (1825-1912), Études sur les causes du crétinisme et du goître endémique (1867). On y mentionne entre autres des postulats sur une mauvaise qualité des eaux et de l'alimentation mais également des hypothèses plus saugrenues sur le manque d'électricité, l'action d'efforts répétés ou même l'alcoolisme. La liste est exhaustive et bien que la grande majorité des idées soient erronées, elle laisse la possibilité aux générations suivantes de réduire le champ d'exploration en invalidant les théories les moins plausibles. Fodéré, Saint-Lager, Mayet reconnaissent néanmoins conjointement ce lien existant entre goitre endémique et crétinisme tandis que d'autres tendent à différencier les deux phénomènes (Rapport de la commission de Sarde, 1848).

Parallèlement, le terme dégénérescence apparait dans différents travaux et ouvre le débat sur une notion d'hérédité dans le processus pathologique. En l'état des connaissances il est souvent bien difficile de trancher compte tenu du manque de compréhension globale du système endocrinien.

6. L'iode comme solution

L'utilisation d'éponges calcinées comme traitement du goitre a toujours été recommandée depuis l'antiquité. En 1819, le médecin genevois Jean François Coindet s'interroge sur le principe actif contenu dans les éponges et le varech et les soumet à analyse. Il met alors en évidence la présence de l'iode, cet élément nouveau découvert huit ans plus tôt par Courtois. Fort de cette constatation et des enseignements traditionnels, il entreprend par la suite d'expérimenter l'utilisation de l'iode chez cent cinquante goitreux et livre ses conclusions dans un mémoire intitulé Découverte d'un nouveau remède contre le goitre publié en 1820. Dans ses écrits, le médecin y décrit ses prescriptions d'iode sous forme de gouttes diluées à l'eau et ses résultats positifs en termes de réduction du goitre. Il alerte également sur la rigueur dont doit faire preuve le thérapeute dans ses dosages pour éviter les effets indésirables. Parfois rendu coupable d'accidents survenus à la suite de surdosage, Coindet n'en demeure pas moins le

précurseur d'une nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du goitre et le premier à décrire objectivement les principaux symptômes de l'hyperthyroïdie (Dreifuss, 1876).

Reconnu pour ses vertus dans ce cas précis, l'iode interroge, suscite l'expérimentation mais aussi le doute compte tenu de son caractère toxique à fortes doses. Le goitre, bien que disgracieux trouve même crédit auprès de certains qui n'hésitent pas à le provoquer pour échapper au service militaire.

Aux approches purement médicales se joignent des approches aux champs d'explorations plus élargis. En 1825, le chimiste français Jean-Baptiste Boussingault s'intéresse au goitre et à sa cause. Considéré aujourd'hui comme le père de l'agro-écologie et célèbre pour la mise au point des premiers aciers au chrome, le chimiste académicien des sciences s'interroge en Bolivie sur la cause du goitre qui sévit de façon endémique dans la cordillère des Andes. Pionnier dans le concept de carence alimentaire, il réfute l'opinion qui attribue cette endémicité au climat et à l'air vicié et se consacre dans son mémoire à l'étude des eaux dans les régions concernées. Il constate une forte teneur en iode des eaux potables dans les régions côtières qui contraste avec la faible concentration retrouvée dans la cordillère et soumet l'hypothèse de l'implication de ces eaux dans l'endémicité du goitre (Blondel-Mégrelis, 2007). Il en tire la conclusion suivante : « 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 » (Boussingault, 1831). Il faut voir dans cette solution les prémices d'une attitude prophylactique raisonnée contre le goitre qui ne sera, pour lors, pas jugé suffisamment convaincante par ses pairs.

Néanmoins, malgré le scepticisme exprimé sur les travaux de Boussingault, quelques-uns abondent dans son sens. C'est le cas notamment du Docteur Grange de Genève qui recommande dans ses travaux en 1840 l'utilisation d'un sel iodé comme vecteur d'iode, et de Gaspard Adolphe Chatin. En France en 1850, ce botaniste mesure à son tour les concentrations d'iode dans les eaux et les plantes d'eau douce et parvient aux mêmes conclusions que son confrère exilé en Amérique du Sud. Influencé également par les enseignements de Coindet, il expose sa théorie selon laquelle le déficit en iode des aliments ingérés serait la cause du goitre et entreprend avec le renfort de Bernard Niepce de mettre au point une thérapie contre le

crétinisme en utilisant l'iode. Il réaffirme par la même occasion la corrélation entre goitre endémique et crétinisme. Cependant le manque de précision de ses méthodes d'investigation lui est lourdement reproché et discrédite ses travaux.

Le concept de carence au retentissement symptomatique est encore difficilement compréhensible et c'est la thèse de la dégénérescence qui est bien souvent préférée.

A ce stade, le cycle de l'iode exposé plus tôt dans cette thèse est plus ou moins identifié. On a compris l'influence des fortes concentrations en iode des sols sur sa répartition dans les eaux et l'alimentation ; et les plateaux montagneux, éloignés des mers, sont clairement identifiés comme des zones de carence. Pour autant, la réticence des médecins du XIXème à l'utilisation de traitements au long court et la méfiance vis-à-vis des effets délétères de l'iode rendent les travaux prophylactiques difficiles.

Malgré les craintes, l'engouement suscité autour de l'iode et de ses composés reste intact et atteint même son paroxysme à la même période. La multiplicité des résultats positifs obtenus dans le traitement du goitre ouvre la voie à d'autres perspectives thérapeutiques dans de nombreuses autres affections. On reconnait à l'iode ses qualités d'expectorant, stimulant digestif et anti-infectieux mais également des propriétés hautement irritatives pour le tube digestif dans son état natif, responsable parfois d'accidents mortels. Cette toxicité souvent vivement décriée par certains médecins conduit les expérimentateurs à diversifier leurs formes galéniques tout comme les voies d'administrations. Dans le formulaire magistrale de Bouchardat publié en 1878 c'est plus d'une centaine de formes de l'iode qui sont. On y reconnait entre autres l'efficacité de l'iode dans le traitement du goitre mais également de la syphilis, de la blennorragie, des leucorrhées et de certaines maladies de peau - dartres, teignes, etc (Bonnemain, 2000). Le caractère « agressif » de l'iode suggère également au médecin sa recommandation dans le traitement des tumeurs et des excroissances.

C'est cet attrait pour l'iode et une volonté d'en réduire les effets nocifs par la forme pharmaceutique qui expliquent la multiplicité des spécialités iodées au cours du 20ème siècle.

7. La fin du puzzle

C'est à l'essor de le la biochimie que l'on doit celui de l'endocrinologie en cette fin de 19ème siècle (Kolher, 1982). Jusqu'alors, la théorie du vitalisme selon laquelle le vivant n'est pas réductible aux lois de la chimie et de la physique régissait l'étude des substances organiques. Tirée des enseignements de Galien et d'Hippocrate, cette théorie est vivement remise en question par l'expérimentation scientifique de l'époque. La synthèse de l'urée réalisée dès 1828 en est l'exemple contradictoire le plus probant et la preuve de l'importance des réactions chimiques au sein de l'être vivant.

Cette approche nouvelle dans l'étude du corps humain conduit de nombreux chimistes à s'intéresser notamment à la glande thyroïde. Les recherches portent rapidement leurs fruits. En 1896, l'allemand Eugen Baumann met en évidence la présence de l'iode dans la thyroïde tandis que l'américain Edward Kendall isole la première hormone thyroïdienne T4 en 1910. Ces découvertes relancent le débat sur les conjectures de Chatin et les implications de la carence iodée dans la genèse de la pathologie thyroïdienne. En ce sens, les travaux de David Marine (1880-1976) établissent la relation entre la concentration en iode de la thyroïde et la structure histologique de cette dernière. D'autres études en Europe comme aux Etats-Unis tendent à confirmer cette corrélation entre teneur en iode et fréquence du goitre, malgré un scepticisme toujours présent. Le recours aux dosage d'iode stable, retrouvé dans de nombreux tissus, laisse entrevoir par ce biais une relation entre thyroïde et organes, ébauche d'une compréhension de la fonction thyroïdienne (Salter, 1940).

Dans les différents domaines d'étude de la glande thyroïde, les chercheurs trouvent en 1940 un moyen d'unifier leur discours par le recours à l'iode radioactif comme moyen d'investigation. Il permit entre autres de comprendre la structure et le métabolisme de nos hormones thyroïdiennes et d'aborder la physiopathologie de notre glande thyroïde. Son utilisation dans le suivi de la cinétique de l'iode et dans l'étude des mécanismes d'adaptation aux carences fit taire les doutes quant à l'utilisation du sel iodé dans la prévention du goitre, ce qui permit à l'OMS de lancer sa première campagne de prophylaxie à l'international en 1960 (Fragu, 1999).

Finalement, c'est à l'essor de l'immunologie en 1960, de la biologie moléculaire en 1980 et de l'imagerie que l'on doit nos avancées les plus récentes. Mais c'est surtout à l'effort, aux travaux et à l'esprit de contradiction de ces philosophes, chamans, médecins, géologues, botanistes et chimistes qui se croisèrent au travers des âges que l'on doit notre connaissance globale sur la glande thyroïde et sur l'importance de l'iode dans ses pathologie et ses thérapies.

Reste encore pour nos générations à venir de nombreuses zones d'ombres à élucider notamment dans l'étude de la pathogénicité.

IV. Les utilisations de l'iode

Nous ne nous attarderons pas pour l'instant sur les effets indésirables et les précautions d'emploi inhérentes à l'utilisation de ces produits iodés. Une dernière partie leur sera consacrée.

1. Antiseptique

a. Historique

Les antiseptiques sont "des préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les microorganismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants ». (Pharmacopée Xe édition, 1990).

De tout temps et bien avant cette définition moderne, la lutte contre les maladies infectieuses a toujours tenu une place prépondérante (Fleurette et al., 1995). Instinctivement, depuis l'antiquité, les médecins ou autres guérisseurs ont couramment reconnu l'origine environnementale de certaines pathologies sans néanmoins pouvoir l'expliquer. Cette lutte contre les organismes pathogènes passe dans un premier temps par le recours à des mesures d'hygiène simples (invention des latrines, gestion des ordures, eau bouillie, fumigation etc) mais également par l'utilisation d'onguents et de produits divers sur la peau et les plaies (Clévenot et al., 2003).

Alors que le mercure et le soufre sont déjà recommandés depuis le XIVème siècle, notamment dans le traitement de la peste et de la syphilis, c'est à l'essor de la chimie au XVIIIème que l'on doit la découverte des principales molécules utilisées encore actuellement en antisepsie (chlore, hypochlorite). Un siècle plus tard, tandis que Pasteur pose les bases scientifiques des antiseptiques, l'iode de Courtois est proposé dans le traitements de maladie infectieuses.

La solution de Lugol, obtenue par la méthode établie du médecin français du même nom est utilisée en 1829 dans le traitement des maladies scrofuleuses et de la tuberculose. Elle fut pendant longtemps employée dans le traitement de la maladie de Basedow avant d'être remplacée à cause de ses effets indésirables.

La teinture d'iode, elle, issue de la dissolution d'iode dans l'alcool, est d'abord employée dans le traitement du panaris et de la goutte avant d'être massivement utilisée par les armées durant la première guerre mondiale. Elle participe à la prévention des infections des

plaies par balles (CLIN Paris-Nord, 2000). Si leur utilisation a été quelque peu délaissé en raison de leur pouvoir irritant et de leur faible solubilité dans l'eau, elles ont été supplantées par des formes complexées appelées iodophores depuis 1950.

En 1970, les protocoles normalisés d'études conçus par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) développent les connaissances sur les propriétés antimicrobiennes des antiseptiques. Elles permettent entre autres d'établir les concentrations minimales efficaces de ces derniers (Neulier, 2010).

b. Généralités

Les produits iodés sont reconnus bactéricides, virucides, fongicides et sporicides à plus faible proportion.

Leur mécanisme d'action repose sur une destruction des protéines membranaires et chromosomiques par un processus d'halogénation qui ne donne pas aux micro-organismes de possibilité de développer de résistances.

Familles	Spectre d'activité							
	Gram+	Gram -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus nus	Virus envelop-pés	Spores
ALCOOLS	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	-
ALDEHYDES	+	+	+	+	+	+	+	+
AMMONIUMS QUATERNAIRES	+	+/-	-	+	+	+/-	+	-
BIGUANIDES	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
HALOGENES CHLORES ET IODES	+	+	+	+	+	+	+	+
OXYDANTS : DESINFECTION	+	+	+	+	+	+	+	+
OXYDANTS : ANTISEPSIE	+	+	-	+	+	+/-	+	-

+ produits actifs +/- produits inconstamment actifs - produits inactifs

Figure n°8 : Spectre activité des antiseptiques et désinfectants

c. *Classification*

Aujourd'hui, on classe les antiseptiques iodés selon trois catégories :

- *Les solutions aqueuses d'iode*, notamment le soluté de Lugol, qui ne sont que très peu utilisées pour leurs propriétés antiseptiques. On reconnait encore leur usage dans les techniques de diagnostic médical - notamment pour saturer la thyroïde en iode avant une scintigraphie à l'I 131 -, en gynécologie (Test de Schiller), ou comme réactif, en bactériologie ou en endoscopie digestive.

- *Les solutions alcooliques d'iode,* alcool iodique ou teinture d'iode sont retrouvées uniquement en milieu hospitalier en raison de leur caractère très corrosif pour la peau et leurs effets thyroïdiens indésirables, d'autant plus important si elles sont utilisées sur une peau lésée. Du fait de leur coût élevé et de leur difficulté de conservation, elles ont été remplacées par des formes plus avantageuses.

