

SOMMAIRE

Avant-propos (J.P. Laplace)

Préface (F. Delange)

I - La carence en iode dans le monde (P. Valeix)	p. 1
II - L'iodo dans l'alimentation (P. Valeix)	p. 11
III - Conséquences pathologiques des carences en iode (P. Moulin, S. Marsot)	p. 47
IV - Le statut iodé en France (P. Caron)	p. 61
V - Le statut en iode et la pathologie nodulaire dans la population adulte française : résultats de l'étude SU.VI.MAX (P. Valeix)	p. 69
VI - Iode et risque nucléaire (P. Verger)	p. 85
Annexe : Avis de l'AFSSA relatif à la modification de l'arrêté du 28 mai 1997 portant sur le sel alimentaire et aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour sa supplémentation	p. 99

LISTE DES AUTEURS

Sous la coordination de :

Pierre VALEIX CNRS, U 557 UMR INSERM/INRA/CNAM
5 Rue du Vertbois
75003 PARIS
s_valeix@vnam.cnam.fr

et

Ambroise MARTIN AFSSA
27-31 Avenue du Général Leclerc
B.P. 19
94701 MAISONS-ALFORT CEDEX
a.martin@afssa.fr

Philippe CARON Service d'Endocrinologie
CHU Rangueil
TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 09
caron.p@chu-toulouse.fr

François DELANGE ICCIDD
153 Avenue de la Fauconnerie
B-1170 BRUXELLES (Belgique)
fdelange@ulb.ac.be

Sylvie MARSOT Service d'Endocrinologie
et des Maladies de la Nutrition
Hôpital de l'Antiquaille
1 Rue de l'Antiquaille
69031 LYON CEDEX 05
sylvie.marsot@chu-lyon.fr

Philippe MOULIN Service d'Endocrinologie
et des Maladies de la Nutrition
Hôpital de l'Antiquaille
1 Rue de l'Antiquaille
69031 LYON CEDEX 05
philippe.moulin@chu-lyon.fr

Pierre VALEIX CNRS, U 557 UMR INSERM/INRA/CNAM
5 Rue du Vertbois
75003 PARIS
s_valeix@vnam.cnam.fr

Pierre VERGER ORS PACA
23 Rue Stanislas Torrents
13006 MARSEILLE
verger@marseille.inserm.fr

AVANT-PROPOS

Du "Crétin des Alpes" à l'enrichissement en Iode

Il fut une époque, pas si lointaine, un demi-siècle peut-être, où l'on raillait encore dans les cours d'école de notre pays ceux que l'on qualifiait peu charitablement de "crétins des Alpes". Les populations de l'arc alpin partageaient pourtant avec d'autres régions du monde telles que les Andes, le Caucase ou l'Himalaya, et avec d'autres provinces de France telles que celles du Massif central ou des Pyrénées, le triste privilège de souffrir des conséquences les plus fâcheuses de la carence en Iode. Mais ce sont aussi les populations des cantons suisses, au cœur de la chaîne des Alpes, qui ont les premières bénéficié dès 1922 d'une politique de prévention par le sel iodé enrichi en iode.

Alors que la carence en iode reste un fléau mondial, que les pays du sud de l'Europe restent particulièrement exposés à une déficience légère à modérée, et que parmi ceux-ci la France reste un pays exposé dont les programmes de lutte doivent être constamment adaptés aux modifications des usages alimentaires, **l'Institut Français pour la Nutrition** est particulièrement heureux de pouvoir apporter à ses lecteurs un nouveau **Dossier scientifique** entièrement consacré à **l'Iode**.

Fidèle à la tradition de ses Dossiers scientifiques, l'Institut Français pour la Nutrition a choisi les meilleurs auteurs pour traiter des différentes questions qui se posent autour de l'Iode : carence et conséquences pathologiques, sources alimentaires et supplémentation, statut iodé de la population, et même risque lié aux isotopes produits par l'industrie nucléaire ou utilisés en médecine nucléaire.

Je tiens donc à remercier très sincèrement ces auteurs qui ont offert leur temps et leur peine pour donner à tous nos lecteurs des chapitres très riches d'informations sans inutiles longueurs, agréables et même parfois passionnants à lire. Nul doute que ce nouveau Dossier scientifique trouvera auprès des enseignants, des nutritionnistes dans toute leur diversité, des scientifiques de toutes origines, des industriels et des administrations, voire même d'un public profane, un succès mérité, sur un sujet sensible et d'actualité, alors que diverses instances procèdent à une réévaluation de la politique de prévention de la carence en Iode.

Jean-Paul Laplace
Président de l'Institut Français pour la Nutrition

PREFACE

La carence iodée, responsable du développement de goitre comme manifestation clinique la plus visible mais responsable de retard mental comme conséquence la plus importante sur le plan de la santé publique, fait partie de l'histoire du continent européen. Tous les pays d'Europe, y compris les pays Scandinaves à l'exception de l'Islande, ont en effet été confrontés à des degrés divers à ce fléau médical et socio-économique. Le crétinisme endémique, la conséquence la plus sévère de la déficience iodée, a été décrite de manière extensive dans des régions montagneuses et isolées d'Autriche, de Bulgarie, de Croatie, de France, d'Italie et de Suisse. Le terme "crétin des Alpes" fait partie du langage courant. Et pourtant, de manière très surprenante, le spectre des Troubles Dus à la Carence Iodée (TDCI) a suscité relativement peu d'intérêt en Europe jusque récemment, et tout particulièrement dans les pays de l'Union Européenne.

En 1922, la Suisse a été le premier pays européen à introduire un programme d'iodation du sel dans le but d'éliminer la carence iodée. La commission suisse du goitre a recommandé aux 25 cantons suisses d'utiliser du sel iodé à hauteur initialement de 3,75 mg d'iode par kg, tout en maintenant du sel non iodé à la disposition du public. Le système décentralisé du gouvernement suisse a eu pour conséquence que la progression de l'iodation du sel, établie sur une base volontaire, a été relativement lente au point que le dernier canton (Aargau) a autorisé l'iodation du sel seulement en 1952. Mais actuellement, plus de 90 % du sel de table est iodé ainsi que 60 % du sel utilisé dans l'industrie alimentaire (1). L'expérience suisse est le modèle pilote d'un succès dans l'élimination de la déficience iodée.

C'est probablement en raison de l'impact de ce succès en Europe et dans le monde et également en raison du fait que d'autres pays européens ont promulgué des législations concernant le sel iodé que le problème de la carence en iode en Europe a été curieusement ignoré durant plusieurs décennies. A la suite de la prise de conscience par les Nations Unies et particulièrement par l'OMS du caractère mondial de la déficience iodée, notamment sur la base de l'information fournie par l'International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD), de vastes programmes d'évaluation et de contrôle de cette déficience ont vu le jour dans le monde entier dès le début des années 90. Il a été reconnu que l'iodation du sel était la stratégie recommandée en raison du fait que le sel est l'une des rares denrées alimentaires qui est universellement consommée, que cette consommation est relativement stable toute l'année dans une région donnée, que la production de sel est habituellement relativement bien centralisée, que la technique d'iodation du sel est disponible à un prix raisonnable, que l'addition d'iode au sel n'a pas d'influence sur la couleur, l'odeur et le goût du sel et enfin que la qualité du sel iodé peut être contrôlée depuis la production jusqu'à la consommation par les ménages. D'énormes efforts ont été consentis par les gouvernements de la majorité des 130 pays concernés par la carence iodée, avec le soutien des organisations des Nations Unies, d'Organisations Non Gouvernementales telles que l'ICCIDD et de l'industrie du sel en vue d'assurer la promotion du sel iodé. De manière très logique, les efforts maximaux ont été développés dans les régions du monde les plus atteintes, à savoir les pays andins, les pays de la chaîne himalayenne et les pays occupant les

régions centrales des grands continents ayant peu ou pas d'accès aux produits marins, comme l'Afrique Centrale et Occidentale et la Chine par exemple. Le résultat de ces efforts est spectaculaire puisqu'en l'espace de 9 ans, le taux d'accès au sel iodé au niveau des ménages dans les 130 pays atteints de déficience iodée est passé de moins de 10 % en 1990 à 68 % en 1999 avec disparition progressive de cette carence dans de nombreux pays, par exemple en Chine (2).

L'Europe est cependant restée longtemps en dehors de ce grand mouvement alors que, ainsi que rappelé par les auteurs du présent dossier, la notion de carence iodée en Europe avait été déjà indiquée par un rapport de la European Thyroid Association en 1985 et fermement établie ensuite par des rapports concernant l'Europe Occidentale et Centrale en 1993 (3) et l'Europe Centrale, l'ex-URSS et les pays baltes en 1997 (4). Deux rapports récents ont proposé une mise à jour extensive sur le sujet (5, 6). On ne peut pas dire que la situation en Europe ne s'est pas améliorée au cours de la dernière décennie puisque le nombre de pays européens ayant atteint une nutrition iodée adéquate est passé de 5 en 1993 (3) à 14 en 2002 (5). Pourtant, et très curieusement, les progrès ont été extrêmement faibles dans de grands et puissants pays comme l'Italie, l'Espagne et la France.

C'est pourquoi le Dossier Scientifique de l'Institut Français pour la Nutrition concernant l'Iode est particulièrement bienvenu. Cet excellent et exhaustif rapport décrit en détails la nutrition iodée dans le monde et en France, identifie clairement une carence iodée légère en France et en décrit les conséquences physiopathologiques, y compris un risque accru d'irradiation thyroïdienne en cas d'accident nucléaire.

L'on peut dès lors se demander pourquoi cette problématique a suscité aussi peu d'intérêt et donc d'action de la part des autorités nationales dans un certain nombre de pays européens, dont la France et la Belgique. La première raison est certainement un manque d'information du grand public, des professionnels de la santé, y compris du corps médical, et par conséquent des autorités de tutelle. Ce manque d'information s'accompagne et entretient une sorte de "mauvaise réputation" de l'iode en raison des problèmes médicaux potentiels liés à un large excès d'iode, ravivée par une récente "épidémie" d'hyperthyroïdie en Afrique Centrale suite à l'introduction dans des populations africaines jusque-là sévèrement carencées en iode d'un sel iodé mal contrôlé contenant des quantités considérables d'iode (7). Une raison supplémentaire est la faible visibilité des effets de la carence iodée : la notion d'hypothyroïdisme et de goitre gravidiques, d'hyperTSHémie et d'hypothyroïdie transitoire néonatales ainsi que le risque d'hyperthyroïdie sur nodule autonome chez l'adulte âgé sont peu de choses dans la perception de masse par rapport aux ravages visibles de l'infection HIV et du cancer par exemple. Et pourtant, il a été très récemment montré chez le rat qu'une hypothyroïdisme en début de grossesse chez la mère entraîne des dommages irréversibles dans l'architectonique du cerveau du jeune rat, substrat du retard mental ultérieur (8). De même, c'est la notion d'hyperthyroïdie sur nodules thyroïdiens dus à la carence en iode qui a décidé le Danemark à initier un programme de supplémentation iodée alors que ce pays a été le seul pays européen à avoir interdit l'usage de sel iodé jusqu'en 1998.

La solution à la carence iodée en Europe Occidentale est donc l'implantation d'un programme bien contrôlé d'iodation universelle du sel, c'est-à-dire d'iodation du sel destiné à l'alimentation

humaine et animale ainsi qu'à l'industrie alimentaire. Des actions ponctuelles de supplémentation iodée dans des groupes à risque tels que les femmes enceintes et allaitantes et les jeunes enfants restent néanmoins concevables dans certaines circonstances.

On a beaucoup proclamé que l'Europe était le "mauvais élève" dans le monde puisque le pourcentage d'accès au sel iodé dans les ménages était seulement de 27 % en Europe en 1999 alors qu'il était en moyenne de 68% dans le monde et par exemple de 90 % en Amérique Latine (9). Mais il faut savoir que ce taux d'accès concerne exclusivement le sel iodé de table et que, contrairement à des régions du monde moins industrialisées, le sel de table ne représente en Europe qu'une très faible fraction de l'apport de sel et, par conséquent, de l'apport potentiel en iode. De plus la consommation de sel de table devrait aller en décroissant, en partie en raison d'une campagne très logique et devant être soutenue de prévention notamment de maladies cardio-vasculaires. Ainsi, en France, la fraction de l'ingestat sodé journalier représenté par le sel de cuisine et de table a diminué de 55 % en 1950 à 15 % en 2000 alors que, au contraire, durant la même période, la fraction de sel ingéré par jour provenant des industries alimentaires est passée de 25 % à 65 % (10). C'est donc vers l'utilisation de sel iodé dans l'industrie alimentaire que doivent se tourner les efforts principaux en Europe occidentale. Cette orientation implique la participation active de l'industrie à l'élimination d'un problème de santé publique. Le problème doit être envisagé en collaboration étroite entre les professionnels de la santé et de la communication, les industriels, les associations de consommateurs et les responsables politiques. La carence iodée est un problème médical dont la solution est dans des mains non médicales. Ces différents mondes doivent apprendre à se connaître, à s'apprécier, à se faire confiance et à travailler ensemble. Il est bien clair néanmoins que le contrôle de l'efficacité des programmes doit rester une prérogative médicale absolue et essentielle.

Les deux étapes suivantes sont des décisions concernant le taux d'iodation du sel et la forme sous laquelle l'iode peut être ajouté au sel. Le taux d'iodation doit être défini dans chaque pays en fonction du degré de carence iodée, de la consommation de sel et de la qualité du sel iodé. La recommandation de 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 au sein d'une population d'adultes ou d'enfants en âge scolaire située entre 100 et 200 $\mu\text{g/l}$ (11). L'iodate a l'avantage sur l'iodure de sa plus grande stabilité, en particulier dans des climats humides. Les réserves émises à son sujet quant à d'éventuels effets secondaires sont actuellement basées sur des analogies et n'ont jamais été documentées malgré un usage intensif depuis plus d'un demi-siècle si bien que l'OMS, l'UNICEF et l'ICCIDD, tout en investiguant le point en toute sérénité scientifique, continuent actuellement d'autoriser et de recommander l'usage de l'iodate (12).

En conclusion, le présent document, d'une excellente qualité scientifique, constitue une étape très importante dans l'approche d'un sérieux problème de santé publique dans les pays occidentaux qui a été largement sous-évalué dans beaucoup de ces pays, notamment en raison de sa faible visibilité dans la vie quotidienne.

Il convient d'exprimer son appréciation et son admiration à la fois à l'Institut Français pour la Nutrition et aux auteurs de ce dossier pour l'avoir brillamment conçu et mené à terme.

REFERENCES

1. Delange F., Bürgi H., Chen Z.P. and Dunn J.T. - World status of monitoring of iodine deficiency disorders control programs ? *Thyroid*, 2002, 12 : 915-924.
2. Delange F., de Benoist B., Pretell E. and Dunn J. - Iodine deficiency in the world : where do we stand at the turn of the century ? *Thyroid*, 2001, 11 : 437-447.
3. Delange F., Dunn J.T. and Glinoyer D. - *Iodine Deficiency in Europe. A continuing concern*. New York : Plenum Press publ. 1993, 1-491 pp.
4. Delange F., Robertson A., McLoughney E. and Gerasimov G. - *Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States*. Geneva : WHO publ. WHO/Euro/NUT/98.1. 1998, 1-168 pp.
5. Delange F. - Iodine deficiency in Europe anno 2002. *Thyroid International*, 2002, 5 : 1-19.
6. Vitti P., Delange F., Pinchera A., Zimmermann M. and Dunn J.T. - Europe is iodine deficient. *Lancet*, 2003, 361 : 1226.
7. Delange F., de Benoist B. and Alnwick D. - Risks of Iodine-Induced Hyperthyroidism following correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 1999, 9 : 545-556.
8. Lavado-Autric R., Auso E., Garcia-Velasco J.V., del Carmen Arufe M., Escobar del Rey F., Berbel P. and Morreale de Escobar G. - Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111 : 1073-1082.
9. WHO, UNICEF, ICCIDD - *Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD)*. Geneva : WHO publ. WHO/NHD/99.4. 1999, 1-33 pp.
10. Moinier B. - Iode et sel : origine, conservation, législation. 10^{ème} Symposium du Club Thyroïde, 2002, Paris.
11. WHO, UNICEF, ICCIDD - Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. WHO publ.. WHO/NUT/96.13. Geneva, 1996, 1-9.
12. WHO, UNICEF, ICCIDD - *Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination*. Geneva : WHO publ. WHO/NHD/01.1. 2001, 1-107 pp.

Professeur François Delange
Directeur Exécutif et Coordinateur pour l'Europe Honoraire de l'ICCIDD
Département de Pédiatrie, Université Libre de Bruxelles

I - LA CARENCE EN IODE DANS LE MONDE

Pierre Valeix

À l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'UNICEF et du ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) les états avaient souscrit à un programme d'élimination de la carence en iode dans le monde à l'horizon 2000, en tant que problème de santé publique majeur. Formellement adopté lors du Sommet mondial pour les enfants (New York, 1990), de l'Assemblée mondiale de la santé (Genève, 1991), et de la Conférence internationale sur la Nutrition (Rome, 1992), cet objectif ambitieux n'a pas été pleinement atteint. Cependant des progrès substantiels ont été réalisés durant la décennie 1990-2000, avec la mise en place dans de nombreux pays, de structures de coordination intersectorielle chargées de la lutte contre la carence en iode. En 1999, 81 % des pays concernés étaient dotés d'une structure de coordination, 78 % d'un plan national de lutte, et près de 85 % d'une législation sur le sel iodé. Ces structures et mécanismes institutionnels ont pour mission première d'élaborer et de mettre en œuvre des plans d'action, de mener des programmes de sensibilisation et d'éducation des consommateurs en vue d'assurer la promotion du sel iodé, et d'établir en partenariat avec les industriels, le contrôle de la qualité du sel produit et enrichi en iode. En vue d'une élimination durable de la déficience en iode, des critères de surveillance, biologiques, cliniques et économiques ont été définis afin de permettre un contrôle régulier et sensible des progrès réalisés dans la lutte contre les Troubles Dus à la Carence en Iode (TDCI).

1 - UN FLEAU MONDIAL

La dernière consultation technique WHO/ICCIDD/UNICEF sur la carence en iode dans le monde dresse un bilan des 191 pays recensés : dans 20 pays, la carence en iode est absente ou totalement éliminée, dans 130, elle reste un problème de santé publique important à un niveau national ou régional, enfin dans 41 pays, des raisons politiques ou économiques n'ont pas permis une évaluation objective de sa prévalence (1).

Sont considérés comme à risque de TDCI, 2 226 millions de personnes, soit 38,0 % de la population mondiale, qui vivent dans un environnement où la prévalence de goitre dans la population d'enfants en âge d'être scolarisés est supérieure à 5 %. La prévalence de goitre dans la population mondiale est estimée à 12,6 % (741 millions de personnes). Elle est inférieure à 5 % sur le continent américain, à 10 % dans la région Pacifique oriental, et culmine à 32,1 % dans les pays du Moyen-

Orient (Tableau 1). Cette dernière région, la moins densément peuplée (7,5 % de la population mondiale), totalise 20,5 % des goitres observés dans le monde. On admet que 45 à 50 millions de personnes présentent à un degré divers, une déficience mentale en relation avec la carence en iode, dont plus de 10 millions, tous les stigmates d'un crétinisme sévère.

Les comparaisons avec le bilan antérieur publié en 1990 par les mêmes institutions, montrent que la situation s'est largement améliorée dans les régions Asie du Sud-est, Pacifique oriental et Amérique, et dégradée en Afrique et dans les pays de la Méditerranée orientale (2). La prise en compte parmi les pays de la région Europe, de nouveaux pays issus de l'ex-URSS (Europe centrale), explique l'augmentation dans cette région, entre 1990 et 1999, du nombre de sujets exposés et de la prévalence de goitre.

Régions OMS	Population mondiale		Population à risque de TDCI				Population atteinte de goitre			
	1990	1999	1990		1999		1990		1999	
	millions	millions	n	%	n	%	n	%	n	%
Asie du Sud-est	1 355	1 477	486	35,9	599	40,6	176	13,0	172	11,6
Pacifique oriental	1 553	1 639	423	27,2	513	31,3	141	9,1	124	7,6
Afrique	550	612	181	32,9	295	48,2	86	15,6	124	20,3
Moyen-Orient	406	473	173	42,6	348	73,6	93	22,9	152	32,1
Amérique	727	788	168	23,1	196	24,9	63	8,7	39	4,9
Europe	847	869	141	16,6	275	31,6	97	11,4	130	15,0
Total	5 438	5 858	1 572	28,9	2 226	38,0	655	12,0	741	12,6

Tableau 1 : Répartition régionale des populations (en millions) à risque de TDCI (%), ou affectées par le goitre (%) en 1990 et en 1999 (1, 2)

Sous la pression de l'OMS, recommandant l'iodation universelle du sel comme stratégie de prévention et de contrôle de la carence en iode, de nombreux pays ont fait le choix depuis 1990 d'enrichir en iode tout le sel destiné à la consommation humaine et animale (3). En moins d'une décennie, 85 % des pays affectés par la carence en iode ont introduit une législation sur l'enrichissement du sel, et 68 % des ménages en 1999 avaient accès au sel iodé. Parmi les 22 pays, dont 10 dans la région Amérique, et 5 en Afrique, où le sel iodé est accessible à plus de 90 % des ménages, une large majorité affiche des médianes des concentrations en iode urinaire supérieures à 10 µg/100ml. Le taux d'enrichissement recommandé est compris entre 20 et 40 mg d'iode par kg de sel, pour tenir compte de la faible diversité alimentaire et de l'absence de sources annexes d'iode. Ces nouveaux programmes d'iodation universelle utilisent comme substance d'apport nutritionnel, l'iodate de potassium (KIO₃), plus stable et moins sensible à l'humidité du fait de sa très faible solubilité, que l'iodure de potassium (KI). La surveillance de la qualité du sel enrichi, produit localement ou importé, est indispensable, et ses techniques, titrimétriques ou colorimétriques ne requièrent pas d'équipements très onéreux. Une mauvaise maîtrise de la technique d'enrichissement et l'absence de contrôles de routine expliquent que des hyperthyroïdies consécutives à des surcharges en iode aient été observées

dans certains pays, lors de l'introduction d'un programme d'iodation universelle, du fait d'apports excessifs en iode (4, 5).

La cartographie des aires d'extension de la carence en iode dans les pays en voie de développement indique que toutes les régions montagneuses sont des foyers de goitre endémique (Alpes, Caucase) souvent associés à un crétinisme sévère (Himalaya, Andes, Atlas). L'appauvrissement des sols en iode dans ces régions est attribué à l'extension de la couverture glaciaire quaternaire (6). Les autres aires endémiques se répartissent selon des contraintes géographiques (éloignement des côtes, faible pluviométrie) ou géochimiques (origines des sols). Les foyers les plus importants de goitre endémique sont constitués par la Chine continentale, le sous-continent indien (Inde, Pakistan) et l'arc indonésien. Tous les pays andins sont soumis à un risque de carence en iode, autrefois très sévère en Equateur, Pérou et Bolivie, aujourd'hui en passe d'être éliminé du fait d'une forte pénétration du sel iodé. Le continent africain présente de nombreux foyers, en particulier en Afrique orientale, de l'Ethiopie au Malawi, et en Afrique centrale (Figure 1). Dans ces deux dernières régions, la déficience en iode est majorée par la présence dans les aliments de base (manioc, sorgho) de facteurs antithyroïdiens (thiocyanate, flavonoïdes). L'absence d'enquêtes de prévalence récentes dans de nombreux pays africains rend toutefois ces estimations très aléatoires.

Figure 1 : Principales régions géographiques affectées par les TDCI dans les pays en voie de développement (7)

2 - LA DEFICIENCE EN IODE EN EUROPE

Dans la première monographie sur le goitre endémique publiée par l'OMS en 1962 (8), l'Europe occidentale dans son ensemble, à l'exception de l'Islande, était affectée, souvent de façon dramatique par la déficience en iode. Cette publication illustrée de cartes du goitre endémique, soulignait les contours historiques de son extension sur le continent européen jusqu'au milieu du XXe siècle (9). En Angleterre, les enquêtes du Medical Research Council (1958) décrivaient une fréquence de goitre de 40,4 % chez les filles et de 14,8 % chez les garçons. En Suède et en Norvège, la fréquence de goitre était comprise entre 15 et 30 %, et des cas de crétinisme décrits dans certains districts. En Allemagne et en France, le goitre était endémique, 80 % des écoliers du sud de la Bavière présentaient un goitre, de même que respectivement, 32,1 % et 45 % des garçons, et 37,9 % et 55 % des filles, des écoles des départements du Lot et de la Corrèze (10). Enfin dans de nombreux pays, des "épidémies" de goitres étaient décrites associées aux restrictions alimentaires consécutives aux deux conflits mondiaux.

La synthèse publiée en 1985 à l'initiative de l'European Thyroid Association (ETA) montre que la fréquence et surtout la sévérité du goitre endémique commencent à s'abaisser avec l'adoption par de nombreux pays de la prophylaxie par le sel iodé (11). Le statut biologique en iode des populations montre cependant une nette détérioration du nord vers le sud de l'Europe : les médianes des concentrations en iode urinaire dans les pays du nord (Islande, Scandinavie, Grande-Bretagne) sont comprises entre 20 et 50 $\mu\text{g}/100$ ml, alors qu'elles sont souvent inférieures à 5 $\mu\text{g}/100$ ml dans la majeure partie des pays du sud de l'Europe. Au niveau d'une population, la couverture des besoins en iode est considérée comme satisfaisante lorsque la médiane des concentrations en iode urinaire est supérieure ou égale à 10 $\mu\text{g}/100$ ml. De façon très attendue, la prévalence de goitre varie de façon inverse du statut en iode. Le goitre est pratiquement absent des pays scandinaves et augmente en direction du sud de l'Europe. En Espagne, Italie, Grèce, Turquie, la prévalence de goitre peut selon les régions être comprise entre 30 et 50 %, avec des suspicions d'atteintes neurologiques dans les zones les plus affectées (Sicile, Espagne). En l'absence de données épidémiologiques récentes et représentatives, les rapporteurs de l'ETA n'avaient pu inclure la France dans leurs conclusions. Néanmoins, sur la base de données biologiques ou cliniques issues d'échantillons non représentatifs, la France était considérée comme présentant, du moins au niveau régional, des problèmes de goitre endémique.