- *Les produits dits iodophores*, polyvidone iodée ou polyvinylpyrrolidone iodée (PVPI*)*. Derniers nés des antiseptiques iodés, ces complexes chimiques solubles dans l'eau ont l'avantage d'être mieux tolérés et de bien mieux se conserver. Ils sont commercialisés à l'officine sous le nom Bétadine et se déclinent à différents degrés de dilution en tant qu'antiseptique topique et antifongique.

d. *Réglementation*

Les antiseptiques avec Autorisation de Mise sur le Marché entrent dans la définition du médicament et doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée française.

La solution de Lugol est soumise à la fois aux réglementations des préparations à usage de laboratoire, analyse, recherche et chimie fine ; et à celle des préparations hospitalières dispensées sur prescription médicale par une pharmacie à usage intérieur (AFSSAPS, 2011).

En imagerie médicale

L'imagerie médicale repose sur des techniques d'acquisition et de restitution d'image dans l'étude du corps humain obtenues à partir de différents phénomènes physiques.
En 1895, c'est grâce aux travaux de Wilhelm Röntgen sur les rayons X que l'on doit les premiers examens radiographiques (Webb, 2009). Malheureusement les images obtenues sont de faible qualité. Alors que les structures dures apparaissent très nettement (os), ce n'est pas le cas des structures creuses qui supposent l'utilisation de produits modifiant les contrastes radiologiques Au cours du XXème siècle, l'imagerie médicale n'a cessé de se perfectionner en proposant des technologies et des produits innovants pour améliorer la résolution des images fournies. L'utilisation d'isotope radioactif en médecine nucléaire constitue l'une de ces étapes.

2. L'iode comme produit de contraste

a. Historique

Alors qu'en 1920 le sulfate de baryum est déjà vivement reconnu en radiologie digestive, les travaux de Sicard et Forestier se portent eux sur l'administration du Lipiodol, une huile iodée découverte vingt ans plus tôt. Ces recherches au cours des années suivantes ouvrent la voie à une nouvelle perspective d'utilisation de l'iode. Il faut voir dans cette huile un précurseur des produits de contraste iodés modernes (Bonnemain, 2000).
En 1929, le premier produit iodé hydrosoluble, commercialisé sous le nom d'Urosélectan ®, est utilisé dans l'urographie intraveineuse. Aujourd'hui, c'est plus d'une dizaine de formules que l'on retrouve sur le marché.

b. Généralités

On reconnait à l'iode une grande capacité d'absorption des rayons X que l'on impute, tout comme le baryum, à son grand numéro atomique. Cette capacité octroie aux composé iodés un fort pouvoir d'opacification à l'imagerie. Leur efficacité est directement proportionnelle à leur teneur en iode. Néanmoins la difficulté majeure réside dans la tolérance et le contrôle de la cinétique du produit.

Le PDCI idéal est un composé hydrosoluble, non ionique et de faible osmolalité - mais ce n'est pas le cas de tous ceux qui sont sur le marché. Ainsi il ne modifie pas la pression osmotique du compartiment dans lequel il se trouve. En revanche l'apport de produit ionique peut avoir une incidence sur la contractibilité myocardique ou sur l'agrégation plaquettaire.
L'iode est intégré dans une enveloppe moléculaire cyclique (mono ou di-benzénique), rendue hydrophile, qui conditionne la diffusion tissulaire tout comme l'osmolalité. La concentration en iode est variable d'un produit à l'autre.

Concernant leur cinétique, les PDCI peuvent être administrés par voie digestive, intra thécale ou intra cavitaire mais c'est la voie intravasculaire qui est préférée.
Après injection, ils ne sont que très peu réactifs avec les tissus et les protéines circulantes. Leur répartition au niveau capillaire se fait dans le sens du gradient de concentration molaire. Ils ne franchissent ni la barrière cellulaire ni la barrière hémato-encéphalique, ce qui fait des PDCI des traceurs non spécifiques des espaces extra-cellulaires. Au niveau de la thyroïde, ils ne peuvent être captés ou métabolisés mais sont susceptibles d'entrainer un blocage réversible de la captation en iode.

La majeure partie de l'élimination de ces produits se passe au niveau rénal (95%). Elle est obtenue par simple filtration glomérulaire sans sécrétion tubulaire ni réabsorption, d'où l'importance d'un contrôle d'une fonction rénale efficace avant l'examen.
En cas d'insuffisance rénale, les voies d'élimination accessoires deviennent significatives. L'élimination peut se faire alors par voie biliaire - jusqu'à 20% en cas d'insuffisance rénale contre seulement 5% en temps normal -ou par voie salivaire, lacrymale ou sudorale (négligeables).

c. Réglementation

D'un point de vue réglementaire, les PDCI sont considérés comme des médicaments. De ce fait, ils sont soumis à la législation en vigueur en termes de prescription, de détention et de dispensation.
Ils font l'objet d'une prescription médicale obligatoire et sont classés sur liste 1 des substances vénéneuses.

d. Classification

On distingue deux catégories de PDCI :

- *Les produits dits « classiques »*, monomères ioniques (un seul cycle benzène) et de haute osmolalité. Ils doivent atteindre une osmolalité 6 fois supérieure à celle du sang (environ 300 mosm/kg-1) pour obtenir une opacification radiologique efficace.

Amidotrizoate de sodium (Gastrografine®), Acide diatrizoique (Radioselectan®), Acide ioxitalamique (Telebrix®)

- *Les produits dits « de nouvelle génération »*, mono ou dimériques de basse osmolalité et donc aux effets indésirables moindres. On retrouve dans cette catégorie des produits ioniques ou non ioniques.

Acide ioxaglique (Hexabrix® le seul ionique), Ioméprol (Iomeron®), iopamirol (Iopamiron®), Iopentol (Ivepaque®), Iohexol (Omnipaque®), Ioversol (Optiray®), Iopromide (Ultravist®), Iodixanol (Visipaque®), Iobitridol (Xenetix®) (HAS, 2013)

3. L'iode comme traceur radiopharmaceutique

a. Historique

Depuis l'invention de la radioactivité au début du XIXème siècle par Henri Becquerel puis de la radioactivité artificielle par le couple Joliot-Curie en 1934, l'utilisation croissante des radio-isotopes n'a cessé de se développer dans différents domaines. Les isotopes radioactifs sont utilisés comme radiotraceurs en géologie, comme conservateurs ou pour l'étude des matériaux mais c'est en médecine nucléaire qu'ils trouvent leur plus grande utilité.

Cette nouvelle approche de la médecine repose sur un schéma simple : on administre une substance radio émettrice à un patient. Celle-ci se déplace vers un organe ou un tissu biologique qu'elle reconnait sélectivement. La radioactivité est finalement mise à profit soit pour afficher sa localisation – à des fins diagnostiques – soit pour détériorer les cellules environnantes – à des fins thérapeutiques.

C'est en thérapeutique que l'on note d'abord leurs premières applications, que ce soit dans le traitement de l'hyperthyroïdie en 1942 par l'iode 131 ou de la leucémie par le phosphore 32 (Zimmermann, 2006).

En diagnostique, qui nous intéresse ici, le développement des premières gamma caméras de 1957, qui mesurent la radioactivité en surface, marque un cap dans l'évolution des techniques d'acquisition de l'image. Cela permit entre autres l'émergence d'une nouvelle technique d'imagerie appelée scintigraphie en vue d'explorer squelette, poumons, cœur et thyroïde. Les révolutions en termes d'informatique des années 90 participèrent également à la restitution d'une image de plus en plus précise et en temps réel.

Reconnus pour leur forte affinité avec la thyroïde, l'iode 123 et 131 font partie de ces isotopes utilisés aujourd'hui en imagerie médicale.

b. Généralités

Les propriétés physiques et biologiques des isotopes radioactifs de l'iode sont identiques à celles de l'iode stable. Au même titre que cette dernière, ils sont organifiés sous forme d'iodure au sein de la glande thyroïde et entrent dans l'hormonosynthèse thyroïdienne. Leur concentration est maximale en 24h dans la thyroïde et leurs mécanismes d'élimination sont similaires à ceux décrits pour les PDCI.

La différence réside dans la capacité de ces radionucléides à émettre des rayonnements. En scintigraphie, la mesure de fixation de ces rayonnements permet d'évaluer les fonctions anatomiques et physiologiques de la glande thyroïde. Des différences morphologiques ou d'homogénéité, comparativement à une image dite « normale », témoignent de l'existence d'un processus pathologique (Leger, 2003).

c. Réglementation

Les traceurs radiopharmaceutiques sont entrés dans le domaine du médicament en 1989* (Textes transposés en France par la loi du 8 décembre 1992).

Ils sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses et réservés à l'usage hospitalier. Leur dispensation est possible en officine de ville ou en PUI.

---

* Directive du Conseil de l'Union Européenne n° 89/343 du 3 mai 1989 prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.

Du fait de leur nature, ils sont soumis d'une part à la réglementation des médicaments. D'autre part, leur caractère radioactif les contraint à souscrire également à la règlementation des radioéléments. Cette double appartenance a pour conséquence « un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit » (Guillemain, 2017)

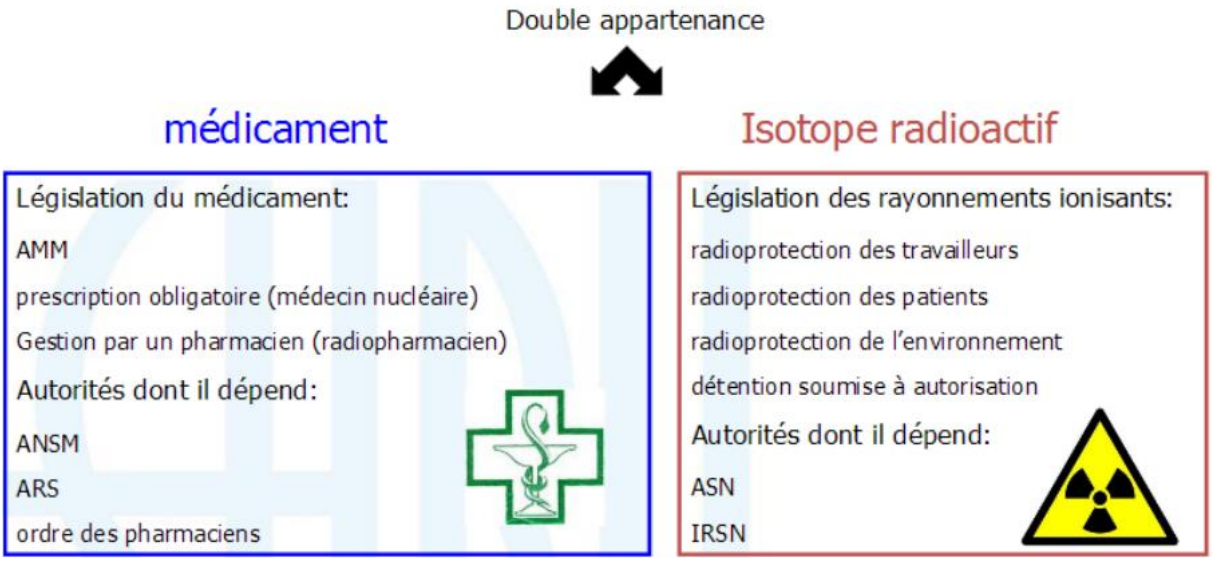

Figure n°9 : Législation des médicaments radiopharmaceutiques (Guillemain, 2017)

d. *Classification*

L'*iode 123* est utilisé en imagerie pour ses émissions riches en photons gamma et sa période radioactive relativement courte (13,2 heures). Son faible pouvoir irradiant permet une utilisation aussi bien chez l'adulte que l'enfant et le nouveau-né (Beckhuis, 1983).
Produit en cyclotron, il est employé essentiellement en scintigraphie thyroïdienne. Sous forme MIBG (méta-iodo-benzyle-guanidine) il est utilisé pour le diagnostic des neuroblastomes chez l'enfant, ou d'ioflupane pour la scintigraphie des voies dopaminergiques chez l'adulte.
Malgré son coût élevé et les difficultés pour le stocker de façon prolongée, c'est l'isotope de l'iode le plus adéquat pour la scintigraphie,

L'*iode 131* se caractérise par son émission de rayonnement béta assez pénétrant et une période radioactive relativement longue (8,02 jours). Il est produit en réacteur nucléaire.
Ces deux propriétés limitent son utilisation en imagerie médicale où il est réservé à l'étude dosimétrique avant traitement par iode 131 thérapeutique et à l'étude du corps entier dans les cancers thyroïdiens.

4. L'iode en radiothérapie

a. *Historique*

Alors que l'utilisation des rayonnements apporte sa révolution dans l'observation du corps humain, quelques scientifiques s'interrogent sur l'action physiologique de ces rayonnements et entrevoient dans leurs études un autre moyen de profiter de cette innovation.
C'est dans le traitement du col de l'utérus et des tumeurs de la peau que l'on reconnait d'abord l'action bénéfique des rayons du radium, marquant la naissance de la curiethérapie (1905). En 1920, Claudius Regaud et Marie Curie, inaugurent ensemble le premier centre de lutte contre le cancer, la fondation Curie. Au sein de cet institut, les scientifiques mettent au point des traitements novateurs, associant chirurgie et radiothérapie. Alors que jusque-là les recherches ne concernaient que le radium et les rayons X, la découverte de la radioactivité artificielle permit une ouverture sur d'autres sources de rayonnements.