Les mises à jour publiées en 1989 (12) et en 1993 (13) ne montrent que peu de changements par rapport à la situation de 1985. Cependant, conséquence de l'accident de Tchernobyl (26 avril 1986), des structures d'évaluation et de surveillance du statut iodé des populations se mettent en place dans de nombreux pays. Le dernier bilan épidémiologique décrivant la situation des pays d'Europe occidentale et centrale a été présenté en marge du dernier congrès de l'ETA (Göteborg, 2002) (14). Les rapporteurs de l'étude, à partir des concentrations en iode urinaire mesurées dans des échantillons représentatifs ou des groupes à risque dans chacun des états, ont classé les pays européens en quatre groupes (15) :

- 15 pays ont une maîtrise efficace de la déficience en iode : *Autriche, Bosnie, Bulgarie, Chypre, Croatie, Finlande, Grande-Bretagne, Macédoine, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Suisse, Yougoslavie (Serbie),*

- 4 pays ont une maîtrise efficace de la déficience en iode, mais non documentée récemment : *Islande, Luxembourg, Norvège, Suède,*

- 13 pays sont exposés à une déficience en iode (programmes de lutte contre la déficience en iode inadaptés) : *Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Roumanie, Slovénie, Turquie, Yougoslavie (Monténégro),*

- 1 pays est soumis à une déficience en iode, mais non documentée : *Albanie.*

Statut en iode 2002	Pays	Statut en iode 1985			
		Adéquat	Déficience en passe d'être éliminée	Déficience	Pas de données
ADEQUAT	Autriche			+	
	Bulgarie		+		
	Finlande	+			
	Grande-Bretagne	+			
	Pays-Bas		+		
	Pologne			+	
	Portugal			+	
	Rép. Tchèque		+		
	Slovaquie		+		
	Suisse		+		
	Yougoslavie				+
Probablement adéquat	Islande	+			
	Norvège	+			
	Suède	+			
Déficience	Allemagne			+	
	Belgique		+		
	Danemark	+			
	Espagne			+	
	France			+	
	Grèce			+	
	Hongrie			+	
	Irlande	+			
Pas de données	Italie			+	
	Turquie			+	
	Albanie				+

Tableau 2 : Evolution de l'exposition à la déficience en iode en Europe occidentale (1985-2002)

Sur les 581 millions d'habitants des 32 pays d'Europe occidentale et centrale, 64 % vivent dans un pays encore exposé à un risque de déficience en iode. L'accès à un sel enrichi en iode est autorisé dans tous les pays avec des taux d'enrichissement très variables, de 8-13 mg/kg au Danemark à 40-70 mg/kg en Turquie. L'enrichissement est volontaire et limité au sel à usage domestique dans la plupart des pays, et obligatoire dans 10 pays, principalement d'Europe centrale. L'utilisation du sel iodé par les

industries agroalimentaires reste exceptionnelle. Seuls 27 % des ménages européens ont accès au sel iodé. L'Europe se distingue donc des autres continents par un très faible taux de pénétration du sel iodé.

Dans tous les pays d'Europe occidentale, le lait et les produits laitiers transformés constituent la première source alimentaire d'iode du fait de la généralisation des compléments minéraux dans l'élevage, et de l'utilisation de médicaments riches en iode ou de désinfectants iodés. Dans ces pays, le sel iodé ne contribue que de façon très marginale à la couverture des besoins en iode. La comparaison des données épidémiologiques entre 1985 et 2002 montre que les pays d'Europe occidentale ont peu progressé dans l'élimination de la déficience en iode (Tableau 2). Les pays du sud de l'Europe, Portugal et Serbie exceptés, restent exposés à une déficience légère à modérée en iode (11, 15). Dans ces derniers pays, l'accès des ménages au sel iodé est très faible : Turquie (64 %), France (55 %), Grèce (18 %), Espagne (16 %) et Italie (3 %).

3 - LES CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN IODE

La conséquence fondamentale de la déficience chronique en iode est d'interférer avec la production des hormones thyroïdiennes. La réduction de la sécrétion hormonale entraîne une libération accrue d'hormone thyroïdienne (thyroid-stimulating hormone, TSH) à l'origine d'une augmentation du volume thyroïdien, se traduisant morphologiquement dans les populations où les apports en iode sont très largement inférieurs aux besoins, par une hyperplasie généralisée et plus ou moins visible de la thyroïde, définissant le goitre endémique.

Le goitre ne constitue cependant que la manifestation la plus souvent tardive d'une exposition à la déficience en iode. Les études expérimentales sur les conséquences de la carence en iode chez l'animal, et le suivi des populations humaines après correction de la déficience en iode, ont permis de mieux connaître les effets biologiques précoces d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur la croissance et le développement, en particulier sur les différentes phases, fœtale, néonatale et infantile du développement neurologique, qui font de la déficience en iode la première cause d'arriération mentale dans la population infantile mondiale.

La mise en évidence de ces anomalies du développement physique, intellectuel et psychique chez le nouveau-né, le jeune enfant et l'adolescent, a conduit Basil S. Hetzel à proposer en 1983 de regrouper ces anomalies, en fonction du stade de développement où elles apparaissent, sous le terme de "Iodine Deficiency Disorders" (IDD) ou "Troubles Dus à la Carence en Iode" (TDCI) (Tableau 3) (16).

	Avortements
	Mortalité intra-utérine
	Crétinisme endémique neurologique
	- déficience mentale sévère
	- surdi-mutité
	- troubles spastiques
Fœtus	Crétinisme endémique myxœdémateux
	- arriération mentale ± sévère
	- retard staturo-pondéral
	Retard de développement cérébral
	Mortalité néonatale
NOUVEAU-NE	Faible poids de naissance
	Goitre néonatal
	Hypothyroïdie néonatale transitoire
	Mortalité infantile
Enfant - Adolescent	Goitre simple
	Hypothyroïdie
	Retard de développement physique et mental
	Goitre simple et complications ultérieures
	Altérations de la reproduction
ADULTE	Anomalies de la fonction thyroïdienne (grossesse)
	Altérations mentales et psychiques
	Hyperthyroïdie iatrogène (induite par l'iode)

Tableau 3 : Les troubles dus à la carence en iode (TDCI), (adapté de Hetzel, 16)

4 - COUT SOCIAL ET ECONOMIQUE

Dans les pays en voie de développement, la carence en iode représente un frein considérable au développement économique, du fait de l'importance des atteintes neurologiques irréversibles qui constituent des facteurs d'exclusion sociale et économique. Dans les régions les plus carencées en iode (Népal, Nouvelle-Guinée, Zaïre), la fréquence des atteintes neurologiques sévères peut dépasser 5 % de la population active (17). On observe également dans ces mêmes populations, que de nombreux individus biologiquement et cliniquement euthyroïdiens présentent un retard mental et des déficits psychomoteurs attribués à une hypothyroïdie transitoire survenue durant la phase critique du développement neurologique. La correction de la déficience en iode chez le jeune enfant scolarisé améliore de façon significative les capacités cognitives évaluées sur un ensemble de tests et/ou sur les performances académiques, alors qu'elle n'a pas d'effet significatif sur les performances psychomotrices. Une méta-analyse récente, portant sur la relation entre déficience en iode et développement psychomoteur et intellectuel, conclut à une amélioration attendue de 10 à 15 % des performances cognitives au niveau de la population générale après correction de la déficience en iode (18).

Dans les pays industrialisés, la persistance d'apports modérément déficitaires en iode s'accompagne d'une fréquence élevée d'hypertrophies diffuses de la thyroïde réalisant un goitre simple sans altération de la fonction thyroïdienne. Ces hypertrophies peuvent évoluer à long terme vers une nodularisation en partie irréversible, à nette prédominance féminine, avec la présence de nodules autonomes caractéristiques des adénomes et des goitres multinodulaires toxiques. La prise en charge des pathologies nodulaires et des hyperthyroïdies non auto-immunes a des incidences économiques importantes en relation avec l'évolution des technologies de diagnostic utiles à la décision thérapeutique (dosages hormonaux, échographie, cytoponction, scintigraphie) et des traitements de plus en plus coûteux. Une étude exhaustive du coût économique de la pathologie thyroïdienne consécutive à la déficience en iode a été publiée en Allemagne, où environ 50 % de la population entre 18 et 70 ans présentent un goitre, 5 à 10 % une dysthyroïdie, et 30 % des femmes et 21 % des hommes une pathologie nodulaire (19). La consommation médicale totale liée à la déficience en iode a été évaluée en 1996 à 2007 millions de DM (1026 millions d'euros), regroupant soins ambulatoires (42,4 %), soins hospitaliers, principalement interventions chirurgicales thyroïdiennes (24,2 %), indemnités journalières (23,9 %) et dépenses de pharmacie (9,6 %). Les traitements (environ 100 millions d'euros) se répartissent entre lévothyroxine (60,2 %), la prescription conjointe de lévothyroxine et d'iode (14,4 %) ou d'iode seul (12,3 %) et les médicaments antithyroïdiens (5,7 %) (20).

En France, les prescriptions de Levothyrox® (lévothyroxine) comme traitement substitutif ou freinateur afin de restaurer l'euthyroïdie ou de contrôler la sécrétion de TSH apparaissent au 8^{ème} rang des motifs de prescriptions, avec 11 millions d'unités prescrites annuellement, et un coût de remboursement de 25,47 millions d'euros (Medicam, CNAMTS, 2001). Indépendamment des pathologies thyroïdiennes auto-immunes et des cancers de la thyroïde, une volonté politique d'élimination de la déficience en iode entraînerait en termes de population une nette diminution de la morbidité, et des réductions significatives de certaines dépenses de santé. Ces économies sont à comparer avec le coût, à la charge du consommateur, de la prophylaxie de la déficience en iode par l'iodation du sel qui, selon les techniques, est estimé entre 0,02 et 0,06 euro par personne et par an (21).

REFERENCES

1. WHO/ICCIDD/UNICEF - Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). WHO/NHD/99.4, Geneva, World Health Organization, 1999, 48 p.
2. WHO/UNICEF/ICCIDD - Global prevalence of iodine deficiency disorders. Micronutrient Deficiency Information System. *MDIS Working Paper 1*. Geneva, World Health Organization, 1993. 80 p.
3. WHO/UNICEF/ICCIDD - Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. WHO/NUT/96.13. Geneva, World Health Organization, 1996. 9 p.
4. Stanbury J.B., Ermans A.E., Bourdoux P., Todd C., Oken E., Tonglet R., Vidor G., Braverman L.E., Medeiros-Neto G. - Iodine-induced hyperthyroidism : occurrence and epidemiology. *Thyroid*, 1998, 8 : 83-100.
5. Delange, F., De Benoit B., Alnwick D. - Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 1999, 9 : 545-556.
6. Hetzel B.S. - *The Story of Iodine Deficiency. An International Challenge in Nutrition*. Oxford, Oxford University Press, 1989, 236 p.
7. Dunn J.T., Van der Haar F. - Guide pratique pour le traitement de la carence en iode. ICCIDD, 1992, 62 p.
8. Kelly F.C., Snedden W.W. - Fréquence et répartition géographique du goitre endémique. In : *Le goitre endémique*. Monographie n° 44, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1962, p. 27-241.
9. Merke F. - *History and iconography of endemic goitre and cretinism*. Bern, H. Huber, 1984, 339 p.
10. Laroche G., Trémolières J., Vichnesky I. - Enquête sur l'endémie goitreuse (Département du Lot). *Bull. Inst. Nat. Hygiène*, 1953, 8 : 445-448.
11. Scriba P.C., Beckers C., Bürgi H., Escobar Del Rey F., Gembicki M., Koutras A., Lamberg B.A., Langer P., Lazarus J.H., Querido A., Thilly C., Vigneri R. - Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet*, 1985, 1 : 1289-1293.
12. Gutekunst R., Scriba P.C. - Goiter and iodine deficiency in Europe : The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J. Endocrinol. Invest.*, 1989, 12 : 209-220.
13. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D. eds. *Iodine deficiency in Europe: a continuing concern*. NATO ASI Series A : Life Sciences, 241, New York, Plenum Press, 1993, p. 492.
14. West and Central Europe assesses its iodine nutrition. *IDD Newsletter*, 2002, 18 : 51-55.
15. Vitti P., Delange F., Pinchera A., Zimmermann M., Dunn J.T. - Europe is iodine deficient. *Lancet*, 2003, 361, 1226.
16. Hetzel B. - Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*, 1983, 2 : 1126-1129.
17. Delange F., Valeix P., Bourdoux P., Lagasse R., Ermans J-P., Thilly C., Ermans A.M. - Comparison of the epidemiological and clinical aspects of endemic cretinism in Central Africa and in the Himalayas. In : *Recent approaches to the problems of mental deficiency*, Hetzel B.S. and Smith R.M. eds, Amsterdam, Elsevier, 1981, p. 243-264.
18. Bleichrodt N., Shrestha R.M., West C.E., Hautvast J.G.A.J., Van de Vijver F.J.R., Born M.P. - The benefits of adequate iodine intake. *Nutr. Rev.*, 1996, 54 : S72-S78.
19. Hampel R., Kühlberg T., Klein K., Jerichow J-U., Pichmann E-G., Clausen V., Schmidt I. - Strumaprävalenz in Deutschland grösser als bisher angenommen. *Med. Klin.*, 1995, 90 : 324-329.
20. Kahaly G.J., Dietlein M. - Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid*, 2002, 12 : 909-914.
21. De Benoist B., Delange F. - La carence iodée : bilan et perspectives pour le futur. *Cahiers Santé*, 2002, 12 : 9-17.