Dans cet esprit, aux Etats-Unis, c'est à Saul Hertz, physicien du Massachusetts General Hospital que l'on doit le premier rapport sur la radiothérapie à l'iode. Il y décrit des résultats prometteurs dans le traitement de la maladie de Basedow en utilisant l'iode 130 (Hertz, Roberts, 1942). D'autres, comme Joseph G. Hamilton, préfère un isotope à demi-vie plus courte, comme l'iode 131. C'est ce dernier qui est encore utilisé aujourd'hui.
Depuis, les indications de l'iode radioactif se sont diversifiées, notamment dans le traitement du cancer de la thyroïde.

b. *Généralités*

Les propriétés biologiques et physiques de l'iode 131 sont abordées dans les sous-chapitres précédents. En raison de sa forte sélectivité pour les cellules thyroïdiennes et du caractère peu pénétrant des rayonnements, la radiothérapie à l'iode n'entraine qu'une faible radiotoxicité pour les organes qui n'absorbent pas l'iode.
Le rayonnement béta émis par l'isotope 131 est à l'origine de l'activité thérapeutique recherchée, par destruction des cellules environnantes.

L'iode 131 possède plusieurs indications (Société Française de Médecine Nucléaire, 2005) :

- Dans le cancer de la thyroïde il est utilisé, en complément de la thyroïdectomie totale ou exceptionnellement partielle, pour la destruction des reliquats thyroïdiens et d'éventuelles métastases. Son intérêt reste controversé pour les formes dites de très bon pronostic.
- Dans le traitement des hyperthyroïdies diffuses ou nodulaires.
- Dans le traitement du goitre sans hyperthyroïdie en cas de contre-indication chirurgicale.

Le traitement consiste à administrer l'iode radioactif à forte dose, sous forme d'une gélule à prendre par voie orale : *Capsion 50-3700 MBq ®, Theracap 131 ®, Iodure [131] de sodium pour thérapie Mallinckrodt France* ® (Dorosz, 2009).
La procédure est réalisée en chambre radio-protégée de 4 à 7 jours selon l'indication. Elle est soumise à des nombreuses précautions, pour des raisons de santé publique et de protection de l'environnement.

c. Réglementation

L'iode 131 utilisé en thérapeutique est lui aussi soumis à la double réglementation des médicaments radiopharmaceutiques. Il est classé sur liste 1 des substances vénéneuses et réservé à l'usage hospitalier en service de médecine nucléaire.

En France, seule la Direction Générale de la Sureté Nucléaire et de la Radioprotection peut délivrer l'habilitation pour initier un traitement de ce type à un service ou une unité. Celui-ci doit disposer de l'agrément L1A relatif à l'utilisation des radiopharmaceutiques qui est soumis à conditions (médecin spécialiste en médecine nucléaire, chambres adaptées, personnel formé, procédure de radioprotection des personnels et de gestion des déchets).

5. Les pastilles d'iode

a. *Historique*

Des treize isotopes de l'iode créés lors d'une fission nucléaire, qui se produit au cours de l'explosion d'une bombe atomique ou dans les centrales nucléaires, l'iode 129 et 131 sont ceux que l'on estime les plus à risques, compte tenu de leurs demi-vies longues – 8.02 pour ^{131}I et jusqu'à 15,7 millions d'années pour ^{129}I.

Si l'on estime que les émissions de ces radionucléides sont relativement bien contrôlées en médecine nucléaire et autour des centrales, ce ne fut pas le cas lors des 4 évènements majeurs, mentionnés plus tôt dans cette thèse, à l'origine d'exposition massive de populations à l'iode radioactif. Les rejets environnementaux de 3 d'entre eux, enregistrés à la suite de ces incidents, sont détaillés dans le tableau suivant. Les plus importants étant ceux de Tchernobyl en 1986 (IFN, 2011).

Accidents	Type d'installation	Quantité d'activité d'iodes rejetée (GBq)*	Durée des rejets	Principaux radionucléides rejetés	Dose collective (h.Sv)**
Windscale 1957 (GB)	réacteur de production de plutonium	$1,4\ 10^6$	~ 23 heures	iode-131 polonium-210 césium-137	2000
Three Mile Island 1979 (USA)	réacteur industriel PWR	555	?	iode-131	16-50
Tchernobyl 1986 (Ukraine)	réacteur industriel RBMK	$500\ 10^6$	> 10 jours	iode-131,132 césium-137,134 strontium-89,90	600 000

Figure n°10 : Comparaison des différents incidents nucléaires

* 1 GBq = 10^9 Bq

** Homme-Sievert : unité de dose collective, obtenue en cumulant les doses individuelles reçues ou en multipliant la dose individuelle moyenne par le nombre de personnes exposées dans la population considérées.

Pour parler de l'impact sanitaire de ces rejets, on ne mentionnera ici que les études publiées suite à l'explosion de la centrale de Tchernobyl. Néanmoins des résultats allant dans le même sens ont pu être retrouvés concernant les autres accidents majeurs.

En avril 1986, l'un des réacteurs de cette centrale ukrainienne explose sous l'effet d'une augmentation incontrôlée de puissance. L'accident libère des quantités considérables d'éléments radioactifs qui gagnent l'atmosphère et le nuage radioactif qui se disperse au-dessus de l'Europe est responsable d'une large contamination de l'environnement et des populations. Dans les régions les plus touchées, notamment au Sud de la Biélorussie et au nord de l'Ukraine, les mesures font état d'une radioactivité au mètre carré alarmante.
En 1990, les premiers rapports de santé publique apparaissent. On y constate une augmentation importante des cancers de la thyroïde observée chez les adolescents et les enfants de moins de 5 ans (Bard et al., 1997). On parle là d'une progression d'un facteur 10, jusqu'à 100 dans les régions les plus exposées. Chez l'adulte, dans un degré moindre, les constatations sont similaires (facteur 3 à 4) (Demidchik et al., 1994). Au total, c'est plus de 1800 cas de cancers de la thyroïde qui ont été recensés dans les régions les plus touchées (UNSCEAR, 2000).

A ce jour, il s'agit de la plus grave catastrophe nucléaire du 20ème siècle.

Outre les mesures d'évacuation, on préconisa à l'époque l'utilisation d'un comprimé d'iode stable à prise unique, dans un souci de protection de la thyroïde contre l'iode radioactif. Dans les régions où leur distribution avait été correctement organisée par les autorités publiques, l'incidence des cancers de la thyroïde n'avait pas augmenté de façon significative dans les années qui suivirent.
De ce constat simple naquit la conviction de l'importance des comprimés d'iodure de potassium (communément appelés pastille d'iode), comme mesure de protection personnelle en cas d'accident nucléaire, et de la nécessité d'organiser leur diffusion au niveau mondial.

b. Généralités

L'iodure de potassium est un sel d'iode non radioactif utilisé pour empêcher l'iode radioactif d'être absorbé par la glande thyroïde. Ainsi il préserve la glande des lésions radiologiques.
Sa prise entraine une surcharge iodée brutale à l'origine d'un phénomène de saturation : l'iode

radioactif entre en compétition avec l'iode stable au niveau des transporteurs actif de la thyroïde et n'est plus absorbé (Lengemann et al., 1963).

L'efficacité du blocage est déterminée en fonction de différents facteurs :

- la rapidité de prise avant contamination - on estime que cette mesure réduit l'irradiation de la thyroïde de 98% si elle est prise avant l'exposition, et de 50% si elle est prise 6h après (Becker C, 2001).
- la dose d'exposition à l'iode radioactif.
- les facteurs individuels de variation de l'efficacité de l'iode stable (âge, état fonctionnel de la thyroïde, statut thyroïdien).

Le traitement consiste en la prise unique d'un comprimé de 130 mg mais la posologie est variable. Cette prise peut être renouvelée en cas de circonstances exceptionnelles.

	Adultes *	**Enfants de 3 à 12 ans**	**Enfants de 0 à 3 ans**
Posologies	130 mg	65 mg (1/2 cp)	32,5 mg (1/4 cp)

***** A partir de 60 ans, le rapport bénéfice/risque de la prophylaxie iodée est discutable.

Figure n°11 : Tableau des posologies d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire

c. Réglementation

La prise d'iodure de potassium ne doit être envisagée que sur décision des pouvoirs publics. Dans le but de porter les recommandations de radioprotection en situation accidentelle au niveau international, de grands organismes ont défini les niveaux d'intervention recommandés pour la distribution de l'iode stable (Agence Internationale de l'Energie Atomique / Commission Internationale de Protection Radiologique).

En France, ce niveau d'intervention retenu est de 100 mSv*****. La distribution des pastilles d'iode y est privilégiée dans les écoles et les bâtiments publics, ainsi que chez chaque personne résidant dans un rayon de 10 km autour des principaux réacteurs nucléaires.

---

* Le sievert (symbole : Sv) est l'unité dérivée du Système international utilisée pour donner une évaluation de l'impact des rayonnements sur l'homme. Plus précisément, c'est l'unité utilisée pour mesurer une dose équivalente, une dose efficace ou un débit de dose radioactive.

Depuis janvier 1997, les comprimés d'iodure de potassium ont obtenu le statut du médicament par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et disposent d'une AMM. Ils sont fabriqués par la pharmacie centrale des Armées qui est le seul établissement pharmaceutique agréé. Leur distribution suit la filière classique de répartition des médicaments.

6. L'iode dans la prévention de la carence iodée

a. Historique

a.1 L'initiative d'un mouvement planétaire

La carence iodée, dont on connait maintenant les conséquences sur la santé publique, a toujours fait partie de l'histoire du continent européen. Véritable fléau sociétal et médical, ses conséquences sont visibles dans tous les pays d'Europe, à l'exception de l'Islande, et ont fait l'objet de nombreuses interrogations depuis le début du 19ème siècle.

C'est à Jean-Baptiste Boussingault en 1833 que l'on doit la première démonstration de l'efficacité d'un sel iodé dans la prévention du goitre endémique. Mais c'est seulement presque un siècle plus tard que l'on observe la première mise en application de mesures prophylactiques organisées par des pouvoirs publics.

Ainsi, en 1922, la Suisse fut le premier pays européen à organiser une commission exceptionnelle sur l'endémie goitreuse et à introduire un programme d'iodation du sel. Bien que l'idée même de l'implication de la carence iodée ne fasse pas encore l'unanimité quant à la définition de l'origine du goitre, les experts réunis lors de cet évènement reconnurent de façon conjointe que le sel iodé était le moyen le plus simple et efficace pour enrayer l'endémie.

Malgré les difficultés qui persistent pour déterminer le dosage adéquat, il faut voir dans cette entreprise une volonté de proposer un moyen de prévention unique, applicable rapidement et de façon durable - le sel étant une des rares denrées alimentaires consommée de manière universelle et dont la production et la consommation sont relativement stables tout au long de l'année.

Petit à petit, comme l'exemple Suisse, de nombreux pays en prise avec les mêmes

difficulté prirent une décision similaire et fondèrent à leur tour des commissions gouvernementales pour introduire la prophylaxie par le sel iodé. C'est le cas en Amérique du Sud d'abord, avec le Mexique comme tête de file en 1941, bientôt suivi par ses voisins en Argentine, en Colombie et au Pérou. Aux Etats-Unis, le constat est le même avec la création de sa commission fédérale qui ne tarde pas à voir les résultats : on considère que la couverture iodée est complète à partir de 1948.

Cette intérêt porté par des pays du monde entier témoignent à l'époque de la répartition globale de la carence iodée qui est dès lors considérée comme un des problèmes majeurs de santé publique. Dans un souci d'homogénéisation des mesures préventives au niveau planétaire, l'OMS décida dès 1952 de placer toutes ces commissions nationales sous sa responsabilité (Gueorguiev, 2010). De ce fait, elle en définit les normes tout en assurant le contrôle de leur efficacité.

a.2 La situation en Europe

Pourtant berceau de ce mouvement après l'initiative suisse, l'Europe demeura des dizaines d'années durant le mauvais élève dans le monde puisque le problème de la carence iodée y resta longtemps ignoré. Ainsi en 1962, l'OMS fait état dans sa première monographie d'une situation de déficience iodée dramatique dans les pays d'Europe occidentale (Kelly et al., 1962). Vingt ans plus tard, les rapports de l'European Thyroid Association ne montrent qu'une légère diminution en termes de fréquence et de sévérité du goitre et ce malgré la mise en place de la prophylaxie iodée (Scriba et al., 1985). Alors que le goitre a pratiquement disparu dans la majeure partie des pays du nord de l'Europe, sa prévalence reste encore trop importante en France, en Italie, en Grèce ou en Espagne.

On peut se demander pourquoi cette problématique a suscité si peu d'intérêt de la part des autorités nationales dans ces pays. Au vu des évènements, trois pistes d'explications peuvent être évoquées au jour d'aujourd'hui :

- Le caractère « silencieux » des effets de la carence iodée n'alerta pas tout de suite les pouvoirs publics, comparativement aux ravages visibles du cancer et de l'infection HIV qui frappe l'Europe depuis les années 80.

- La méfiance est toujours existante vis-à-vis de l'utilisation du sel iodé, surtout après la campagne désastreuse menée en Afrique Centrale. Mal contrôlée, elle fut à l'origine d'une

importante « épidémie » d'hyperthyroïdie (Delange et al., 1999)

- La communication et l'information du grand public sur le sujet resta très longtemps relativement faible, y compris chez les professionnels de santé.

a.3 La résolution du problème envisagée

En Europe, comme ailleurs, la solution à la carence iodée passe par la consolidation d'un programme d'iodation universelle du sel. Ce programme comprend bien sûr l'iodation du sel destiné à l'alimentation humaine mais également une iodation de l'alimentation animale ainsi que dans l'industrie alimentaire.

En 1990, porté par l'initiative de l'UNICEF, du ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) et de l'OMS, l'objectif fixé par les états d'en finir avec la carence iodée dans le monde est ambitieux. Au cours des dix années qui suivirent on nota d'importants progrès en termes de contrôle et de promotion du sel iodé, ainsi qu'une nette diminution de la déficience en iode, notamment en Europe.

Néanmoins, force est de constater que cette lutte contre ce fardeau mondial est un combat de tous les instants qui à ce jour n'est pas encore abouti. En 2008, on comptait encore près de 38% de la population mondiale en situation de carence, principalement dans les pays du tiers monde, avec tout ce que cela implique au niveau social et économique (The Lancet, 2008).

b. Généralités

La production d'iode mondial est sous le contrôle de 4 pays : le Chili, le Japon, les Etats-Unis et la Russie. On retrouve l'essentiel de son utilisation dans l'industrie chimique et pharmaceutique, ainsi qu'en nutrition humaine et animale.

Les techniques d'enrichissement en iode du sel destiné à l'alimentation humaine sont simples à mettre en place et pour un coût raisonnable. Le sel iodé est obtenu par pulvérisation d'une solution d'iodates de potassium préférée aux iodures car plus stable en milieu humide.

Le taux d'enrichissement est un facteur facile à surveiller et à adapter en fonction de la sévérité de la déficience. De ce fait, il est variable d'un pays à l'autre. Néanmoins la recommandation générale proposée par l'OMS/UNICEF/ICCIDD est un taux d'iodation du sel de 20 à 40 parts par million (ppm) avec comme objectif final un iode urinaire médian situé entre 100 et 200 µg/l au sein d'une population (IFN, 2011).

A cette contribution du sel iodé à usage domestique s'est ajoutée une progression de consommation des produits laitiers et fromagers considérés unanimement comme la principale source d'iode dans l'alimentation humaine. Cette progression depuis une trentaine d'année est indubitablement liée à l'utilisation croissante de compléments minéraux dans les élevages et le recours aux désinfectants iodés.

Ces deux sources d'apport contrôlées participent à maintenir une couverture en iode suffisante pour lutter contre la carence iodée et ses conséquences. En France, cet apport toujours déficitaire est à l'origine de pathologies thyroïdiennes graves qui représentent encore aujourd'hui une fraction importante de dépenses de santé. Ce constat témoigne du chemin qui reste encore à parcourir. La lutte passe par un contrôle médical permanent essentiel et par des programmes d'adaptation et de sensibilisation appropriés.

c. Réglementation

On n'abordera ici que les décisions prises en France où l'iodation du sel est strictement règlementée.

Autorisée depuis 1952 mais non obligatoire., cette iodation a fait l'objet d'un premier arrêté pour en préciser les modalités aux industriels. Depuis le sel iodé a fait l'objet de nombreuses autres recommandations pour le compléter. Le sel de qualité alimentaire peut être iodé dans la proportion de 15 à 20 mg/kg *****. Il n'est pas autorisé dans les aliments manufacturés mais est disponible dans les commerces, ainsi qu'en restauration collective.

Depuis 2004, la lutte contre la carence iodée et la recherche d'une couverture optimale est inscrite dans la loi relative de la santé publique. Elle a pour but de proposer des objectifs de diminution quantifiée de la fréquence du goitre et des sujets déficitaires, tout en prenant en compte la complexité de nos nouveaux modes de consommation.

A l'heure où les recommandations actuelles vont plutôt dans le sens d'une diminution de la consommation de sel (AFSSA, 2002), il est parfois difficile d'établir un compromis efficace sans aller à l'encontre des objectifs fixés.

---

*Décision de l'arrêté du 24 avril 2007 relatif aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour la supplémentation des sels destinés à l'alimentation humaine.

V. Les produits iodés en pharmacie

1. Introduction

Compte tenu de la multiplicité des produits iodés, de leurs effets indésirables et de l'importance d'en contrôler les apports pour éviter les troubles thyroïdiens, le pharmacien par son contact privilégié avec les populations joue un rôle prépondérant de prévention et d'information.
En ce sens, une parfaite connaissance de ces produits disponibles au sein de sa pharmacie, comme dans les autres circuits de distribution, lui est essentielle afin de conseiller au mieux ses patients.

L'objectif de ce chapitre sera de lister brièvement les sources d'iode excessives et d'en analyser les risques. Nous tenterons de déterminer à chaque fois l'attitude du pharmacien dans l'utilisation de ces produits et ses recommandations. Enfin on répondra à l'ambiguïté qui persiste concernant « l'allergie à l'iode ».

Afin d'apporter une réflexion cohérente avec les autres thèmes abordés jusque-là et de ne pas élargir davantage le cadre de cette thèse, nous essayerons au maximum de nous restreindre aux informations en lien avec l'iode et ses effets thyroïdiens.

2. Les dysfonctionnements thyroïdiens induits

a. *L'hypothyroïdie iodo-induite*

Bien que le mécanisme sous-jacent d'hypothyroïdie induite par l'iode demeure encore relativement vague, cette incapacité d'adaptation à l'effet aigu de Wolff-Chaikoff résulte indubitablement d'une lésion de la thyroïde consécutive à des atteintes pathologiques. Dans ces conditions, une exposition excessive à l'iode de manière prolongée pourrait entrainer *in fine* une diminution de libération d'hormones thyroïdiennes.

Cette hypothyroïdie induite se traduit par un ralentissement global des métabolismes à l'origine de manifestations cliniques caractéristiques qu'il est important de rappeler compte

tenu de leur caractère parfois négligeable : fatigue, manque d'entrain, lassitude, frilosité, manque d'appétit, prise de poids modérée, ralentissement cardiaque, essoufflement, crampes, raideurs musculaires, constipation.
Tous ces symptômes constituent autant de signes d'un dysfonctionnement thyroïdien qui devrait alerter le patient.

Il est essentiel d'identifier les personnes les plus susceptibles de développer ces troubles. Cette liste comprend aussi bien le fœtus et le nouveau-né, particulièrement exposés en raison de l'immaturité de leur système de régulation thyroïdien, que des patients aux antécédents pathologiques ou chirurgicaux variés : antécédents de thyroïdite subaiguë, de thyroïdite post-partum ou d'hémithyroïdectomie, maladie thyroïdienne auto-immune préexistante, antécédents chirurgicaux à l'iode 131 ou de traitement par antithyroïdiens pour la maladie de Graves (Leung et al., 2014)

Les patients traités par amiodarone, interféron alpha ou inhibiteurs de tyrosine kinase nécessitent de plus une attention toute particulière en raison de leurs effets délétères reconnus sur la glande thyroïdienne (Delemer et al., 2010).

b. *L'hyperthyroïdie iodo-induite*

A l'inverse, la présence excessive d'un substrat iodé peut entrainer chez certains patients sensibles une production accrue d'hormones thyroïdiennes. Plus fréquente au début des années 1800, lorsque les premiers patients goitreux étaient traités par supplémentation iodée, cette hyperthyroïdie induite est encore retrouvée aujourd'hui (Coindet, 1821). Les facteurs de risques incluent l'existence d'une carence en iode persistante, la présence d'un goitre nodulaire non toxique ou diffus ou d'une maladie de Basedow latente (Pramyothin et al., 2011). Cliniquement, elle se caractérise par des symptômes qui peuvent mettre la puce à l'oreille du pharmacien pour inciter son patient à consulter : fatigue, mauvais ressenti de la chaleur, soif excessive, palpitations, tremblements, diarrhée, goitre ou exophtalmie.

Ici encore on suspectera l'utilisation de produits riches en iode ou de certains médicaments.

3. Les sources d'iode excessives

a. *L'iode alimentaire*

L'alimentation représente la source iodée principale. A tous les aliments naturellement riches en iode s'ajoutent les produits du quotidien artificiellement supplémentés.

a.1 Les produits de la pêche

Les produits de la pêche et de l'aquaculture constituent une source d'iode alimentaire essentielle dont il est capital d'en rappeler l'importance sur le plan nutritionnel malgré l'absence de campagne de promotion et d'éducation.
Les dernières recommandations de l'ANSES (2017) à ce sujet préconisent la consommation de deux portions de poisson par semaine, dont un poisson gras (saumon, sardine, maquereau etc). Le risque de contamination important de ces aliments, en contact permanent avec l'environnement – et donc avec ses substances chimiques et micro-organismes – limite de ce fait leur utilisation et nécessite des recommandations de consommation spécifiques chez les personnes les plus fragiles (jeunes enfants, femmes enceintes, personnes âgées et immunodéprimés).

a.2 Le lait

Le lait et les produits laitiers de manière générale sont devenus des vecteurs d'iode importants jusqu'à considérer aujourd'hui leur consommation comme le déterminant principal du statut iodé en France et en Europe. On doit cet enrichissement du lait par l'introduction de l'oligo-élément à différentes étapes de sa production : dans l'alimentation du bétail, par l'utilisation de désinfectants iodés notamment dans l'asepsie des pis et par le recours à des médicaments vétérinaires riches en iode.

Bien que la consommation du lait liquide soit en baisse d'année en année, elle est largement compensée par la mise sur le marché de nouveaux produits frais, yaourts et desserts lactés (CNIEL, 2017). Le Programme National Nutrition Santé préconise la consommation de 3 produits laitiers par jour si l'on considère qu'un yaourt ou une portion de fromage correspond à un apport de 50 à 60 µg d'iode.

a.3 Les algues

La consommation d'algues, dans leur grande variété, constitue la source la plus importante d'iode excessive. Aliment populaire dans de nombreuses régions du monde, notamment au Japon, leur surconsommation y est à l'origine de mécanismes d'adaptation thyroïdiens. De nombreuses études réalisées au Japon témoignent de l'association positive entre la consommation d'algues avec des processus pathologiques caractéristiques – prévalence supérieure de l'hypothyroïdie (Konno et al., 1994), risques accrus de cancers de la thyroïde chez la femme ménopausée (Michikawa et al., 2012). Néanmoins, force est de constater que cet apport privilégié d'iode alimentaire au Japon a probablement diminué les effets dévastateurs de l'accident du réacteur de Fukushima sur la fonction thyroïdienne.

En France, la consommation d'algues alimentaires par le développement de la restauration japonaise est un phénomène émergent. L'essentiel de la consommation repose sur 4 espèces d'algues : laitue de mer (*Ulva sp.*), dulse (*Palmaria palmata*), spaghetti de mer (*Himanthalia elongata*) et nori (*Porphyra umbilicalis*) que l'on retrouve dans les sushis (Le Bras et al., 2014). Leur commercialisation est soumise à une réglementation stricte sous le contrôle de l'AFSSA qui associe des critères biologiques (concentration de germes) et toxicologiques (teneurs max en iode et métaux lourds) à des restrictions de consommation pour limiter le risque d'excès d'apport en iode.
Bien que ce risque demeure encore à la marge dans la population générale, compte tenu du niveau de consommation largement inférieur à celui observé en Asie, il convient encore une fois de prendre toutes les précautions chez la femme enceinte et allaitante comme chez l'enfant.

a.4 Les compléments alimentaires

En France, l'utilisation des iodures et des iodates de potassium et de sodium dans la composition des compléments minéraux et vitaminiques est encadrée par la directive européenne 2002/46/CE - transposée dans le droit français - qui autorise une quarantaine de spécialités sous réserve que l'Apport Journalier Recommandé (150µg/24h) ne soit pas dépassé. L'usage de compléments alimentaires à base d'algues et de phytoplanctons, que l'on retrouve régulièrement comme adjuvants des produits amaigrissants est soumis à précaution compte tenu de leur étiquetage pas toujours explicite mais ne fait pas l'objet de recommandation ou de restriction d'emploi.

a.5 Le sel iodé

Depuis la mise en place du programme d'iodation universelle du sel, l'utilisation de sel iodé demeure jusqu'alors la méthode la plus sûre et la plus accessible pour parvenir dans une population à l'autosuffisance en iode.

Cinq aliments transformés : pains (et biscottes), charcuteries, soupes, fromages et plats composés représentent à eux seuls plus de 80% des apports quotidiens tandis que l'ajout de sel volontaire n'y contribue que très marginalement (AFSSA, 2002).

On récence quelques cas de surcharges iodées secondaires à l'introduction de tel programme dans certains pays africains (Congo, Nigeria, Tanzanie) mais ces surcharges furent généralement imputées à un taux d'enrichissement inadapté ou à une absence de structures de contrôle fiables.

a.6 Les sources alimentaires annexes

Les tissus animaux sont invariablement pauvres en iode tandis que les produits issus de la terre, eux, n'apportent qu'une quantité d'iode relativement faible et variable en fonction de l'environnement local de production (Zimmermann, 2009).

Dans l'industrie agro-alimentaire, le recours à des agents de texture d'origine marine (alginates, carraghénanes, agar-agar) est largement pratiqué et est une source d'enrichissement important des aliments en iode. L'érythrosine, un colorant orangé (E127) retrouvé en industrie pharmaceutique ou agroalimentaire, participe également à cette enrichissement.

C'est pourquoi la prise en compte de risques associés à des apports élevés en iode a conduit les autorités de nombreux pays à réglementer l'utilisation de produits riches en iode dans l'industrie agroalimentaire ou à inciter les industriels à une autolimitation de leurs usages.

L'attitude du pharmacien

• Modestement**,** le pharmacien d'officine peut prendre sa place dans la lutte contre la déficience iodée en promouvant la consommation de familles d'aliments naturellement ou secondairement enrichis en iode, dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée. Compte tenu de leur régime restrictif, les végans doivent être les plus sensibilisés.
Par ailleurs une mise en garde particulière doit être donnée vis-à-vis des aliments dits goitrogènes qui interfèrent avec le métabolisme thyroïdien et peuvent exacerber les effets de la carence en iode. C'est le cas des légumes crucifères (chou, chou de Bruxelles chou-fleur, brocolis, navet et cresson) et d'autres d'usage moins courant en France comme la patate douce, le soja et le millet pour lesquels on préconisera une cuisson suffisante en cas d'utilisation.

• Au regard des leurs effets néfastes constatés à doses excessives, la promotion de supplémentation par des compléments alimentaires minéraux riches en iode ou à base d'algues doit se faire avec la plus grande vigilance et le pharmacien doit être à même d'estimer le bénéfice/risque de cette supplémentation chez son patient.
Si elle peut être conseillée chez la femme enceinte dans la prévention de retard de développement cérébral chez l'enfant à naitre, il est essentiel de ne pas dépasser les apports d'iode recommandés en tenant compte des habitudes alimentaires de la patiente (200µg/j pour rappel).