POINTS ESSENTIELS

La déficience en iode constitue avec les déficiences en fer et en vitamine A, l'une des carences spécifiques les plus répandues dans le monde. Si l'objectif ambitieux d'éradication de la carence en iode à l'horizon 2000 adopté par les organisations internationales n'a pas été atteint, des progrès substantiels ont cependant été récemment accomplis dans de nombreux pays, en relation avec l'introduction de la supplémentation universelle du sel en iode.

Plus de 2,2 milliards d'individus vivent dans un environnement déficitaire en iode, la prévalence de goitre dans la population mondiale est estimée à 12,6 %, et varie de moins de 5 % sur le continent américain, à 32,1 % dans les pays du Moyen-Orient. Les principaux foyers de carence en iode sont constitués par la Chine continentale, l'Indonésie, l'arc himalayen, les pays andins et la majeure partie de l'Afrique. Les pays européens en dépit de programmes de prophylaxie de la déficience en iode par le sel iodé, restent en majorité exposés à une déficience légère à modérée en iode qui culmine dans les pays du sud de l'Europe.

Le goitre endémique ne constitue que l'aspect le plus spectaculaire et le plus facilement objectivable de la carence en iode. Le déficit en hormones thyroïdiennes consécutif à la déficience iodée, a des conséquences dramatiques sur le développement physique et intellectuel de l'enfant, se traduisant par des anomalies neurologiques souvent irréversibles qui font de la carence en iode la première cause d'arriération mentale dans la population infantile mondiale.

La carence en iode constitue un fardeau social et économique important pour les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, la prise en charge des pathologies thyroïdiennes consécutives à un environnement légèrement déficitaire en iode représente une fraction importante des dépenses de santé.

II - L'IODE DANS L'ALIMENTATION

Pierre Valeix

La relation entre les concentrations en iode dans l'environnement et les aliments, et la présence de goitre endémique dans diverses régions, a été mise en évidence par le chimiste et botaniste Adolphe Chatin (1813-1901) dès le milieu du XIXe siècle, grâce à ses analyses minutieuses du contenu en iode de l'air, de l'eau, des sols et des aliments. L'estimation des apports iodés, -mesurés, ou évalués indirectement à partir du rejet urinaire, reste encore à ce jour le principe fondamental de l'approche épidémiologique permettant de reconnaître et de définir le degré de sévérité d'exposition d'une population à une déficience/carence en iode. Les études récentes confirmant l'existence de facteurs goitrigènes présents dans l'alimentation et/ou l'environnement, et leur rôle dans la modulation de l'expression clinique du goitre et de ses complications, devraient permettre d'affiner nos connaissances sur le rôle spécifique de la déficience en iode dans l'étiologie du goitre endémique et des pathologies thyroïdiennes associées.

1 - LE CYCLE DE L'IODE

L'iode (grec *iôdês*, violet, Gay-Lussac, 1813) de masse atomique 126,9 est un halogène du groupe VIIIB (F, Cl, Br, I, At) qui présente divers états d'oxydation (-1, +1, +5, +7) et existe exceptionnellement à l'état naturel sous forme solide diatomique I₂. L'isotope stable (¹²⁷I) est seul présent dans les milieux naturels, et des 24 isotopes radioactifs (¹¹⁷I à ¹³⁹I), seule une exposition aux isotopes ¹³¹I (t_{1/2} = 8,07 jours) ou ¹²⁹I (t_{1/2} = 12,5 millions d'années) par ingestion et inhalation, est susceptible de conséquences sanitaires. La concentration moyenne (étendue) en iode est variable selon les milieux : 10 ng/m³ (3-20 ng/m³) dans l'atmosphère, 58 µg/l (24-120 µg/l) dans les mers et océans, 2,0 µg/l (1,5-2,5 µg/l) dans l'eau de pluie, 5 mg/kg (0,1-98 mg/kg) dans les sols, et 0,1-400 mg/kg dans les roches, selon leur origine sédimentaire (2,0 mg/kg), plutonique ou volcanique (0,24 mg/kg).

Les recherches sur le cycle de l'iode (océans-atmosphère-sols), sa distribution et sa transformation dans l'environnement, ont un quadruple objectif : 1) un intérêt de santé publique de prévention du risque de déficience en iode chez l'homme, 2) un intérêt économique d'amélioration des productions animales, 3) un intérêt de sécurité d'une meilleure gestion des risques liés aux rejets d'iodes radioactifs dans l'environnement (eaux, gaz, aérosols) lors d'accidents survenant dans une installation nucléaire, 4) un intérêt bioclimatique d'étude des composés halogénés atmosphériques intervenant dans la destruction catalytique de l'ozone stratosphérique (1, 2). Les activités humaines (agriculture, industries) sont susceptibles d'interférer avec de nombreux éléments du cycle de l'iode et

d'avoir ainsi à long terme un rôle majeur sur le déterminant environnemental principal de l'économie thyroïdienne.

Les eaux océaniques constituent le réservoir principal d'iode sur le globe terrestre ($7,9 \cdot 10^{16}$ g). L'iode est présent dans les océans sous diverses formes, iodate (32-65 %), iodure (19-36 %) et iode organique (5-8 %). Le rapport iodate/iodure varie selon la concentration en oxygène de l'eau et la densité du phytoplancton. Le transfert de l'iode de la masse océanique vers l'atmosphère ($5 \cdot 10^{11}$ g par an) impliquerait plusieurs mécanismes chimiques et biochimiques au niveau des eaux marines de surface sursaturées en oxygène : une libération de grandes quantités d'iode élément I_2 par oxydation photochimique des iodures sous l'effet du rayonnement solaire, une libération d'iodométhane (CH_3I) synthétisé par les algues et le phytoplancton, enfin une libération de nombreux aérosols océaniques riches en iode organique. L'iode atmosphérique d'origine océanique s'enrichit de l'iode émis naturellement par l'activité volcanique terrestre ($1,2 \cdot 10^9$ g/an) ou induit par la combustion des sources d'énergie fossile ($5 \cdot 10^9$ g/an).

Le pool atmosphérique ainsi constitué est estimé à $5 \cdot 10^{12}$ g d'iode qui seront répandus par les précipitations à la surface des continents et des océans. Les régions océaniques d'Europe occidentale reçoivent ainsi en moyenne 1,0-1,6 mg I/m²/an, essentiellement sous forme d'iodure (55 %) et d'iodate (45 %). L'iode migre dans le sol et forme des complexes insolubles avec l'argile colloïdale et les sesquioxides de fer et d'aluminium, ainsi qu'avec les composés humiques (acides humique et fulvique) provenant de la dégradation par voies chimique et biologique des matières organiques contenues dans les sols. L'iode n'est pas un élément indispensable à la croissance des végétaux, l'absorption par les racines varie selon le pH du sol et sa richesse en matières organiques. Une fraction de l'iode entraînée par la migration profonde des eaux regagne par les fleuves ($5-7 \mu\text{g/l}$) le pool iodé océanique.

L'amendement des sols par la pratique ancienne du marnage et du chaulage, l'enrichissement en minéraux des surfaces cultivables par des amendements calciques riches en lithothamnium (maërl, 27 mgI/kg) ou par des engrais contenant des cendres de varech dans certaines régions (310 mgI/kg), l'utilisation intensive d'engrais minéraux très riches en iode (engrais minéraux simples phosphatés, 20-30 mgI/kg, minéraux simples nitratés > 100 mgI/kg), ou d'herbicides contenant de l'iode, et plus récemment l'épandage des boues de filtration, ont très largement modifié les concentrations en iode dans les sols, et de ce fait, dans les productions agricoles.

La régression du goitre endémique, observée dès le début du XXe siècle aussi bien en Europe occidentale qu'aux Etats-Unis est intervenue avant toute introduction de programmes de prophylaxie iodée, elle s'explique en partie par l'augmentation de la concentration en iode dans les aliments en relation avec ces nouvelles pratiques agricoles (silent iodine prophylaxis, ang.).

2 - SOURCES ALIMENTAIRES

2.1- Iode d'origine alimentaire

La majeure partie des aliments, à l'exception de ceux issus du milieu marin, sont dépourvus de quantités notables d'iode, et la couverture optimale des besoins en iode, en particulier lors de situations physiologiques entraînant leur augmentation (puberté, grossesse, allaitement), apparaît difficile à réaliser en l'absence de toute éducation nutritionnelle ou de supplémentation (Tableau 4).

<i>Groupes d'aliments</i>	<i>Iode (µg)</i>	<i>Extrêmes</i>
MOLLUSQUES, CRUSTACES	183	28-313
Poissons (marins)	111	17-330
Poissons (eau douce)	4	1,7-9
	48	9-52
ŒUFS		
Lait	15	2,8-25,8
Produits laitiers frais	18	8-21
Fromages	26	19-50
Viandes	5	2-9
Volailles	2,5	2-5
Charcuterie	13,8	1-32
Céréales	7	5-10
Pain	7	2,4-19
Légumineuses	4	1-13
Légumes verts	1,4	0,5-15
Pomme de terre	2	0,2-3
Fruits	1,3	0,1-4
Fruits secs	2,7	1-4
Eaux de boisson (dont minérales)	1,5	0,5-6,5
Matières grasses (huiles, beurre)	2,9	2,7-4,4
Sucre (saccharose)	traces	-
<u>Sel de table enrichi en iode (sel</u>	12	10-15
<u>fin)*</u>		
Sel de cuisine enrichi en iode (gros sel)*	10	8-12
	<1	-
SEL DE TABLE OU DE CUISINE*		
Algues (µg/g frais)	45	10-1300
Algues (µg/g m.s.)	320	70-8500

*apports exprimés en µg/g de sel

Tableau 4 : Concentration en iode dans les principaux groupes d'aliments consommés en France (moyenne en $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ de fraction comestible) (Valeix P., ISTNA, 2002)

Les concentrations en iode les plus élevées concernent les Mollusques (moules, huîtres) et Crustacés (crevettes, homards, langoustes) comestibles, enfin les poissons d'origine marine. Les tissus animaux (viande de boucherie, volailles) sont naturellement pauvres en iode, l'iode n'ayant pas d'espace de distribution intracellulaire. Les concentrations sont de même très réduites dans les végétaux et les fruits, et varient selon la richesse des sols et la durée du cycle végétal. Le lait (ainsi que les produits laitiers transformés) et les œufs sont devenus des sources essentielles en iode pour les populations des pays industrialisés, du fait de l'utilisation de compléments alimentaires riches en iode et/ou de la contamination de la chaîne alimentaire par des substances iodées (voir *infra*).

La richesse en iode des cendres d'algues est à l'origine de la découverte de l'iode en 1811 par Bernard Courtois, salpêtrier à Dijon (3). Les algues marines concentrent tous les halogènes, dont l'iode, contre un gradient extérieur avec cependant de grandes variations selon les espèces. Les Phéophycées ou algues brunes ont les concentrations (moyenne, étendue) les plus élevées (1260 mgI/kg m.s., 47-5600 mgI/kg m.s.) comparées aux Rhodophycées ou algues rouges (1110 mgI/kg m.s., 20-7500 mgI/kg m.s.) et aux Chlorophycées ou algues vertes (58 mgI/kg m.s., 21-130 mgI/kg m.s.) (4, 5). La présence d'iodotyrosines (MIT et DIT) et de faibles quantités d'iodothyronines (T_4) indique que certaines espèces d'algues ont la capacité d'organifier l'iode, vraisemblablement selon un processus oxydatif non enzymatique. Les algues constituent dans certaines régions du monde une source alimentaire en iode extrêmement importante, leur consommation pouvant être à l'origine de pathologies de surcharge (Chine, Corée, Japon) (6). En Corée du Sud, les algues représentent 66 % des apports en iode de l'adulte, loin devant le lait et les produits laitiers (11 %) et le poisson (9 %) (7).

En Europe, l'exploitation des algues est destinée essentiellement à l'industrie, en particulier pour la production de colloïdes (cosmétologie, agroalimentaire, pharmacie). En France, leur exploitation alimentaire est limitée à 12 espèces. Les principales sont la laminaire sucrée (*Laminaria saccharina*), le haricot ou spaghetti de mer (*Himanthalia elongata*), la laitue de mer (*Ulva sp.*), plusieurs espèces de Nori (*Porphyra umbilicalis*) et une algue d'introduction récente, l'ouessanne (*Undaria pinnatifida*) originaire des côtes japonaises (wakame). Les segments charnus de la salicorne des côtes et des marais salants (*Salicornia europea*, Chénopodiacées) traditionnellement conservés dans du vinaigre constituent également une source importante d'iode. La production nationale d'algues fraîches était de 262 tonnes en 2000 (source : Chambre Syndicale Nationale des Algues Marines) et les importations d'algues séchées de 42 tonnes (source : Douanes). L'essentiel de la consommation est constitué de Nori, à teneur en iode relativement faible (70 à 200 mgI/kg m.s.) rentrant dans la fabrication des sushis.