• De manière générale, on recommandera aux utilisateurs, quant au choix de leur supplémentation, de privilégier les circuits d'approvisionnements contrôlés par les pouvoirs publics et d'interroger leurs professionnels de santé avant tout instauration de traitement. D'autre part, la consommation d'aliments ou compléments alimentaires à bases d'algues sera fortement déconseillé aux personnes présentant une insuffisance rénale, une cardiopathie, un dysfonctionnement thyroïdien, ou suivant un traitement contenant de l'iode ou du lithium sans avis médical.

• Il est finalement important de rappeler le rôle du professionnel de santé qui est tenu de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient pris connaissance.

b. Les produits officinaux

b.1 L'Amiodarone

L'amiodarone est un antiarythmique de classe 3 selon la classification de Vaughan-Williams. C'est l'un des antiarythmiques les plus puissants et le plus fréquemment utilisé pour le contrôle de la tachycardie ventriculaire récidivante et de la prévention secondaire des récidives de fibrillation auriculaire.

Dérivé iodé du benzofurane, l'amiodarone présente une grande ressemblance structurelle avec les hormones thyroïdiennes et est considéré aujourd'hui comme étant la source de dysfonctionnement thyroïdien iatrogène la plus importante et la plus commune.

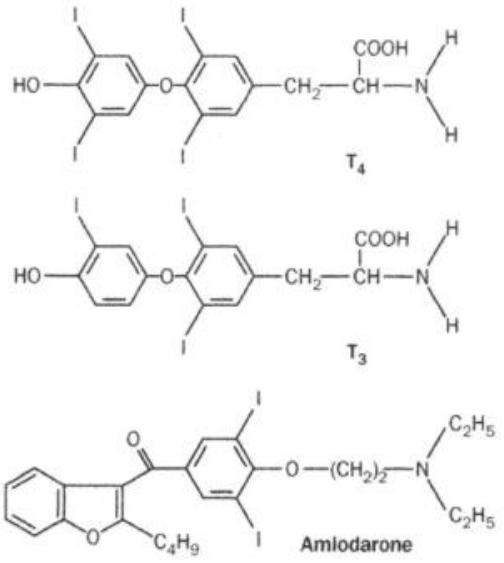

Figure n°12 : Illustration de la ressemblance entre les structures organiques de l'amiodarone, de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)

La dose quotidienne d'amiodarone utilisée varie entre 200 et 600 mg et sa dégradation entraine une libération d'environ 7 à 21 mg d'iode dans la circulation sanguine, ce qui correspond à plus de 50 fois les besoins journaliers recommandés (Basaria et al., 2005). Par ailleurs, le caractère lipophile de la molécule et de ses métabolites tend à justifier l'importante accumulation tissulaire de l'antiarythmique qui se libère de façon très progressive dans le sang (demi-vie d'environ 100 jours, variable d'un individu à l'autre).

Cette propriété explique la persistance de la surcharge en iode, et ce parfois jusqu'à un an après arrêt du traitement.

Les effets de l'amiodarone sont multiples. On peut distinguer les effets intrinsèques du médicament de ceux induits par l'iode responsables d'un dysfonctionnement thyroïdien chez environ 15 à 20% des patients (Bogazzi et al., 2010). Ces perturbations peuvent être soit une hypothyroïdie (AIH : *Amiodaron Induced Hypothyroidism),* plus fréquente dans les pays européens en raison de la carence en iode ; soit une hyperthyroidie (AIT : *Amiodaron Induced Thyrotoxicosis*), en particulier dans les pays non carencé (continent américain).

Si l'AIH relève de cette incapacité de la thyroïde à s'adapter à l'effet de Wolff-Chaikoff mentionnée précédemment, les mécanismes sont plus complexes dans le cas de l'hyperthyroïdie. A ce niveau, on distingue l'AIT de type 1 associé à une synthèse accrue des hormones thyroïdiennes de l'AIT de type 2 caractérisée par une thyroïdite destructive due à un effet toxique direct de l'amiodarone.

Attitude préventive et thérapeutique

Si les deux dysfonctionnements (hyper-hypo) peuvent apparaitre chez le patient sans pathologie thyroïdienne préexistante, le risque est d'autant plus élevé en cas de carence en iode ou de dysfonction préalable, d'où l'importance des dépistages avant traitement qui sont systématiques.

Après instauration, le suivi du traitement repose principalement sur une radiographie pulmonaire biannuelle (pour prévenir le risque de fibrose) et sur un bilan thyroïdien (dosage de TSH) tous les 3 à 6 mois dont il est important de souligner le sérieux pour réagir au plus vite en cas d'anomalies : l'hyperthyroïdie chez une population à risque cardiaque majeur pose un danger considérable avec une mortalité élevée (O'Sullivan et al., 2006).

Sur le plan thérapeutique, l'hypothyroïdie ne justifie pas d'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Une substitution par thyroïdien de synthèse peut être envisagée en cas de symptômes pour normaliser une TSH augmentée (Narayana et al., 2011).

Compte tenu des risques, il est important de normaliser rapidement la fonction thyroïdienne en cas d'hyperthyroïdie mais l'entreprise est souvent longue et délicate. En règle générale, l'amiodarone est arrêté de manière systématique et remplacé par un autre médicament si l'arythmie le nécessite. Un traitement par bétabloquant peut être associé pour contrôler les symptômes.

A ce stade l'attitude thérapeutique varie en fonction du type d'hyperthyroïdie (Egloff et al., 2016) :

AIT 1 → antithyroïdiens de synthèse pour bloquer l'organification des iodures (carbimazole NEO-MERCAZOLE® 30-60 mg/jour en 1er choix ou propylthiouracile PROPYLEX® 300-600 mg/jour) +/- perchlorate de sodium 1g en initial puis diminution progressive en chronique.

AIT2 → antithyroïdiens inefficace → glucorticoïdes pour répondre au mécanisme inflammatoire de la thyroïdite destructive et diminuer la conversion de T4 en T3 (prednisone 40-60 mg 2-3 mois puis sevrage progressive)

Il est parfois difficile pour le praticien d'identifier avec certitude le type d'AIT auquel il est confronté. Dans ce cas précis, une utilisation concomitante d'antithyroïdiens et de corticoïdes peut être envisagée. La réponse obtenue permet alors de trancher sur la question (figure). La thyroïdectomie reste la solution de dernier recours en cas d'échappement.

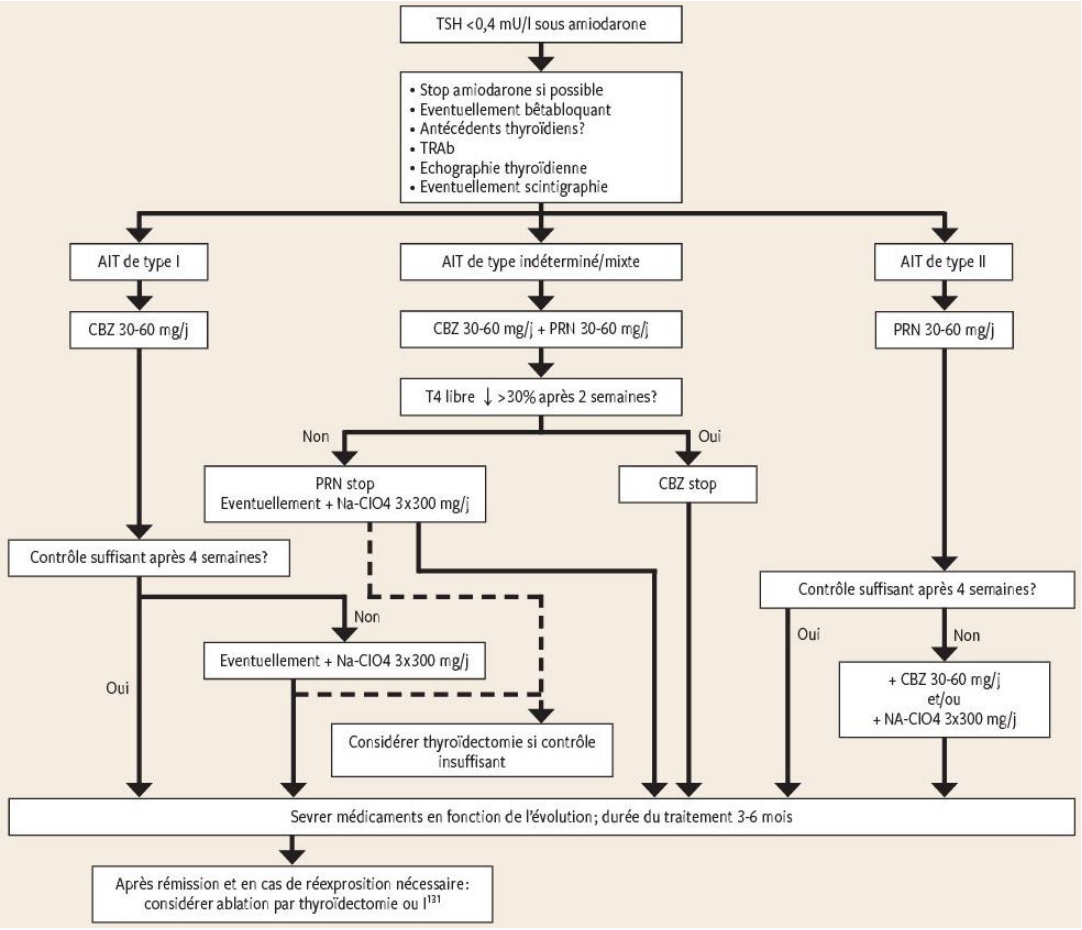

Figure n°13 : Algorithme de la prise en charge de l'hyperthyroïdie sur amiodarone

Contre-indications (uniquement liées à l'iode)

Hyperthyroïdie

Hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone

Attitude du pharmacien

• Même si la prise en charge du dysfonctionnement thyroïdien consécutif à la prise d'amiodarone n'entre pas dans le cadre des compétences du pharmacien, celui-ci doit pouvoir garder un rôle de conseil quant à l'observance des prescriptions et d'alerte en cas d'effets indésirables. Maitriser la connaissance de ces effets, de leur contrôle et des protocoles de suivi permet au pharmacien d'approfondir l'analyse de son ordonnance et de renforcer son rôle de clinicien.

• Dès l'initiation du traitement, le pharmacien se doit d'insister sur l'importance des examens médicaux, jugés parfois contraignants et inutiles, mais essentiels au bon déroulement thérapeutique en rappelant le caractère rapide et parfois silencieux des dysfonctionnements thyroïdiens.

• Etant donné le caractère vital du traitement par amiodarone, le pharmacien devra rappeler au patient de ne jamais interrompre son traitement sans consultation préalable. Il est important de dissocier les effets indésirables bénins qui peuvent être prévenus à l'officine (photosenbilisation, pigmentation cutanée), de ceux potentiellement plus problématiques qui doivent conduire à une consultation (coloration de la vision, toux persistante) – non abordés dans cette thèse.
Cette vigilance vis-à-vis des effets indésirables de l'amiodarone doit être maintenue ce jusqu'à des années après un arrêt de traitement étant donné la demi-vie importante de la molécule.

• La mise en évidence de symptômes d'hyper- ou d'hypothyroïdie devra faire l'objet pour le pharmacien d'une déclaration de pharmacovigilance au centre auquel il est rattaché.

b.2 Les produits radiologiques

Autres sources iodées importantes, les produits de contraste utilisés en radiologie sont aussi fréquemment en cause dans les dysthyroïdies. Au cours d'un scanner, le patient reçoit de 50 à 100 ml de produit de contraste pouvant contenir jusqu'à 13 500 µg d'iode libre et 15 à 60 g d'iode liée (Rhee et al., 2012) - un apport excédentaire plus de plusieurs milliers de fois au-dessus de l'apport quotidien recommandé. Si plus de 90% de l'iode est excrété dans les urines dans les 24h après l'exposition, les réserves iodées dans le corps peuvent rester très élevées jusqu'à deux mois après l'exposition au produit de contraste (Nimmons, 2013).
Comme pour l'amiodarone, de nombreux cas ont pu démontrer l'apparition de dysfonctionnements thyroïdiens à la suite d'utilisation de PDCI chez l'adulte comme chez l'enfant et le nouveau-né. Cependant, aucune étude ne montre d'anomalies après administration de produits de contraste iodés pendant la grossesse (Kochi et al., 2012).

Chez l'adulte, la nature du trouble varie en fonction de l'état de santé du patient mais repose toujours, soit sur le principe d'échappement du freinage de l'effet de Wolff-Chaikoff (hypothyroïdie), soit sur une incapacité d'apparition de ce mécanisme protecteur (hyperthyroïdie).
L'hypothyroïdie sévère ou symptomatique demeure relativement rare et consiste généralement en une élévation modérée de la TSH de manière transitoire avec des T3 et des T4 normaux. Plus rarement encore, elle persiste en cas de maladie auto-immune préexistante et peut être contrôlée par antithyroïdiens de synthèse.
L'hyperthyroïdie, elle, est observée de façon générale sans complications, jusqu'à 8 semaines après l'examen, avec élévation des T4 et une baisse de la TSH transitoires. En cas d'hyperthyroïdie non contrôlée préexistante, le risque de thyréotoxicose est d'autant plus élevé favorisant la survenue de troubles du rythme cardiaque ou d'incidents coronariens.

Attitude préventive et thérapeutique

De manière générale, pour chaque examen, une évaluation de la fonction thyroïdienne est réalisée, avant et 3-7 jours après. Au-delà, d'autre examens peuvent être entrepris en cas de symptômes d'hyper- ou d'hypothyroïdie.
Si le risque d'hyperthyroïdie est important, généralement chez la personne âgée ou cardiaque, un endocrinologue peut envisager la prescription de perchlorate de potassium (KCLO4) sous

forme de gouttes (IRENAT®) à raison de 1g par jour pour bloquer préventivement l'absorption d'iode de la cellule thyroïdienne (Wolff, 1998).
Le recours aux antithyroïdiens de synthèse est une solution supplémentaire en cas d'hyperthyroïdie (NEOMERCAZOLE®, PTU, BASDENE®).

Contre-indications

Absolue : Hyperthyroïdie non traitée ou non équilibrée (risque d'aggravation). En situation d'urgence, recourir à un autre procédé d'investigation.

Relative : Nouveau-né et prématuré / sujet âgé ou cardiaque présentant une thyroïdite auto-immune, un goître nodulaire, un antécédent maladie de Basedow ou une hyperthyroïdie liée à une surcharge iodée.

Attitude du pharmacien

• Par son contact privilégié avec le patient et la connaissance de son historique, le pharmacien détectera facilement les patients les plus à risque de développer des complications.

• En cas d'examen, il est tenu d'informer le patient que l'état de sa thyroïde pourra être perturbé plusieurs semaines après celui-ci et de le guider quant aux précautions relatives à ses traitement habituels ou son automédication (diabétiques sous biguanides, patient sous diurétique, IEC ou ARAII, consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens etc).
Concernant le risque thyroïdien, il devra rappeler les signes de dysfonctionnement pour une bonne surveillance et l'importance des bilans réalisés.

• Il convient de rassurer la femme enceinte ou allaitante qui devrait passer un examen sous PDC. S'il est avéré que le médicament traverse la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait, les effets de la surcharge iodée consécutive à l'injection restent bénins ou transitoires (quelques cas d'hypothyroïdies fœtales transitionnelles régulables par un traitement à court terme).
Par conséquent, il n'existe pas de contre-indications dans ces situations. En France, on recommandera seulement une suspension de l'allaitement de 24h après administration d'un produit de contraste iodé (Tremblay, 2010).

• Si une scintigraphie de la thyroïde ou un traitement par iode radioactif doit être envisagé, il est préférable de respecter un délai de deux mois après administration d'un produit de contraste iodé ou de le programmer avant injection de ce dernier. Dans la pratique, si la balance bénéfice-risque d'une injection de produit de contraste iodé n'est pas positive, l'IRM reste une alternative qui devra être discutée.

• Enfin, il conviendra de s'assurer de l'absence de risque d'allergie rencontré avec l'utilisation de ces dérivés iodés, en différenciant les situations à risques des fausses croyances.

	DCI	Nom commercial	Osmolalité (mOsm.kg^{-1} H_2O)	Viscosité à 37°C (mPa.s)
Monomères ioniques tri-iodés de haute osmolalité	amidotrizoate	Radiosélectan®	2100	8,9
	ioxitalamate	Télébrix®	1710	5,2
Dimères ioniques hexa-iodés de basse osmolalité	Ioxaglate	Hexabrix®	600	7,5
Monomères non ioniques tri-iodés de basse osmolalité	iopamidol	Iopamiron®	616	4,7
	iohexol	Omnipaque®	640	6,1
	ioméprol	Ioméron®	521	4,5
	iopentol	Ivépaque®	640	6,5
	ioversol	Optiray®	630	5
	ioversol	Optiject®	630	5,5
	iopromide	Ultravist®	607	4,6
	iobitridol	Xenetix®	695	6
Dimères non ioniques hexa-iodés iso-osmolaires	Iodixanol	Visipaque®	290	11,4

Figure 14 : Classification des produits de contraste iodés existant sur le marché (Vidal, 2019)

b.3 L'iode topique

Si l'on ne retrouve plus de solutions aqueuses ou alcooliques d'iode dans nos officines, la gamme Bétadine® connait un succès important dans le domaine de l'antisepsie locale. Elle est indiquée dans l'antisepsie de la peau avant une opération, des plaies, des brûlures superficielles peu étendues et dans le traitement d'appoint des lésions de la peau et des muqueuses, infectées ou exposées à un risque d'infection.

Ici les molécules d'iode sont liées à un transporteur spécifique (complexe PVP) à forte affinité vis-à-vis des membranes cellulaires, qui libère directement l'iode au niveau de la surface bactérienne. La forme libre de l'iode est en équilibre permanent avec ce complexe, ce qui permet une libération progressive de l'antiseptique et en réduit les propriétés néfastes.

Bien que l'application de ces topiques iodés demeure très bien tolérée dans une majorité des cas, une étude réalisée en Israël sur des nouveaux nés prématurés a révélé l'apparition d'un

dysfonctionnement de la thyroïde associé à l'utilisation d'antiseptiques iodés topiques (Linder et al., 1997). La découverte de cet effet délétère lié à un passage de l'iode au niveau transdermique impose des précautions particulières vis-à-vis des plus sensibles.

Contre-indications

Nouveau-né< 1 mois

Allergie à un des constituants

De façon prolongée pendant 2ème et 3ème mois de grossesse

Allaitement en cas d'utilisation prolongée

Attitude du pharmacien

• Pour le pharmacien, la prescription d'antiseptiques iodés est soumise à plusieurs précautions et questionnements d'usage.

• Hormis les rappels sur les principes généraux de bonne utilisation des antiseptiques, le pharmacien doit savoir insister sur le caractère non dénué de toxicité de cette prescription dans certaines situations et alerter sur le risque de dysfonctionnement thyroïdien par surcharge iodée. Ce risque doit être pris en compte aussi bien chez certains patients à la peau fragile ou fragilisée (grands brulés, très jeunes enfants) que chez l'insuffisant rénal ou en cas d'antécédents de problèmes thyroïdiens.

• Ces effets systémiques sont d'autant plus favorisés s'ils sont utilisés de façon répétée, sur une grande surface ou sous pansement occlusif.

• La prescription reste contre indiquée chez le nouveau-né comme chez la femme enceinte (2ème et 3ème trimestre) - ou allaitante – en raison du risque d'hypothyroïdie biologique ou même clinique (goitre). Elle reste néanmoins possible de manière ponctuelle chez l'enfant de moins de 30 mois, et se limitera à une application brève et peu étendue suivie d'un rinçage obligatoire à l'eau stérile.

• Par ailleurs, en raison du risque d'interférences possibles, l'emploi simultané de povidone iodée avec un autre antiseptique doit être évité.

• Comme avec les produits de contraste iodés, la question de l'allergie devra être discutée.

Plusieurs présentations galéniques de PVP-I sont actuellement commercialisées en France (Thériaque, 2019):

- Bétadine® 10% gel pour application cutanée (tube jaune)
- Bétadine® 10% solution pour bain de bouche (flacon vert)
- Bétadine® 10% solution vaginale (flacon bleu)
- Bétadine® 250mg ovule (boîte bleue)
- Bétadine® 350mg compresse imprégnée (boîte jaune)
- Bétadine® 5% solution pour irrigation oculaire (flacon violet)
- Bétadine® alcoolique 5 % solution pour application cutanée (flacon orange)
- Bétadine® dermique 10 % solution pour application locale (flacon jaune)
- Bétadine® scrub 4 % solution moussante pour application cutanée (flacon rouge)
- Bétadine® tulle 10% pansement médicamenteux (boîte jaune)
- Povidone iodée Mylan® 10% solution pour application cutanée (flacon jaune et blanc)

4. L'allergie à l'iode »

Les réactions allergiques sont des réponses exacerbées du système immunitaire à des substances habituellement inoffensives appelées allergènes. Ces substances peuvent être retrouvées partout, que ce soit dans l'air, nos produits de consommation ou nos médicaments. Si la réaction allergique est souvent bénigne (rhinite, éruption, parfois crise d'asthme), elle peut aussi être potentiellement grave, notamment en cas de choc anaphylactique qui met le pronostic vital en jeu.

« L'allergie à l'iode » est une terminologie entendue régulièrement au comptoir bien qu'aucune définition ne lui corresponde clairement dans la littérature. Etant donné le caractère essentiel à la vie de l'oligo-élément et son omniprésence dans notre alimentation il parait déraisonnable d'imaginer que cette expression généralisée ne soit autre chose qu'un abus de langage. Si la question se pose tous les jours au moment de la dispensation d'antiseptiques ou de produits de contraste iodés, il convient en réalité de faire la distinction entre 3 phénomènes pour éviter les confusions.

a. L'allergie aux produits de contraste iodés

Petit rappels immunologiques

Quand on parle d'allergies médicamenteuses, on emploiera le terme d'hypersensibilité qui regroupe l'ensemble des réactions objectives reproductibles, déclenchées par l'exposition à un stimulus défini ne provoquant pas de réaction chez les sujets normaux (Dewachter et al., 2005). On distingue l'hypersensibilité non allergique et l'hypersensibilité allergique à l'origine de 2 types de réactions :

- les réactions immédiates (type choc anaphylactique) médiées par des anticorps de type IgE, au délai de survenue court (<1h) et à la symptomatologie variable, du simple urticaire à l'arrêt cardiaque.

-les réactions retardées à médiation lymphocytaire, au délai de survenu compris entre 1h et 7 jours, qui se manifeste généralement par des symptômes cutanéo-muqueux.

Lors d'une enquête de l'INSERM réalisée dans l'hôpital public, on comptabilisait un nombre de réactions immédiates graves suite à l'injection de produits de contraste iodés d'environ 100 à 600 /an pour plus de 2 000 000 d'injections (ANDEM, 1996).
Si ce type de réactions reste imprévisible, des facteurs de risques ont pu être identifiés : sexe féminin, asthme, prise de bétabloquants ou d'IEC ou pathologie cardiaque.

Contrairement aux idées reçues, l'atome d'iode n'est pas impliqué dans le mécanisme de ces réactions. Cette hypothèse est confirmée par l'absence de sensibilisation croisée entre tous les PDCI qui contiennent pourtant tous de l'iode. Vraisemblablement, même si l'allergène responsable n'a pas encore été clairement identifié, ces réactions seraient dues soit à un effet direct de la molécule du produit de contraste ; soit à une réaction à la surcharge iodée.

Les réactions retardées, elles, ne concernent qu'environ 2% des patients et se manifestent le plus souvent par une éruption cutanée d'intensité légère à modérée. Là encore, le mécanisme de sensibilisation reste inconnu. (Caron, 2016).

b. *L'allergie aux antiseptiques iodés cutanés*

Les réactions immédiates à la povidone iodée sont rares et seuls 4 cas d'anaphylaxie ont pu être documentés depuis 1950 (Waran et al., 1995). En comparaison, le risque de réaction est bien supérieur avec un autre antiseptique local comme la chlorhexidine.
Ici la sensibilisation des patients n'est pas imputée à l'iode mais à l'application topique de povidone, ce complexe transporteur aux propriétés intéressantes que l'on retrouve dans de nombreux autres médicaments (Lopez Saez et al., 1998).

Les premiers cas de réactions retardées ont été rapportés à la fin des années 1970 lorsque 11 patients de l'armée américaine ont présenté un érythème cutané aux dimensions exactes d'un pansement de Bétadine ® 10% (Feldtman et al., 1979). Depuis de nombreux autres cas ont pu être constatés.
Les allergènes identifiés était la povidone et surtout le nonoxynol 9 qui est un agent tensioactif présent dans plusieurs spécialités de Bétadine®.

Aucune publication n'a fait état d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat ou retardé avec une solutions d'iode comme le Lugol ou la teinture d'iode.

c. *L'allergie aux poissons et fruits de mer*

Si la méfiance vis-à-vis des produits de la mer est bien réelle, compte tenu du risque d'allergie assez fréquents et de sa gravité importante, elle a surtout longtemps alimenté la fausse croyance selon laquelle il fallait abandonner l'utilisation de produits iodés chez un patient allergique. Le résultat est qu'aujourd'hui 40% des prescripteurs se refusent à utiliser l'iode pour leurs patients allergiques aux poissons ou aux crustacés (Defargue, 2016).

En réalité les véritables coupables ont pu être identifiés. Les allergènes en cause chez le poisson sont des protéines musculaires appartenant à la famille des parvalbumines dont le type exact peut varier en fonction de l'espèce.
Chez le mollusque, comme chez le crustacé, l'allergène majeur est la tropomyosine qui est également une protéine musculaire.

En aucun cas une allergie aux produits de la mer ne peut justifier une contre-indication aux médicaments iodés. La prévention de ces réactions passe simplement par l'éviction définitive de l'aliment en cause. (Daunt, 1998).

Attitude du pharmacien

• La recherche de l'allergie reste une priorité dans le cadre d'une délivrance sécurisée de produits iodés.

• Etant donné le caractère différent de l'allergène mis en cause dans les 3 situations exposées précédemment, il est important de rassurer le patient sur l'absence d'allergie croisée entre l'allergie aux poissons et crustacés, l'allergie aux antiseptiques iodés et l'allergie aux produits de contraste iodés.

• Si un patient se dit « allergique à l'iode », lui expliquer cela est impossible et que l'allergie provient soit d'un excipient du médicament, soit du complexe qui entoure l'iode.

• Un bilan biologique et cutané est généralement réalisé chez tout patient ayant présenté une réaction immédiate grave après utilisation de PDCI ou de povidone iodée. Ce bilan permet de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction et la responsabilité du produit incriminé. Il convient de vérifier auprès du patient si ces tests ont bien été réalisés.

• La prévention de récidive chez un patient ayant déjà présenté une allergie documentée à l'un de ces produits passe par l'éviction définitive de ce dernier :

Antiseptique iodé → remplacer par un autre antiseptique, prendre en compte la présence de povidone dans de nombreux autres médicaments pour d'éventuelles autres prescriptions.