Les résultats des enquêtes alimentaires réalisées en Europe montrent que le poisson, du fait de sa faible consommation et en dépit de sa richesse en iode, ne contribue que pour une faible part aux

apports en iode. Les consommations individuelles annuelles sont en moyenne de 50 kg au Japon, 30 en Norvège, 18 en Angleterre, et de moins de 15 kg en France. Aux Pays-Bas, pays de tradition maritime, plus de 30 % des hommes et de 40 % des femmes déclarent ne jamais consommer de poisson, ni de mollusques et crustacés (8). En Angleterre, le lait et les produits laitiers (35 %), le pain et les produits céréaliers (14 %), les poissons (8 %) la viande (6 %) et les œufs (5 %) assurent l'essentiel de la couverture des besoins en iode de l'adulte (9). Aux Pays-Bas, le pain et les produits céréaliers (57,6 %), les produits laitiers (13,2 %) le poisson (7,1 %) et les viandes et les œufs (6,6 %) couvrent 85 % des besoins (10). Dans ce dernier pays, l'autorisation d'utilisation du sel iodé (70-85 mgI/kg de sel) dans la préparation des produits de boulangerie et pâtisserie, explique leur rôle de premiers pourvoyeurs d'iode. Au Danemark, le lait et les produits laitiers assurent 44 %, et le poisson 15 % de l'apport en iode (11). Aux Etats-Unis, les produits de boulangerie assurent 31 % des apports en iode de l'adulte (30-65 ans), les produits laitiers 19 %, les protéines animales 13 % (viandes et poissons exclusivement) (12).

Un régime végétarien strict expose à un risque de déficience en iode (13), cependant certaines enquêtes montrent au contraire des risques de surcharge importants ($> 900 \mu\text{g}/\text{jour}$) du fait d'une large utilisation d'algues (séchées ou fraîches) comme substitut au sel iodé (14).

2.2 - Effets de la préparation et du traitement des aliments sur leur contenu en iode

Les traitements physiques (standardisation en matière grasse, écrémage, homogénéisation) et thermiques (pasteurisation, stérilisation simple ou UHT) de la chaîne du lait ne modifient pas de façon significative la concentration initiale en iode du lait cru. Pour les laits liquides, le facteur saisonnier constitue la source majeure de variabilité.

Les pertes en iode à la cuisson ont été mesurées dans des filets de carrelet et d'églefin. La baisse de concentration en iode dans les filets d'églefin, selon qu'ils sont grillés, frits, ou pochés (court-bouillon) est de 23,1, 19,8 et 66,1 %. Dans les filets de carrelet pochés, la perte en iode est de 43,7 %, presque intégralement retrouvé dans l'eau de cuisson (15).

Les effets des différents procédés de conservation, par le froid (réfrigération, congélation, surgélation) ou la chaleur (pasteurisation, appertisation), sur la migration ou les pertes en iode dans les denrées alimentaires d'origine animale ou végétale ne sont pas connus.

2.3 - Sources annexes d'iode

- *eau de boisson* : la directive européenne de 1980 (80/778/CEE) relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine ne mentionne pas l'iode. La concentration en iode (3-5 $\mu\text{g}/\text{l}$) des eaux est en corrélation étroite avec l'environnement géochimique des bassins de collecte ou de captage. Les eaux de rivières contaminées par les eaux de ruissellement ou les

rejets des grands centres urbains ont après retraitement une concentration en iode supérieure à celle des captages de nappes souterraines (Paris, 10-25 $\mu\text{g/l}$). Une étude récente réalisée au Danemark (16), montre que la concentration en iode dans l'eau mesurée dans 55 points de distribution répartis dans tout le pays, varie de $<1 \mu\text{g/l}$ à 139 $\mu\text{g/l}$ (médiane, 7,5 $\mu\text{g/l}$). Parmi 56 eaux minérales vendues en Europe occidentale, la médiane (étendue) de la concentration en iode est de 2,2 $\mu\text{g/l}$ ($<0,1-187 \mu\text{g/l}$) (17). En Allemagne, sur un ensemble de 30 eaux minérales, la moyenne (étendue) est de 3,5 $\mu\text{g/l}$ (0,5-143 $\mu\text{g/l}$) (18). En France, certaines eaux minérales de grande consommation naturellement riches en minéraux et oligo-éléments peuvent atteindre 30 à 60 $\mu\text{g/l}$ avec de très faibles variations durant l'année. Les eaux thermales à minéralisations fortes associent des concentrations très élevées en iode à leurs propriétés curatives : Japon, 126 $\mu\text{g/l}$ (30-329 $\mu\text{g/l}$), Etats-Unis, 1270 $\mu\text{g/l}$ (310-3760 $\mu\text{g/l}$), pays de Galles, 350 $\mu\text{g/l}$ (173-595 $\mu\text{g/l}$).

L'exploitation des réservoirs aquifères par forages profonds constitue dans certains pays une alternative intéressante à la sécheresse et au manque chronique d'eau potable. Ces nappes souvent très minéralisées (chlorures et sulfates complexes de Na, K, Mg et Ca) sont particulièrement riches en iode (300-600 $\mu\text{g/l}$) (19). Les dispositifs de stérilisation de l'eau par des résines ou porcelaines chargées en iode utilisés durant les vols spatiaux ou proposés aux touristes visitant les pays tropicaux, libèrent de grandes quantités d'iode (10 mg/l) pouvant représenter un apport quotidien de 100 à 300 fois les besoins (20).

Dans le nord de la Sicile, région fortement carencée en iode, l'eau des réseaux de distribution a été choisie comme vecteur dans la lutte contre les troubles liés à la déficience en iode. L'eau est enrichie en iode à partir d'un réservoir assurant par l'éluion continue d'une cartouche remplie d'iode, une concentration en sortie de 120 à 150 $\mu\text{g/l}$.

- *agents de texture alimentaire* : les épaississants et gélifiants autorisés sont essentiellement des colloïdes d'origine végétale marine (alginates, carraghénanes, agar) qui contribuent à enrichir en iode les aliments dans lesquels ils sont abondamment incorporés. Les alginates de sodium (E 401), de potassium (E 402), d'ammonium (E 403), de propylène glycol (E 405), extraits du Tali penn (*Laminaria hyperborea*) et de l'Ascophyllum (*Ascophyllum nodosum*) sont des formes hydrocolloïdales largement utilisées dans l'alimentation humaine et animale comme structurant (charcuterie, crèmes, flans, entremets). L'alginate de calcium (E 404) insoluble constitue les pellicules d'enrobage de certains produits alimentaires. L'agar-agar (E 406) extrait des algues rouges (*Gelidium sesquipedale*, *Gracilaria*) sert également de gélifiant et d'émulsifiant dans l'industrie alimentaire (crèmes glacées, gelées), enfin les carraghénanes (E 407) extraits du Lichen carrageen (*Chondrus crispus*) entrent principalement comme gélifiants dans la confection des crèmes, des jus de fruits et des desserts lactés.

La concentration en iode des alginates peut atteindre 900 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$. L'acide alginique et ses dérivés (E 400 à 405) sont très largement incorporés dans les préparations liquides en émulsion pour augmenter leur viscosité et leur onctuosité (crèmes, flans, sauces) et dans la fabrication

industrielle de plats cuisinés (appertisés et surgelés) afin d'assurer la stabilité des mélanges hétérogènes des différents ingrédients.

- *érythrosine* : $C_{20}H_6I_4Na_2O_5$ (2',4',5',7'-tétraiodofluorescéine, I = 57,7 % P.M.) colorant rouge orangé (E 127), utilisé par les industries pharmaceutiques (excipient des comprimés enrobés, enveloppe des gélules) et agroalimentaires (céréales enrichies, desserts, fruits au sirop, fruits confits, crèmes et pâtisseries). Parmi les produits pharmaceutiques contenant de l'érythrosine (plus de 3600 dans l'UE), les concentrations les plus élevées vont de 0,009 à 0,08 mg par ml dans les préparations liquides à prise orale (gouttes, sirops), et de 0,0017 à 0,96 mg par unité, dans les gélules, tablettes et comprimés. En Europe, sa concentration ne doit pas excéder 200 mg/kg dans les sirops et 150 mg/kg dans les conserves de fruits (cerises) (21). L'érythrosine est utilisée essentiellement dans les pays anglo-saxons (Etats-Unis, Grande-Bretagne), où elle constitue une part importante de l'apport en iode. Aux Etats-Unis, la consommation moyenne était estimée à 2 mg/jour en 1971.

La biodisponibilité de l'iode contenue dans l'érythrosine est cependant très faible. Elle est estimée à 1,3 % (0,3-1,8 %) chez le rat, à 0,5 % chez l'homme (22). Un traitement thermique de 5 minutes à 250 °C augmente d'un facteur 10 la désiodation de la molécule et la quantité d'iode libre, ce qui a conduit à l'abandon de l'érythrosine dans la préparation des céréales pour le petit-déjeuner (23). Chez l'animal, des doses croissantes d'érythrosine (167 à 1500 mg/kg/jour) entraînent des modifications de la fonction thyroïdienne qui régressent parallèlement à l'élimination de la surcharge.

- *antiseptiques iodés* : de nombreux dérivés iodés sont des antiseptiques très efficaces. A la teinture d'iode (soluté alcoolique d'iode officinal à 5 %) et aux solutions aqueuses d'iode et d'iodure (solution de Lugol) sont préférés les iodophores complexes (Bétadine®, Poliodine®) associant l'iode à une substance tensioactive. Le complexe le plus utilisé étant l'association iode-polyvinylpyrrolidone (povidone iodée). Ce sont de puissants agents bactéricides et antifongiques utilisés dans l'élevage et les industries laitières pour désinfecter les installations de recueil et de traitement du lait et de ses dérivés. Un second antiseptique iodé, le triiodométhane (CHI_3) ou iodoforme est plus spécifiquement employé en médecine vétérinaire. En raison de la résorption transcutanée et transmuqueuse de l'iode disponible, une administration répétée et prolongée peut se traduire par une surcharge en iode pouvant entraîner un dysfonctionnement thyroïdien. Le trempage des trayons dans une solution d'iodophores avant et après chaque traite est destiné à combattre les risques de mammite chez la vache allaitante. Il induit par résorption transcutanée une augmentation de la concentration en iode du lait souvent supérieure à 100 $\mu g/l$. Les iodophores sont largement utilisés durant la traite mécanique pour stériliser les manchons du gobelet trayeur, les lactoducs et les réservoirs de recueil. Chacune de ces opérations contribue respectivement à augmenter de 19, 78 et 2 % la concentration en iode du lait (24).

- *suppléments nutritionnels en alimentation animale* : l'iode est un oligo-élément essentiel pour tous les animaux d'élevage (Mammifères, Oiseaux). Une concentration en iode dans les herbages inférieure à 0,12 mg/kg m.s., constitue un facteur de risque de déficience pour les animaux domestiques (bovins, ovins) et justifie une supplémentation systématique des troupeaux. En France, 42 % des fourrages ont une concentration en iode inférieure à ce seuil ; c'est dans le Massif central, les Vosges, le Jura et les Alpes que les concentrations observées sont les plus basses. Les besoins en iode sont particulièrement élevés chez la vache laitière du fait de la concentration par la glande mammaire de l'iode dans le lait.

La supplémentation systématique en iode des troupeaux est de plus rendue nécessaire par la présence de nombreux facteurs de risque exogènes : excès de Ca et de K, et substances goitrigènes dans les fourrages (contamination des herbages par des plantes riches en anti-thyroïdiens) ou les tourteaux (les tourteaux de soja, colza, arachide et de coton contiennent de puissants facteurs goitrigènes). En élevage avicole, la supplémentation en iode contribue à améliorer le taux d'éclosion, la survie des élevages et les gains pondéraux. La supplémentation en iode se fait sous la forme de composés minéraux. L'iode issu des iodures de sodium (NaI), de potassium (KI), et de l'iodate de calcium $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$ utilisés dans l'alimentation des poulets, se retrouve concentré dans le jaune de l'œuf. La supplémentation des blocs de sel destinés aux ruminants associe en France des composés d'iodate de calcium anhydre $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$ ou d'iodate de calcium hexahydraté $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ à NaI et KI. Dans les pays anglo-saxons, les blocs de sel sont enrichis à partir de dérivés iodés de l'acide salicylique (DIS) ($\text{C}_7\text{H}_4\text{I}_2\text{O}_3$) et par l'éthylène diamine dihydro-iodure (EDDI) ($\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot 2\text{HI}$). De nombreuses algues (*Ascophyllum nodosum*, *Fucus serratus*) du fait de leur richesse en oligo-éléments, dont l'iode, servent de plus à la fabrication de farines qui sont intégrées ainsi que les farines de poisson dans la composition d'aliments pour le bétail.