Produit de contraste iodé → s'assurer qu'il n'y a pas d'analogie de structure entre le produit prescrit et le produit responsable de la réaction allergique précédente. Contacter le prescripteur et lui proposer une molécule alternative en cas de problème.

• Dans tous les cas, et ce même une fois que tout a été clairement expliqué, il est indispensable de respecter autant que possible la volonté du patient qui ne souhaiterait pas utiliser de produit à base d'iode.

Conclusion

Depuis deux siècles, l'utilisation de l'iode n'a cessé de se diversifier, permettant des avancées majeures dans le domaine de la médecine préventive comme de la médecine curative.

Si la prévention du goitre endémique fut l'une des grandes aventures médicales du 19ème siècle, il n'en demeure pas moins que la carence iodée reste un problème majeur de santé publique à laquelle tente de répondent aujourd'hui nos autorités.
La tâche s'avère complexe dans les pays les plus défavorisés, en raison des difficultés d'approvisionnement ou de structure de contrôles efficaces à renforcer. Dans les pays occidentaux, les recommandations générales de baisse de consommation de sel ces dernières années ne vont pas en faveur d'une résolution du problème et la recherche d'autres voies reste demeure encore à exploiter. La tentation est grande d'augmenter la concentration d'iode dans nos produits du quotidien mais elle exposerait à des risques de toxicité supérieurs pour notre thyroïde, jusque-là contrôlés.

Pour l'heure, dans l'attente de nouvelles mesures, la méthode la plus sûre et la plus efficace passe par des campagnes de sensibilisation et d'éducation plus poussées, apportées par des professionnels de santé au contact des populations.

Si le pharmacien d'officine, conscient des enjeux, peut trouver sa place dans cette mission, il saura également prévenir les risques de mésusages des produits iodés à sa charge et conseiller au mieux ses patients les plus sensibles aux dysfonctionnements thyroïdiens induits.

Bibliographie

Aegineta P. (1844). *The seven books of Paulus Aegineta.* Syndenham society.

AFSSA. (2002). Rapport Sel : évaluation et recommandations. Consulté le 18 mars 2019, sur http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SelAfssa.pdf

AFSSA. (2005, Mars). Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. Consulté le 9 avril 2019 sur https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-RA-impactiode.pdf

AFSSAPS. (2011). Guide relatif à la déclaration des préparations hospitalières à l'AFSSAPS. Consulté le 11 février 2019, sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c77ccb89355902c888cf4d7fe3990a88.pdf

ANDEM. (1996). *Imagerie médicale en France dans les hopitaux publics. Rapport expertise collective.* Paris : Editions INSERM.

ANSES. (2017). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risque d'excès d'apport en iode lié à la consommation d'algues dans les denrées. Consulté le 27 décembre 2018, sur https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2017SA0086.pdf

ANSES. (2017). Rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'étude individuelle des consommations alimentaires 3. *Saisine n°2014-SA-0234*.

ANSES. (2018). Iode Fonctions, sources alimentaires, et besoins nutritionnels. Consulté le 3 décembre 2018, sur https://www.anses.fr/fr/content/iode

Aubry P. (2014). Goitre endémique. Carence en iode. Troubles dus à la carence en iode (TDCI). Consulté le 10 janvier 2019, sur Médecine tropicale: http://medecinetropicale.free.fr/cours/goitre_endemique_carence_en_iode.pdf

Bard P., Verger P., Hubert D. (1997). Chernobyl, 10 Years After : Health Consequences. *Epidemiol. Rev. 19*, pp. 187-204.

Basaria D.S., Cooper S. (2005). Amiodaron and the thyroid. *Am J Med*, p. 118.

Bauman E, Roos E. (1896). Über das normale Verkommen von Jod im Thier köper. *Hoppe Zeiler'Z physiol Chem 21*, pp. 481-93.

Beckers C. (2001). La médecine nucléaire, de la radioactivité à la naissance d'une spécialité. Consulté le 17 novembre 2018, sur http://www.md.ucl.ac.be/histoire/livre/mnuc.pdf

Beckhuis D., Piers H. (1983). Radiation risk of thyroid scintigraphy in newborns. *Eur J Nucl Med 8*, pp. 348-350.

Bernier-Valentin F., Kostrouch Z., Rabilloud R., et al. (1991). Analysis of the thyroglobulin internalization process using in vitro reconstituted thyroid follicles : evidence for a coated vesicle-dependent endocytic pathway. *Endocrinology*, pp. 2194-201.

Blondel-Mégrelis M. (2007). Agro-ecological perspective of 19th century chemist. Consulté le 17 octobre 2018, sur Histoire et agronomie: https://books.openedition.org/irdeditions/4650#authors

Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. (2010). Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, p. 95.

Bonnemain B. (2000). L'huile iodée (lipiodol) en radiologie. Les premières années d'expérience : 1921-1931. *Revue d'Histoire de la Pharmacie 328*, pp. 493-508.

Bonnemain B. (2000). L'usage thérapeutique de l'iode vers 1880 à travers le formulaire magistral personnel d'Antoine de Finance, médecin de famille. *Revue d'Histoire de la Pharmacie 325*, pp. 91-100.

Botelho J. (1998). *Os limites da cura.* Sào Paulo: Plexus .

Botelho J. (2008). Le goitre dans les œuvres d'art en particulier dans les aquarelles de Jean-Baptiste Debret à Rio-de-Janeiro. *Histoire des sciences médicales tome XII n°3*.

Bottcher Y., Eszlinger M., Tonjes A. (2005). The genetics of euthyroid familial goiter. *Trends Endocrinol. Metab.*, pp. 314-315.

Boussingault J. (1831). Recherches sur la cause qui produit le goitre dans les Cordillères de la Nouvelle-Grenade,. *Annales Chimie 48*, pp. 41-69.

Brauer V.F., Below H., Kramer A. et al. (2006). The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur. J. Endocrinol 154*, pp. 229-235.

Cano N., Barnoud D., Schneider S.M. et al. (2007). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte sous l'égide de la Société francophone de nutrition entérale et parentérale.* [3ème édition]. Springer

Cap P. (1857). *Études biographiques pour servir à l'histoire des sciences.* Université d'Oxford .

Carayon P. (2002). L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. Consulté le 8 mars 2019, sur file:///C:/Users/user/Downloads/thyroid_guidelines_francais.pdf

Caron A. (2016). Peut-on parler d'allergie? Consulté le 10 janvier 2019, sur L'Association des Allergologues et Immunologues du Québec: https://allerg.qc.ca/Information_allergique/5_6_iode.html

Caron P., Glinoer D., Lecomte P., Orgiazzi J., Wémeau J-L. (2006). Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et allaitement. *Annales d'endocrinologie Vol. 67 n°4*, pp. 281-286.

Caron P. Hoff M., Bazzi S., et al. (1997). Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the Southwest of France correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid 5*, pp. 749-54.

Chappuis P. (1991). *Les oligo-éléments en médecine et biologie.* Paris: Lavoisier.

Clévenot D., Robert S., Debaene O., Mimoz O. (2003, Novembre). Critical review of the litterature concerning the comparative use of two antiseptic solutions before intravascular or epidural catheterization . *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation Vol 22 n°9*, pp. 787-797.

CLIN Paris Nord (2000). Antiseptiques et désinfectants. Consulté le 28 octobre 2018, sur http://reaannecy.free.fr/Documents/prevention/guide_desinfectant.pdf

CNIEL. (2017). L'économie laitière en chiffres. Consulté le 17 avril 2019, sur Production laitière moderne: http://www.plm-magazine.com/A-telecharger/L-economie-laitiere-en-chiffres.-Edition-2017-15315

CNRS (2001) L'Iode-131 un isotope radioactif de l'iode qui se concentre dans la thyroïde non daté. Consulté le 12 avril 2019, sur http://www.laradioactivite.com/site/pages/RadioPDF/I131SAN.pdf

Coindet J.F. (1820). Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. *Annales de Chimie et de Physique 15*, pp. 49-59.

Coindet J.F. (1821). Nouvelles recherches sur les effets de l'iode, et sur les precautions a suivre dans le traitement de goitre par le nouveau remede. *Ann Chim Phys.*, pp. 252-256.

Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (2016). *Endocrinologie, Diabétologie et maladies métaboliques, Réussir les ECNi.* Elsevier.

Curtis-Stanford E. (1862). On the Economic Applications of Seaweed ». *Journal of the Society of Arts* , pp. 185-189.

Daunt N. (1998). Iodine allergy. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 518-19.

Davidovitch N., Reichman B., Kuint J., Lubin D., Meyerovitch J., Sela B,A., Dolfin Z., Sack J. (1997). Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr (131)*, pp. 434-9.

Davy H. (1814). , Some Experiments and Observations on a NewSubstance which becomes a Violet-coloured Gas byHeat. *Philos. Trans. R. Soc. London*.

De Baecque A. (2018). *Histoire des crétins des Alpes.* La librairie Vuilbert .

Defargue J. (2016). La povidone : découverte et utilisations. *Thèse pour le diplome d'état de docteur en pharmacie*. Poitiers. Consulté le 3 Avril 2019

Delange F. (1995). Correction of iodine deficiency: benefits and possible side effects. *Eur. J. Endocrinol.*, pp. 542-3.

Delange F. de Benoist B., Alnwick D. (1999). Risks of Iodine-Induced Hyperthyroidism following correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid 9*, pp. 545-556.

Delemer B. Eskes S., Wiersinga W. (2010). Iatrogénie : La thyroïde cible de certains médicaments. *12e Congrès européen d'endocrinologie (ECE).* Prague, République tchèque.

Demidchik E., Kazakov V.S., Asthakova L.N., Okeanov A.E., Demidchik Y.D. (1994). Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident : clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus. *Nagasaki Symposium on Chernobyl : Update and Future*, pp. 21-30.

Dennison J., Oxnard C., Obendorf P. (2012). *Etymology of the Word "Cretin" in Endemic Cretinism.* NYC: Springer .

Dewachter P. Tréchot P., Mouton-Faivre C. (2005). "Allergie à l'iode" : le point sur la question. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, volume 24*, pp. 40-52.

Dietrich J.W., Brisseau K., Boehm B.O. (2008). Resorption, Transport und Bioverfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen. *Endokrinologie Vol. 133 n°31/32*, pp. 1644-1648.

Dillenseger J.P., Moerschel E., Zorn C. (2016). *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie, 2ème édition.* Elsevier Masson SAS.

Dreiffus J. (2005). Genève, 1820-1836 : l'Affaire de l'iode. Consulté le 29 janvier 2019, sur Rev Med Suiise Vol 1: https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-36/1876

Duquenne E. (2011). Aide à la délivrance des produits de contraste iodés utilisés en scanographie (Rayon X). *Thèse de Pharmacie, Université de Lille*. Consulté le 29 avril 2019

Egloff M., Philippe J. (2016). Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Rev Med Suisse volume 12*, pp. 804-9.

Feldtman R.W., Andrassy R.J., Page C.P. (1979). Povidone iodine skin sensitivity observed with possibly altered immune status. *JAMA*, pp. 239-40.

Fernandez R. (1990). *A Simple Matter of Salt An Ethnography of Nutritional Deficiency in Spain.* UNIVERSITY OF CALIFORNIA PRESS.

Fisher D. (1999). *Endocrinology of fetal development.* Philadelphia: WB Saunders.

Fleurette J., Freney J., Reverdy M.E. (1995). *Antisepsie et désinfection.* Eska.

Fodéré F. (1799). *Traité du goitre et du crétinisme.* Paris : Bernard .

Fragu P. (1999, Mai). Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960) . *Annales d'endocrinologie Vol 60 n°1*, p. 10.

Frankopan P. (2017). *Les routes de la Soie : L'histoire du coeur du monde .* Nevicata .

Glinoer D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endoc Rev 18*, pp. 404-433.

Glinoer D. (2001). Pregnancy and iodine. *Thyroid*, pp. 471-81.

Gueorguiev S. (2010). PETITE HISTOIRE DE L'IODE ET DU GOITRE (EVOLUTION DE 1820 A 1922). *Thèse de docteur en médecine Université de limoges*. Consulté le 9 octobre 2018.

Guillemain J. (2017). Les médicaments radiopharmaceutiques : généralités, aspects réglementaires et techniques, Académie nationale de Pharmacie radiopharmaceutiques. Consulté le 1 février 2019, sur https://www.acadpharm.org/dos_public/GUILLEMAIN_Diaporama_Radiopharmaceutique_Acad_Pharm2.pdf

Guitard-Moret M., Bournaud C. (2009). Goitre simple. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, pp. 1-12.

Haddad F. (1968). Abulcasis. *Abbottempo Vol 3* , pp. 22-25.

Haddow J.E, Palomaki G.E., Allan W.C. et al. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med 341*, pp. 549-55.

Haeger K. (1988). *The illustrated history of surgery.* London: Harold Starke .

HAS. (2013). Réévaluation des produits de contraste iodés. Consulté le 6 février 2019, sur http://has-santé.fr: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/00_produits_iodes_reeval_synthese_avis3.pdf

Hatipoglu B.A., Schneider A.B. (1999). Selective endocytosis of thyroglobulin: a review of potential mechanisms for protecting newly synthesized molecules from premature degradation. *Biochimie (81)*, pp. 549-555.

Hertz S., Roberts A. (1942). Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest Vol 21 n°6*, p. 624.

Hetzel B. (2000). Iodine and Iodine-Deficiency Disorders. *The Cambridge World History of Food Vol. 1*, p. 797.

Hippocratis M. Lipsiae. (1825-1827). *Opera Omnia.* Carolus Gottlob Kunh.