Chez les ruminants, la biodisponibilité de l'iode dans les suppléments est très variable (13-100 %), moindre dans les formes organiques (DIS) que dans les formes minérales les plus solubles (KI, NaI) et explique que les concentrations en iode dans le lait soient un reflet fidèle de leur utilisation. La concentration en iode des différents tissus (à l'exception de la thyroïde) est peu affectée par la supplémentation. A l'échelle du troupeau, on considère que 10 % de l'apport alimentaire en iode est normalement excrété dans le lait. Durant la période hivernale, où la supplémentation minérale est intensive, la concentration en iode est maximale dans le lait ($97 \mu\text{g}/\text{kg}$) ; elle diminue de moitié dans les laits collectés en été ($44 \mu\text{g}/\text{kg}$), lorsque les troupeaux dépendent plus largement pour leur apport en iode des prairies naturelles (25). Dans cette étude réalisée en France en 1983 et 1984 auprès de 537 laiteries, et destinée à évaluer les risques de surcharges en iode dans le lait, 94,7 % des échantillons avaient une concentration comprise entre 10 et $250 \mu\text{g}/\text{l}$. Pour chacune de ces deux années, les pourcentages de

concentration en iode > 500 $\mu\text{g/l}$ étaient respectivement de 0,5 % et 0,3 % pour les laits de vache, et de 66,1 % et 33,3 % pour les laits de brebis.

En Angleterre (1998-1999), les concentrations en iode dans un échantillon représentatif ($n = 220$) de laits entiers, demi-écrémés et écrémés variaient de 80 à 930 $\mu\text{g/kg}$ (moyenne 311 $\mu\text{g/kg}$) avec une différence significative des concentrations en iode entre les laits recueillis en été et en hiver (200 vs 430 $\mu\text{g/kg}$, $P < 0,01$) (26). Depuis 1996, afin d'éviter que la concentration en iode dans le lait ne dépasse 500 $\mu\text{g/l}$, la teneur maximale en iode dans la ration totale des ruminants a été abaissée de 40 à 10 mg/kg (directive 96/7/CEE).

- *médicaments riches en iode* : l'injection d'huile iodée (480 mgI/ml) est utilisée par les vétérinaires dans les traitements de la carence sévère en iode, ainsi que pour soigner les mammites et l'actinomyose. De résorption lente, ces huiles iodées (Lipiodol® Ultra-Fluide) se traduisent par des concentrations en iode élevées dans le lait pendant plusieurs semaines après leur administration. En administration orale (190 mgI/capsule) ce vecteur a été largement utilisé dans le monde lors de campagnes de masse de traitement des carences sévères en iode. Chez l'homme, au-delà de 60 ans, l'amiodarone (Cordarone®) utilisé comme antiarythmique et antiangoreux est le produit responsable de la majorité des hyperthyroïdies induites par l'iode. Un comprimé de 200 mg d'amiodarone (chlorhydrate d'amiodarone) contient 75 mg d'iode (37,3 %) et libère 6 mg d'iode dans le sang entraînant une surcharge importante persistant plusieurs mois après l'arrêt de la prise (27). Les principaux médicaments pouvant induire une surcharge en iode sont répertoriés dans les ouvrages de référence (28).

- *préparations pour nourrissons et préparations de suite* : les réglementations française (directive 91/321/CEE, 14 mai 1991) et européenne imposent à toutes les préparations pour nourrissons (4 à 6 premiers mois) ou destinées aux enfants du premier âge (nourrissons de plus de 4 mois) une concentration minimum en iode de 5 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ (1,2 $\mu\text{g}/100\text{kJ}$) (3,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) de façon à couvrir les besoins journaliers (40 μg de la naissance à 6 mois, 50 μg de 6 à 12 mois) en l'absence de tout complément d'apports maternels (29). Cette concentration a été calculée sur la base d'un volume moyen de lactation de 700 ml par jour avec une concentration minimum en iode de 5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ observée dans le lait maternel de mères issues de pays où la couverture des besoins en iode est considérée comme adéquate dans la population des femmes en âge de procréer (Stockholm 9,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Bruxelles 9,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Ces valeurs ont été récemment réévaluées par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (SCF, Scientific Committee for Food) de l'Union Européenne (UE) qui propose une concentration minimum en iode de 10 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ et a introduit une limite supérieure de sécurité de 50 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ (30). Pour couvrir les besoins du prématuré, la concentration en iode des laits adaptés a été établie à 10 $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$ (7,0 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) (31).

Le lait de vache est généralement riche en iode, la médiane des concentrations est de 120 $\mu\text{g/l}$ pour les laits d'été, de 150 pour les laits d'hiver avec cependant des écarts très importants entre

les extrêmes de la distribution (25 à 285 $\mu\text{g/l}$) (France, 2001). L'introduction du lait peut donc être la source d'une très grande variabilité dans la couverture des besoins de l'enfant. Par contre, les préparations à base de soja ("lait" de soja) de consommation croissante chez l'enfant sont naturellement dépourvues d'iode (8-11 $\mu\text{g/l}$).

- *compléments alimentaires* : en France, l'iode n'est qu'exceptionnellement présent parmi le large éventail des compléments accessibles sur le marché à des concentrations comprises entre 97,5 et 150 μg par comprimé (iodure de potassium) (dictionnaire VIDAL® 2001). En Angleterre, sur un éventail plus large (44 complexes de minéraux et vitamines) la prise journalière moyenne (médiane, étendue) recommandée représente un apport de 94 μg d'iode (104 μg , 11-171 μg) (9). Les principales sources d'iode correspondent à des préparations à base d'algues (*Fucus vesiculosus*) ou de phytoplancton ("compléments nutritionnels marins") traditionnellement utilisées comme adjuvants des régimes amaigrissants. Les gélules ou comprimés contiennent de 25 à 400 mg d'extraits secs de Fucus, approximativement de 25 à 600 μg d'iode. Les concentrations en iode des compléments alimentaires à base d'extraits d'algues (*Macrocystis pyrifera*, Laminariacées [ang. kelp]) mesurées en Angleterre sont de 20 à 1200 $\mu\text{g/g}$ (moyenne 191 $\mu\text{g/g}$) correspondant selon les conseils d'utilisation à une ingestion journalière de 45-5000 μg d'iode (32).
- *sel iodé* : le sel a été choisi comme vecteur de l'iode avec des taux d'enrichissement variables selon les pays (5 à 100 mg/kg de sel) pour assurer la prévention des risques liés à une déficience d'apport alimentaire en iode (voir *infra*). Ce choix est lié au faible coût du sel, à son utilisation universelle, et à un risque limité de surconsommation pouvant être à l'origine d'une surcharge en iode.

2.4 - La biodisponibilité

L'iode est présent dans les aliments essentiellement sous forme libre (iodure) rapidement absorbée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle (33). L'iode alimentaire introduit sous forme d'iodate (sel enrichi, compléments alimentaires) est immédiatement retrouvé réduit dans le plasma. La biodisponibilité de l'iode contenu dans les œufs est proche de 100 %, elle varie de 66 % à 100 % dans les algues selon leurs concentrations en iode organique (5,5-37,4 %) ou inorganique (62,6-94,3 %). Dans le lait, l'iode est présent sous forme d'iodure (77 %), et d'iode lié aux protéines et aux lipides (23 %) libéré par traitement thermique. La formation de complexes protéines/lipides/iodure ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'iode dans le lait maternel, le lait de vache et les formules à base de lait et de soja (34).

Il ne semble pas exister de régulation homéostatique de l'absorption de l'iode dans le tractus gastro-intestinal. Le pool d'iodure extracellulaire est de 250 μg (0,5-1,0 $\mu\text{g}/100$ ml de sérum) pour un

apport alimentaire de 100-150 $\mu\text{g}/\text{jour}$. Du fait de la compétition qui existe entre le rein et la thyroïde, seule une fraction de l'iodure plasmatique est susceptible d'être incorporée par la thyroïde. Le taux de fixation de l'iode par la thyroïde traduit la capacité du thyrocyte à transférer l'iodure à travers la membrane basolatérale grâce à un transporteur actif (Na^+/I^- symporter, NIS). La quantité d'iode qui entre dans la thyroïde par unité de temps (24 heures) varie selon le statut iodé de la population. Aux Etats-Unis, la fixation thyroïdienne de l'iode à 24 h est inférieure à 20 %, alors qu'en France, compte tenu d'un niveau d'apport en iode modérément déficitaire (35), elle est comprise entre 20 et 40 %, variable selon les régions.

Certains facteurs alimentaires organiques ou inorganiques sont des antagonistes de l'iodure par inhibition compétitive au niveau du système de transport actif de l'iode. Ingérées à doses suffisantes, ces substances ont un pouvoir goitrigène et contribuent à augmenter les besoins en iode (*cf. infra*).

Il existe des interactions fonctionnelles entre les statuts en sélénium et en fer, et le métabolisme de l'iode (36, 37). Les trois enzymes (types DI 5'-désiodase, DII 5'-désiodase, et DIII 5-désiodase) qui assurent la conversion périphérique de la T_4 en T_3 dans les divers tissus (foie, rein, cœur, système nerveux central, thyroïde, placenta) sont des sélénoenzymes. Expérimentalement, les effets de la carence en iode sur le volume de la thyroïde et la TSH sont majorés par une déficience en sélénium. Une anémie sévère s'accompagne d'une chute de la T_4 et d'une augmentation de la TSH qui pourraient correspondre à une moindre activité fonctionnelle de la thyroperoxydase, hémoprotéine glycosilée (38).

L'absorption digestive des hormones thyroïdiennes, prescrites chez l'homme en tant que traitement substitutif (100-125 μg) ou freinateur (100-200 μg), ou présentes naturellement dans les tissus animaux est estimée à 70-80 % de la dose ingérée. L'absorption de la lévothyroxine (T_4) est diminuée lors de la prise de carbonate de calcium, de sulfate ferreux, ou d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium (39), ou lors de traitements hypocholestérolémiant (clofibrate, cholestyramine) et de régimes riches en fibres solubles (40). Ces traitements réduisent le cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes conjuguées, et en augmentant la clairance de la T_4 , accroissent les pertes fécales en iode (41).

3 - EXCES D'IODE D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Les surcharges chroniques en iode d'origine alimentaire sont relativement rares du fait de la faible densité en iode des aliments. Les études les plus anciennes se rapportent à des populations du Japon, de Corée ou de Norvège qui introduisent de façon continue des algues fraîches ou séchées dans leur alimentation. Au Japon (Hokkaido), avec une consommation moyenne d'algues (*Laminaria*) de 10 à 50 g/jour , 3,7 à 30,3 % des adultes examinés dans cinq communautés côtières présentaient une surcharge sévère en iode (iode urinaire $\geq 75 \mu\text{mol/l}$ [$\geq 9,5 \text{ mg/l}$]) (42). En Corée, les concentrations en

iode du colostrum et de laits matures collectés auprès de parturientes consommant traditionnellement des soupes à base d'algues étaient respectivement de 2170 $\mu\text{g/l}$ et 892 $\mu\text{g/l}$ (43).

Des surcharges chroniques en iode ont été décrites plus récemment en Chine en association avec la consommation d'eaux de boisson issues de forages de nappes souterraines. Les utilisateurs des puits traditionnels (profondeur < 60 m) ($I = 27,2 \mu\text{g/l}$) ont une excrétion en iode urinaire de 177,5 $\mu\text{g/g}$ créatinine, ceux des puits busés (> 60 m) ($I = 300 \mu\text{g/l}$) une médiane supérieure à 900 $\mu\text{g/l}$, et les utilisateurs de forages profonds (> 700 m) ($I = 661,2 \mu\text{g/l}$) une excrétion de 1645,3 $\mu\text{g/g}$ de créatinine (19, 44). Les propriétés bactéricides de l'iode sous forme moléculaire I_2 ont entraîné la mise sur le marché de procédés de traitement des eaux à partir de résines libérant de l'iode (4-10 mg/l) à destination des voyageurs se rendant dans les pays tropicaux. Une consommation moyenne de 2 à 5 litres d'eau par jour, expose à une surcharge massive en iode (médiane : 5048 $\mu\text{g/l}$, étendue : 392-153780 $\mu\text{g/l}$) bien décrite chez des volontaires américains travaillant au Niger (20).

Aux Etats-Unis, des surcharges en iode ont été enregistrées dans plusieurs états à la suite de la contamination accidentelle de viandes hachées (steaks et saucisses) par des fragments de glandes thyroïdes arrachés mécaniquement aux carcasses de bœufs dans les abattoirs. La forte concentration en iode mesurée dans les hamburgers (4370 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$) correspondait à de la T_4 (1140 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$) et de la T_3 (67 $\mu\text{g}/100 \text{ g}$) et s'est traduite par des épisodes de thyrotoxicose enregistrés parmi les consommateurs de plusieurs villes (45).