IFN. (2011). Dossier scientifique, l'iode. Consulté le 28 septembre 2018, sur http://alimentation-santé.org: http://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/dossier-scient-13.pdf

INRS. (2006). Iode (FT 207) - Fiche toxicologique. Consulté le 18 décembre 2018, sur http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_207

INRS. (2009). Fiche radioprotection Iode-123. Consulté le 7 janvier 2019 sur http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-4304/ed4304.pdf

IRCM. (2014). Consigne pour le traitement par Irathérapie en chambre « protégée ». Consulté le 9 mai 2019, sur https://www.icm.unicancer.fr/sites/default/files/article/livret_ira.pdf

Kelly F.C., Snedden W.W. (1962). Fréquence et répartition géographique du goitre endémique . *Le goitre endémique. Monographie n°44, Genève, Organisation mondiale de la santé*, pp. 27-241.

Kirk-Othmer R. (1992). *Encyclopedia of chemical technology 4e ed. Vol. 6.* New York, John Wiley and sons .

Knudsen N., Bulo I., Laurberg P. (2002). Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch. Intern. Med.*, pp. 439-443.

Knudsen N., Laurberg P., Perrild H., et al. (2002). Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid 12*, pp. 879-888.

Knut H.M. Haeger. (1988). *The illustrastred history of surgery.* Roy Calne.

Kochi M.H., Kaloudis E.V., Ahmed W., Moore W.H. (2012, Mars-Avril). Effect of in utero exposure of iodinated intravenous contrast on neonatal thyroid function. *J Comput Assist Tomogr.*, pp. 165-9.

Kolher R. (1982). *From medical chemistry to biochemistry,.* Cambridge: Cambdrige university press.

Konno N., Makita H., Yuri K. et al. (1994, Février). Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab.*, pp. 393-7.

Laboureau-Soares S.B., Boux de Casson F., Rohmer V. (2007). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, pp. 1-11.

Laccourreye A., Werner A. (2007). Une histoire de la thyroïde et de ses éponymes . *Chir 144 n°3*.

Lancet. (2008). Iodine deficiency - way to go yet. Consulté le 16 janvier 2019, sur The Lancet: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608610090/fulltext

Lancet. (2008). Iodine-deficiency disorders. Consulté le 6 décembre 2018, sur The Lancet: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61005-3/fulltext

Landry Y. (2011). *Petite histoire des médicaments : De l'antiquité à nos jours .* Dunod .

Le Bras Q., Ritter L., Fasquel D., Lesueur M., Lucas S., Gouin S. (2014). "Etude de la consommation des algues alimentaires en France. Programme IDEALG Phase 1. Etude nationale.". *Les publications du Pôle halieutique AGROCAMPUS OUEST n°35*, p. 72.

Le Guenn B., Schlumberger M. (2017). Iode radioactif. *EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement*, pp. 1-12.

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B. et al. (2001). *La thyroide.* Expansion Scientifique Française, 2éme éd.

Leenhardt L., Aurengo A. (2001). *Échographie thyroïdienne - La thyroïde.* Paris: Elsevier.

Leger A. (2003). Techniques et résultats des explorations radio-isotopiques de la thyroïde. *EMC - Radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale*, pp. 1-10.

Lengemann F.W., Thompson J.C. (1963). Prophylactic and therapeutic measures for radioiodine contamination - a review . *Health Phys. 9*, pp. 1391-7.

Leoutsakos V. (2004). A short history of the thyroid gland. *Hormones 3*, pp. 268-71.

Leung M.A., Braverman E.L. (2014, Mars). Consequences of excess iodin. *Nat Rev Endocrinol.*, pp. 136-142.

Linder N., Davidovitch N., Reichman B., Kuint J., Lubin D., Meyerovitch J., Sela B.A., Dolfin Z., Sack J. (1997). Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr 131 (3)*, pp. 434-9.

Lopez Saez M.P., de Barrio M., Zubeldia J.M., Prieto A., Olalde S., Baeza M.L. (1998, 6 23). Acute IgEmediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol*, p. 26.

Luton D., Châtel P., Ceccaldi P-F., Davtian C., Poujade O., Amate P., Kather C. (2014). Thyroïde et grossesse. *EMC - Endocrinologie-Nutrition 11*, pp. 1-8.

Malin G., Küpper F.C., Carpenter L.J. et al. (2001). Trace gas production by seaweeds: defense, oxidative stress, signalling and atmospheric significance. *Journal of Phycology Vol. 37 n°2*, pp. 32-33.

Marketos S., Eftychiadis A., Koutras Z (1990). Thyroid diseases in Byzantine era. *DA. J. R. Soc Med 83*, pp. 111-3.

Martorell M. (2018). Guide pratique de l'Institut Wanxiang, 2018. Consulté le 25 octobre 2018, sur https://www.institut-wanxiang.com/infos-sante-mtc.php?edit=59

Mayet L. (1901). Nouvelles recherches sur la répartition géographique du goitre et du crétinisme. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris 2*, pp. 431-436.

Medrano-Macias J., Leija-Martinez P., Gonzalez-Morales S. et al. (2016). *Use of Iodine to Biofortify and Promote Growth and Stress Tolerance in Crops.* Front plant Sci .

Micheau F. (1985). *L'âge d'or de la médecine arabe. In : Les maladies ont une histoire.* Paris : L'Histoire-Seuil .

Michikawa T., Inoue M., Shimazu T., Sawada N., Iwasaki M., Sasazuki S., Yamaji T., Tsugane S., Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2012). Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev*, pp. 254-6.

Mollaret H. (1997). Les grands fléaux . *Histoire de la pensée médicale en Occident, de la Renaissance aux Lumières Vol 2* . Seuil

Narayana S.K., Woods D.R., Boos C.J. (2011). Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*.

Neulier C. (2010). Le point en 2010 sur l'utilisation des antiseptiques cutanés en pratique officinale. *Thèse de pharmacie Université de Nantes*. Consulté le 9 janvier 2019.

Niazi A.K., Kalra S., Irfan A., Islam A. (2011, Juillet 15). Thyroidology over the ages. *Indian J Endocrinol Metab 15*, pp. 121-126.

Nimmons G. (2013). Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan : Implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*.

O'Sullivan T., Lewis M., Diamond T. (2006). Amiodarone-induced thyrotoxicosis : Left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*, p. 154.

OECD. (2011). Iodine - Statistics and Information OECD. *USGS Minerals Information* . United Nations Economic Commission for Latin America and the Caribbean. Récupéré sur Information USGS Minerals.

O'Malley C. (1925). *Leonardo on the human body.* New York: Dover .

Orgiazzi J. (2003). Diagnostic génétique des maladies thyroïdiennes. *Annales d'Endocrinologie Vol 64 n°5*.

Pagel W. (1976). Paracelso y paracelsistas in : ENTRALGO Pedro Lain . *Historia Universal de la Medicina Vol 4* , p. 112.

Perrin M.L., Thomassin A., Gaillard-Lecanu E. et al. (2001). *Fiche radionucléide, iode 131.* Consulté le 29 septembre 2018, sur IRSN: https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/sante/I131SAN.pdf

Pop V.J., Brouwers E.P., Vader H.L., Vulsma T., van Baar A.L., de Vijlder J.J. (2003). Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol 59*, pp. 282-8.

Pramyothin P., Leung A.M., Pearce E.N. et al. (2011). Clinical problem-solving. A hidden solution. *N Engl J Med.*, pp. 2123-7.

Raeder J. (1933). *Oribasii collectionum medicarum reliquiae Vol 4 .* Leipzig: Teubner .

Rapport de la commission créée par S.M. le roi de Sardaigne pour étudier le crétinisme. (1848). Consulté le 5 décembre sur :

https://books.google.fr/books?id=cYYOAAAAQAAJ&printsec=frontcover&hl=fr#v=onepage&q&f=false

Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. (2012). Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*, pp. 153-9.

Rolleston H. (1936). *The endocrine glands with an historical review.* Oxford University Press.

Royaux I.E., Suzuki K., Mori A. et al. (2000). Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology 141*, pp. 839-845.

Saint-Lager J. (1867). Etudes sur les causes du crétinisme et du goître. Consulté le 7 décembre 2018, sur https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76849d/f500.image

Salter W. (1940). *The endocrine function of iodine.* Cambridge: Harvard University Press.

Sawin C. (1998). Theories of causation of Grave's disease: A historical perspective . *Endocrinol Metab Clin North Am 27*, pp. 63-72.

Scriba P.C., Beckers C., Bürgi H., Escobar Del Rey F., Gembicki M., Koutras A., Lamberg BA., Langer P., Lazarus J.H., Querido A., Thilly C., Vigneri R. (1985). Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet 1*, pp. 1289-1293.

SFMN. (2005). Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires. Consulté le 7 novembre 2018, sur https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/LeTraitementDesCancersDeLaThyroideParIode131_V1.0.pdf

Solacroup, Boyer, Le Marec, Schouman Claeys. (2001). Produits de contraste en radiologie, Bases physiques des rayons X - Cerf 2001. *Scanner à rayon X*. Récupéré sur Scanner à rayon X.

Soleimani M., Greeleu T., Petrovix S. et al. (2002). Pendrin an apical CL-/OH-/Hco3- exchanger in the kidney cortex. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, pp. 356-64.

Studer H., Derwahl M. (1995). Mechanisms of non neoplastic endocrine hyperplasia - a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr. Rev. 16*, pp. 411-426.

Swain P. (2005). Bernard Courtois (1777-1838), famed for discovering iodine and his life in Paris from 1798 . *Bull. Hist. Chem. Vol 30 n°2*, pp. 103-111.

The Merck Index 12e éd. (1996). 375.

Thériaque. (2019).

Tonacchera M., Pinchera A., Dimida A. et al. (2004). Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid 14*, pp. 1012-1019.

Toraude L-G. (1922). Bernard Courtois et la découverte de l'iode. *Revue d'Histoire de la Pharmacie 34*, pp. 48-49.

Tremblay E. (2010). « L'utilisation des produits de contraste en grossesse et allaitement ». Université de montréal.

UNSCEAR. (2000). *Sources, effects and risks of ionising radiation, United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation.* New York.

Verger P., Winter D. (1998). Radiation accidents. *Encyclopedia of occupational health and safety, 4th edition. Geneva : International Labour Office*, pp. 29-39.

Verhaeghe E. (2009). Etude des mécanismes d'accumulation de l'iode chez l'algue brune Laminaria digitata et chez les mammifères. *Thèse de doctorat en chimie, Paris XI*. Consulté le 2 mai 2019

Vesalius A. (1543). *Andreae Vesalii Bruxellensis De humani corporis fabrica libri septem.* Basileae: Ex officina Ioannis Oporini.

Vidal. (2019).

Vital-Duran D., Le Jeunne C. (2019). *Dorosz.* Maloine.

Vlaeminck-Guillem V. (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC - Endocrinolgie-Nutrition*, pp. 1-16.

Waran K.D., Munsick R.A. (1995). Anaphylaxis from povidone iodine. *Lancet*, p. 345.

Webb S. (2009). The contribution, history, impact and future of physics in medicine. *Acta oncologica n°48*, pp. 169-177.

Wémeau J.L, d'Herbomez M., Perimenis P., Vélayoudom F.L. (2005). Thyroïde et grossesse. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, pp. 1-11.

Wharton T. (1659). *Adenographia: sive glandularum totius corporis descriptio.* Amstelaedami: Sumptibus Joannis Ravesteinii.

Whitehead D. (1985). The distribution and transformations of iodine in the environment. *Environ Int 10* , pp. 321-339.

Wolff J. (1998). Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol rev (50)*.

Wolff J., Chaikoff I.L. (1948). Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *j. Biol. Chem.*, pp. 555-560.

Wolff J., Chaikoff I.L. (1948). The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of tyrosine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinology 43*, pp. 174-9.

Yeager C. (2017). Microbial Transformation of Iodine: From Radioisotopes to Iodine Deficiency. *Advances in Applied Microbiology Vol. 101*, pp. 83-136.

Zimmermann M. (2009). Iodine deficiency. *Endocr Rev*, pp. 376-408.

Zimmermann R. (2006). *La médecine nucléaire (La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie).* EDP Sciences.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

MULOT Jordan

Histoire de l'iode, d'hier à aujourd'hui.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 99 p.

RESUME : Bien qu'il soit seulement présent à l'état de trace dans le corps humain, l'iode est un élément chimique naturel essentiel au bon fonctionnement de notre organisme à tous les stades de la vie. Découvert en 1811 par un français, Bertrand Courtois, cet oligo-élément entre dans la composition des hormones thyroïdiennes qui participent au contrôle des grandes fonctions vitales. Chez l'homme comme chez l'animal, sa carence, comme son apport excessif, peuvent avoir des répercussions majeures - goitre, dysthyroïdies, amoindrissement des facultés cognitives -voire irréversibles, notamment pendant la grossesse et l'allaitement - nanisme, crétinisme et fausses couches. Si l'on retrouve des références à ces « goitreux monstrueux », et à leurs premiers traitements, datant d'avant J-C, c'est seulement plusieurs milliers d'années plus tard avec la naissance de la médecine moderne qu'apparaissent les premiers programmes universels de prévention par l'iode. Même si ces programmes ont largement contribué à faire reculer une carence iodée devenue un véritable problème de santé publique, plus de 2 milliards d'individus dans la population mondiale sont à l'heure actuelle encore concernés A mesure que la connaissance sur l'iode évoluait, parfois controversées, ses applications en médecine moderne se sont petit à petit multipliées. L'élément, par ses propriétés remarquables, trouve aujourd'hui sa place dans de nombreux domaines médicaux et industriels qu'il parait essentiel de maîtriser pour palier d'éventuels mésusages.

MOTS CLES : iode - goitre - dysthyroïdie - prévention - allergie

---

JURY

Président : Mme Skiba Malika, Maitre de Conférences

Membres : Mr Bounoure Frédéric, Maître de Conférences

Mme Le Quellec Fanny, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 23 mai 2019