Les évaluations à intervalles réguliers du statut en iode (apports alimentaires et/ou statut biologique) des populations de certains pays industrialisés (Etats-Unis, Australie, pays scandinaves) ont montré qu'à partir de 1970 des proportions croissantes d'individus, et plus particulièrement les enfants, étaient exposées à des surcharges chroniques en iode (3 à 5 fois les apports recommandés), résultat d'une incorporation secondaire massive d'iode d'origine non alimentaire (*cf. supra*) dans l'élaboration des produits transformés. Ainsi, aux Etats-Unis, la moyenne (\pm écart-type) des apports journaliers en iode d'enfants de 9 à 16 ans du Michigan, Kentucky, Texas et Géorgie ($n = 7785$) était estimée en 1972 à 459 (± 249) $\mu\text{g}/\text{jour}$ (46). La prise en compte des risques associés à ces apports élevés, a conduit les autorités des pays les plus concernés, à réglementer l'utilisation de certains produits riches en iode dans les industries agroalimentaires, ou à inciter les industriels à une autolimitation de leurs usages. Aux Etats-Unis, la proportion de surcharges modérées en iode (concentration en iode urinaire > 500 $\mu\text{g/l}$) parmi la population adulte a ainsi été abaissée de 27,8 % à 5,3 % entre 1971-74 (NHANES I) et 1988-94 (NHANES III), les surcharges sévères (concentration urinaire en iode > 1 mg/l) chutant dans les mêmes proportions de 5,3 à 1,3 % (47). Durant la période séparant ces deux enquêtes, l'utilisation de l'érythrosine dans la préparation des céréales pour le petit déjeuner a été interdite, le bromate de potassium (BrO_3) a été substitué à l'iodate de potassium (KIO_3) dans la préparation industrielle des pâtes à pain, enfin l'industrie laitière américaine s'est attachée à limiter la concentration de l'iode dans

le lait en dessous de 500 $\mu\text{g/l}$, seuil au delà duquel pour de nombreux états, un lait est considéré comme impropre à la consommation humaine.

En Angleterre, la consommation de lait expose un grand nombre d'enfants entre 1,5 et 4,5 ans à des apports en iode supérieurs aux limites supérieures de sécurité (210-280 $\mu\text{g/jour}$). En hiver ($I = 430 \mu\text{g/kg}$), les apports en iode chez les enfants de 1,5-2,5 et 2,5-3,5 ans consommant le plus de lait ($\geq 97,5^{\text{e}}$ percentiles) sont respectivement de 332 et 329 $\mu\text{g/jour}$. Les moyennes des apports totaux en iode (incluant le lait) dans ces deux groupes d'âge sont respectivement de 265 et 252 $\mu\text{g/jour}$, et les 97,5^e percentiles de 455 et 452 $\mu\text{g/jour}$. En été, avec la baisse de la concentration en iode dans le lait (200 $\mu\text{g/kg}$), les moyennes des apports totaux en iode chutent en dessous des limites supérieures de sécurité (182 et 181 $\mu\text{g/jour}$), seuls les enfants ayant les consommations les plus élevées ($\geq 97,5^{\text{e}}$ percentiles), respectivement 270 et 294 $\mu\text{g/jour}$, dépassant les limites supérieures de sécurité (26).

Très exceptionnellement, l'introduction de l'iodation universelle du sel dans des programmes de lutte contre la carence en iode s'est accompagnée de signes cliniques évocateurs de surcharges en iode (48). Dans les sept pays concernés par des épisodes de thyrotoxicose (Cameroun, Kenya, Nigeria, Congo, Tanzanie, Zambie, Zimbabwe), des études minutieuses réalisées au niveau des populations exposées ont montré que ces surcharges étaient le résultat de programmes inadaptés. Les médianes des concentrations en iode urinaire évaluées sur 16 échantillons d'enfants (6-14 ans) étaient largement supérieures au seuil de normalité de 10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ dans chacun de ces pays : Cameroun (10-12 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Kenya (12-58 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Nigeria (26-37 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Congo (30-36 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Tanzanie (15-16 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Zambie (18-26 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) et Zimbabwe (45 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Un taux d'enrichissement en iode trop élevé (30-100 mg/kg), une sous-estimation de la consommation domestique de sel, et l'absence de structures fiables de contrôle sur les unités assurant souvent de façon artisanale l'enrichissement du sel en iode sont les trois facteurs les plus communément avancés expliquant la survenue de ces surcharges en iode.

Les conséquences de surcharges chroniques en iode au niveau population sont l'objet de nombreuses controverses et expliquent l'absence de consensus sur une valeur limite supérieure de sécurité. La thyroïde saine est capable de s'adapter à des variations importantes de court terme des apports en iode. Cependant dans les populations exposées chroniquement à des apports élevés en iode, on constate la présence d'anomalies cliniques (goitre) ou biologiques (distribution de la TSH) qui montrent qu'en dépit d'un statut majoritairement euthyroïdien, des segments plus ou moins importants de sujets exposés échappent à ces mécanismes régulateurs. L'étude réalisée au Japon (Hokkaido) montre que les concentrations en iode sont corrélées à la TSH ($r = 0,21, p < 0,001$) et associées à une fréquence de TSH supranormale (TSH > 5) comprise entre 0 et 9,7 % (42). Au Niger, les fréquences de goitre et de TSH $> 4,2 \text{ mU/l}$ étaient respectivement de 44 et 29 % parmi les volontaires américains utilisant, pour certains depuis 32 mois, un dispositif de traitement de l'eau à base de résines iodées (20). En Chine, chez des écoliers de 6-15 ans, les variations des concentrations médianes en iode de l'eau de

boisson (187-1145 $\mu\text{g/l}$) et des urines (520-1961 $\mu\text{g/l}$) sont étroitement associées aux fréquences de goitre à l'échographie (12-38 %) (49). Parmi les enfants américains observés en 1972, 6,8 % présentaient un goitre, sa fréquence (4,4-9,8 %) s'élevant parallèlement aux apports moyens en iode mesurés dans les différents états (46).

Expérimentalement chez l'homme, un apport supplémentaire de 500 μg d'iode (KI) pendant 28 jours, en plus de l'apport journalier habituel estimé à 250 μg , provoque une baisse légère de la T_4 libre (-0,86 pmol/l) et une hausse réciproque de la TSH (0,59 mU/l) qui maintiennent les volontaires dans les limites de l'euthyroïdie, bien que certains dépassent le seuil de référence (TSH \geq 5,0 mU/l) (50). Des apports élevés en iode favoriseraient l'apparition ou la progression des pathologies thyroïdiennes auto-immunes, ce que suggèrent les corrélations géographiques comparant des populations à apports (modérément) élevés en iode à celles ayant des apports adéquats ou légèrement déficitaires (51).

Pour l'OMS, la FAO et de nombreux pays, des régimes apportant 1000 μg d'iode par jour ne sont pas considérés comme potentiellement nocifs. Cette valeur rapportée au poids (17 $\mu\text{g/kg}$ pour un adulte de 60 kg) permet de calculer les limites supérieures de sécurité à appliquer aux différents groupes d'âge. Le Scientific committee for food (SCF) de l'UE, en prenant en compte les différences significatives de tolérance à des apports élevés en iode, a fixé la limite supérieure de sécurité des apports chez l'adulte à 600 $\mu\text{g/jour}$, et calculé les valeurs pour chaque tranche d'âge (Tableau 5) (52). L'AFSSA dans son rapport sur l'enrichissement des aliments a adopté comme limite supérieure de sécurité pour l'iode, un apport de 500 $\mu\text{g/jour}$ (53). Ces différences dans la perception du risque lié aux apports élevés en iode traduisent les divergences d'opinion entre les commissions d'experts en charge de définir les apports journaliers recommandés.

<i>Age (ans)</i>	<i>Limite supérieure de sécurité ($\mu\text{g/jour}$)</i>
1-3	200
4-6	250
7-10	300
11-14	450
15-17	500
18-60	600

Tableau 5 : Limites supérieures de sécurité des apports en iode (European Commission, SCF, 2002) (52)

4 - FACTEURS GOITRIGENES

La persistance d'un taux résiduel significatif de goitre dans diverses populations, à l'issue de programmes de prophylaxie iodée correctement engagés, ainsi que la discordance relevée dans certaines endémies entre la prévalence de goitre et l'apport iodé, suggèrent le rôle additionnel de facteurs goitrigènes alimentaires et/ou environnementaux, parfois en relation avec les activités humaines. Ces facteurs goitrigènes relèvent de structures chimiques très différentes qui peuvent interférer avec toutes les étapes de la fonction hormonale thyroïdienne : transport actif et organification de l'iode, synthèse et libération des hormones thyroïdiennes, récepteurs périphériques des hormones (54). La présence de ces facteurs a été démontrée dans de nombreux foyers de goitre endémique (Chine, Colombie, Finlande, Nigeria, Nouvelle-Zélande, Tasmanie, Zaïre) dans diverses régions du monde (Tableau 6).

	Goitrigènes	Vecteurs	Zone d'endémie
Glucosides cyanogénétiques			
- linamarine	thiocyanate	manioc	Nigeria, Congo, Colombie
Glucosinolates			
- progoitrine	5-vinyl-2-thiooxazolidone	herbages	Finlande, Tasmanie
- glucobrassicine	thiocyanate	radis, choux, mil	Soudan
- sinigrine	isothiocyanate	moutarde, raifort	Tasmanie
- sinalbine	isothiocyanate	moutarde, colza	
Flavonoïdes			
	glycosylvitexine	petit mil, sorgho	Soudan
	apigénine, lutéoline	millet (<i>fonio</i>)	zone sahélienne
Iode			
	iodure	algues	Japon, Corée
	iodure	eau de distribution	Chine
Carbonate de lithium	lithium	eau de distribution	Venezuela
Disulfures aliphatiques	méthyl-, éthyl-, n-propyl-	oignon, ail	Liban, Algérie
		eau de distribution	Colombie

Tableau 6 : Principales endémies goitreuses associées à des facteurs goitrigènes naturels

Dans les populations européennes, même si des liens de causalité n'ont que rarement été établis, un certain nombre de substances goitrigènes ont été identifiées et sont susceptibles de retentissement sur la fonction thyroïdienne des populations exposées. Il s'agit le plus souvent d'hétérosides, dont les propriétés antithyroïdiennes sont déterminées par la nature de l'aglycone.

4.1 - Thiocyanate

L'anion thiocyanate (SCN⁻) agit comme compétiteur de l'iode au niveau de la pompe à iode, et à concentrations élevées il augmente l'efflux d'iode ("fuite d'iode") hors de la thyroïde. Son action goitrigène peut être compensée par une augmentation de l'apport iodé. L'hydrolyse des glucosides cyanogénétiques et des glucosinolates libère de l'acide cyanhydrique qui est détecté au niveau hépatique en SCN. La cyanogénèse (synthèse de l'acide cyanhydrique [acide prussique]) est commune à plus de 2700 plantes vasculaires (55). Les principaux glucosides cyanogénétiques sont présents dans les tubercules, les graines, ou les feuilles de nombreuses plantes cultivées. Certaines contiennent plus de 20 mg/100 g de poids frais de thiocyanate lié et sont potentiellement toxiques pour l'homme, comme les pousses de bambou (800 mg), les amandes d'abricot (40-400 mg), les haricots de Lima (150-550 mg), les jeunes pousses de sorgho (250 mg), ou les feuilles (80-105 mg) et tubercules (55 mg) de manioc (*Manihot esculenta*). En Afrique centrale, dans les populations où le manioc est un aliment de base, les concentrations élevées (plasmatiques et urinaires) en SCN issu de la linamarine, glucoside cyanogénétique présent dans toutes les parties comestibles du manioc, sont en corrélation étroite avec l'intensité de l'endémie goitreuse décrite du Nigeria au Zaïre (56).

Les glucosinolates sont des β -glucosides dont la toxicité et les propriétés antithyroïdiennes dépendent de la structure de leur chaîne latérale. Dans les typologies alimentaires européennes, deux grandes familles de Dicotylédones contribuent à l'apport en glucosinolates, les Brassicacées (choux, brocolis, choux-raves, navets, rutabagas, colza, moutarde, raifort) et les Capparacées (câpres). Dans certaines plantes comme le colza, on retrouve plus de 30 glucosinolates différents. Ils sont responsables de la saveur piquante d'aliments comme la moutarde ou le raifort. Dans toutes les plantes, les glucosinolates sont associés à une thioglucosidase (myrosinase [myrosinolase]) qui selon les conditions du milieu (pH, Fe²⁺) les hydrolyse en β -glucose, sulfate, et une molécule d'isothiocyanate (à pH > 7), ou de nitrile (à pH < 4). Les allyl-, benzyl- et butyl- glucosinolates sont hydrolysés en SCN. Les concentrations de SCN les plus élevées (mg/100 ml) se retrouvent dans les jus extraits des radis (0,7), des choux-raves (2,2), des choux (8,5) et des choux-fleurs (8,8-10,2). Les isothiocyanates (huile de moutarde) de la moutarde et du colza sont de puissants antithyroïdiens. Les butyl-, allyl-, et méthyl-isothiocyanates interviennent en inhibant de façon spécifique le transport de l'iode.

Des surcharges sévères ou modérées en SCN peuvent également résulter d'une exposition active et/ou passive au tabagisme (57). L'acide cyanhydrique présent dans la fumée du tabac est détecté selon la même voie au niveau hépatique en SCN, qui exerce ses propriétés antithyroïdiennes sur la thyroïde. L'activité antithyroïdienne de la pratique tabagique se traduit par une augmentation du volume de la thyroïde, selon une relation probable dose-effet, les anciens fumeurs ayant un volume thyroïdien médian intermédiaire entre les volumes des non-fumeurs et des fumeurs évalués dans la même population (58).

La présence de plusieurs facteurs antithyroïdiens dans une même plante (environ 70 glucosinolates et plus de 60 glucosides cyanogénétiques connus) fait que le potentiel goitrigène des plantes consommées par l'homme est en général très supérieur aux effets mesurés en expérimentation animale à partir des formes chimiquement pures. En dépit de la dégradation de la thioglucosidase par la chaleur lors de la cuisson des légumes, des quantités importantes d'isothiocyanates sont retrouvées dans les urines des populations consommant de grandes quantités de Crucifères (Chine, Asie du Sud-Est) attestant d'une capacité intrinsèque des bactéries intestinales à hydrolyser des glucosinolates (59).

4.2 - Goitrine (5-vinyl-2-thiooxazolidone)

La goitrine (C_5H_7ONS) est issue de l'hydrolyse au niveau intestinal, sous l'action de la thioglucosidase (myrosinase [myrosinolase]), de la progoitrine, glucosinolate présent dans de nombreuses Brassicacées (choux, navets, colza, moutarde, etc.). La concentration moyenne (étendue) des diverses variétés de choux d'hiver est de 0,33 mg/100 g (0,05-1,92 mg/100 g). L'action antithyroïdienne de la goitrine s'exerce au niveau de la synthèse des hormones thyroïdiennes en particulier par une inhibition de la thyroperoxydase. Elle est détruite en milieu acide et par chauffage. Son importance du point de vue épidémiologique dans la survenue de dysfonctionnements thyroïdiens a été démontrée en Finlande et en Tasmanie, où des poussées épidémiques de goitre observées chez les écoliers ont été mises en relation avec la consommation de laits riches en thiooxazolidones. La présence de goitrine dans le lait était le résultat de la consommation par les vaches laitières d'herbages et de fourrages parasités par des Brassicacées (60). Expérimentalement, les concentrations de thiooxazolidones mesurées dans le lait de vache correspondent à un transfert de 0,1 % de la progoitrine contenue dans des tourteaux de colza. L'action goitrigène de la 5-vinyl-2-thiooxazolidone est indépendante du statut iodé et n'est pas compensée par un apport supplémentaire en iode.

4.3 - Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques présents dans la majeure partie des plantes comestibles sous la forme de pigments et/ou tannins. Ils dérivent tous d'une structure initiale unique (chalcone) et se différencient selon leur degré d'oxydation en 3-désoxyflavonoïdes (flavanones, flavones) et 3-hydroxyflavonoïdes (flavonols, anthocyanes, catéchines). Ils résistent à la température, à l'oxydation, mais sont très sensibles à la lumière. Une alimentation de type occidental comportant des fruits, des légumes-feuilles, des graines, ainsi que du vin, du café ou du thé représente un apport moyen en flavonoïdes supérieur à 1 g/jour. De nombreux aliments de base des pays en développement sont particulièrement riches en flavonoïdes (petit mil, millet, sorgho, haricots, arachides). Expérimentalement chez le rat, l'incorporation à la ration, de graines de soja, d'arachide, de noix de cajou, de noix d'arec ou d'amandes non mondées se traduit par une hyperplasie thyroïdienne, qui

n'apparaît pas en l'absence des enveloppes pigmentées des graines. Les tannins isolés des enveloppes et purifiés interfèrent de façon complexe avec le métabolisme de l'iode en diminuant son transport et son organification et en augmentant l'efflux d'iodure à partir de la thyroïde. Ils agissent également comme inhibiteurs de la thyroperoxidase (61).

Les observations épidémiologiques soulignent l'étroite association entre goitre endémique et consommation importante et monotone d'aliments riches en flavonoïdes (Soudan). Le rôle probable du petit mil, du millet et du sorgho dans l'étiologie du goitre endémique observé dans les populations de la zone sahélienne sèche a été démontré expérimentalement (62). Ces trois céréales, qui constituent l'essentiel de l'apport énergétique des populations de la zone sahélienne, sont riches en pigments phénoliques, dont certains aglycones libérés par hydrolyse, comme l'apigénine et la lutéoline, ont *in vitro* une activité goitrigène supérieure au 6-propyl-2-thiouracile (PTU) molécule de référence dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

4.4 - Anions et anions complexes monovalents

Du fait de la faible spécificité du mécanisme de transport actif (NIS) de l'iode par le thyrocyte, les halogènes (brome, chlore, fluor) et certains anions complexes monovalents (perchlorate, nitrate) proches de l'iode par leur réactivité et leur électronégativité peuvent entrer en compétition avec l'iodure au niveau du transporteur. Cette faible spécificité est utilisée à des fins de diagnostic dans l'exploration isotopique *in vivo* de la thyroïde par le technétium administré sous forme de pertechnétate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) et dans l'exploration des troubles de l'hormonogénèse par le test au perchlorate (ClO_4^-).

Chez l'animal exposé à une surcharge en brome, la thyroïde présente des anomalies morphologiques et fonctionnelles qui attestent d'un effet goitrigène (63). On ne dispose cependant pas d'observations similaires chez l'homme. La présence de goitre endémique dans des populations présentant des signes d'intoxication chronique par le fluor (fluorose dentaire) laisse entrevoir un possible rôle inhibiteur du fluor sur le transport de l'iode. Des observations récentes en Afrique du Sud suggèrent une relation dose-effet entre concentrations en fluor dans l'eau de boisson et incidence du goitre endémique (64).

La pollution par les perchlorates utilisés dans l'industrie (explosifs, herbicides, engrais) des nappes souterraines et des eaux de distribution (4 à 18 $\mu\text{g/l}$) pourrait correspondre à une ingestion de 8 à 36 $\mu\text{g/jour}$ d'après les études de surveillance américaines, constituant un éventuel risque pour la thyroïde. Chez des volontaires sains, l'ingestion de 10 mg/jour de perchlorate pendant 14 jours a entraîné une diminution de 38 % de la fixation de l'iode (65, 66). Les nitrates (NO_3^-) sont suspectés dans certaines régions d'Allemagne et des Pays-Bas comme facteur explicatif de la survivance d'une hyperplasie modérée de la thyroïde chez les jeunes enfants scolarisés, en dépit d'apports en iode adéquats (67).

L'action sur la thyroïde du lithium, métal alcalin (groupe IA) utilisé dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive est bien documentée. Les sels de lithium (bromure, citrate, gluconate)

réduisent la production d'hormones thyroïdiennes et induisent dans 30 à 40 % des cas une hypothyroïdie souvent accompagnée d'un goitre (68). Alors que la concentration en lithium est parfois très élevée dans certaines évaporites, une association entre consommation d'eaux riches en lithium et la présence de goitre endémique n'a été observée qu'au Venezuela.

4.5 - Iode

L'action inhibitrice de l'iode était classiquement utilisée dans le traitement de l'hyperthyroïdie. L'iode stable étant prescrit par voie orale (solution de Lugol à 5 %), une prise de 6 mg d'iodure par jour en général suffit à bloquer une thyroïde hyperfonctionnelle. Une surcharge aiguë en iode entraîne une désactivation du transport actif de l'iode, avec un bloc transitoire de l'organification (effet Wolff-Chaikoff) et un freinage de la sécrétion de T_4 . On constate en parallèle une augmentation de l'efflux d'iode non hormonal (69).

L'inhibition de la fixation de l'iode par une dose élevée d'iode stable (KI) est mise à profit dans le cadre des mesures de prévention de l'irradiation de la thyroïde par des radioisotopes de l'iode (70). C'est la raison pour laquelle des comprimés d'iodure de potassium ont été pré-distribués aux populations vivant à proximité des sites électronucléaires (*cf. Chapitre VI "Iode et risque nucléaire"*).

4.6 - Les dioxines, furanes et PCB

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC) (polychlorodibenzodioxines [PCDD], polychlorodibenzofuranes [PCDF], et polychlorobiphényles [PCB]) sont des agonistes de la thyroxine et font partie des perturbateurs endocriniens (endocrine-disrupting xenobiotics, ang.) (72). Leurs effets évalués chez l'animal exposé à des congénères purs, sont difficiles à transposer à la population générale soumise à des associations de contaminants présents à très faibles doses. Une exposition aux HAPC se traduit chez le rat par une hypothyroxinémie, un retard de développement neurologique et un déficit moteur (72). Aux Pays-Bas, chez 38 enfants nourris exclusivement au sein répartis en deux groupes selon les concentrations en dioxines du lait maternel, les plus exposés présentaient de faibles modifications de la T_4 et de la TSH (73). On ne dispose cependant pas d'études mesurant l'exposition *in utero* durant la totalité de la grossesse (74).

5 - LE SEL ALIMENTAIRE VECTEUR D'IODE

C'est à Jean-Baptiste Boussingault (1801-1887) que revient le mérite d'avoir démontré en 1833 l'efficacité d'un sel naturellement riche en iode dans la prévention du goitre endémique. Comparant la fréquence de goitre chez les Indiens de Colombie, selon qu'ils utilisaient un sel marin ou un sel extrait des mines de Guaca sur les hauts plateaux de la région d'Antioquia, il concluait à l'effet protecteur du sel de terre, dont l'analyse des eaux mères mit en évidence la très grande richesse naturelle en iode comparée au sel marin (75). Il faudra cependant attendre les résultats du premier essai d'intervention mené à Akron (Ohio) par Marine et Kimball de 1917 à 1920 sur 4495 jeunes adolescentes de 11 à 18 ans, dont 2190 recevaient une supplémentation en iodure de sodium, pour que l'action tant thérapeutique que prophylactique de l'iode soit reconnue (76). Ce n'est finalement qu'en 1922 que le sel enrichi artisanalement en iode est introduit comme mesure de santé publique dans la prévention du goitre endémique parmi la population d'une fraction du canton suisse d'Appenzell. Très rapidement cette pratique s'étendra aux autres cantons de la Confédération, ainsi qu'aux pays proches (Autriche, 1923).

A l'occasion des nombreuses rencontres internationales consacrées à l'alimentation de la population mondiale (Sommet mondial pour les enfants, New York, 1990 ; Conférence internationale sur la Nutrition, Rome, 1992) l'OMS, la FAO et l'UNICEF ont fait entériner le principe de l'iodation universelle du sel comme moyen de prévention de la déficience en iode (77).

Il est important de mentionner aux consommateurs que le sel marin récolté dans les marais salants est naturellement pauvre en iode (présent à l'état de traces) et que pour répondre aux besoins de santé publique en matière de prévention de la déficience en iode, il doit obligatoirement être enrichi par l'addition d'un composé iodé.

5.1 - La production d'iode

Le Chili (50 %), le Japon (31 %), les Etats-Unis (10 %) et la Russie (9 %) assurent l'essentiel de la production d'iode. Le marché mondial est estimé à 18.000 tonnes (1998), les produits de contraste iodés constituant la principale demande (23 %), loin devant les besoins en nutrition humaine (8 %) et animale (5 %). La récolte et le traitement des algues sont aujourd'hui presque totalement abandonnés au profit de l'exploitation des gisements de nitrate du Chili et des saumures de pétrole. Le Chili domine depuis la fin du XIXe siècle l'essentiel de la production d'iode grâce à l'exploitation des caliches, évaporites fossiles exploitées pour leur richesse en nitrate de sodium et contenant de 0,07 à 0,18 % d'iode (iodure et iodate). Les saumures et les gaz recueillis lors de l'exploitation du pétrole constituent

la seconde source et contiennent de 30 à 150 ppm d'iodure. Après enrichissements successifs et raffinage, l'iode pur est obtenu par sublimation.

5.2 - Les techniques d'enrichissement en iode du sel

Tous les sels reconnus de qualité alimentaire ($\text{NaCl} \geq 97 \%$, poids sec, hors additifs, *Codex Alimentarius*), sels de mer, sels gemme et ignigènes peuvent être enrichis en iode. Les législations européennes autorisent pour l'enrichissement en iode du sel destiné à l'alimentation humaine les iodures et/ou les iodates de sodium et/ou de potassium (NaI , NaIO_3 , KI , KIO_3). Les premiers essais d'intervention (Etats-Unis, Suisse, Autriche) utilisaient les iodures de sodium ou de potassium. Les iodates, plus stables dans un environnement humide, ont été introduits plus tardivement avec l'extension des programmes de prévention de la carence en iode vers les pays en développement (78). La toxicité des iodates (rétine, rein) est bien documentée chez l'animal. Chez l'homme, les conditions d'utilisation (*per os*) et les très faibles concentrations utilisées dans les programmes de prévention de la déficience en iode semblent exclure tout risque pour les populations humaines (79).

Dans les unités de traitement mécanique, une solution d'iodure (ou d'iodate) est pulvérisée en continu sur le ruban transporteur qui achemine le sel à enrichir. Le sel est ensuite conditionné après séchage. Le mélange entre le sel et le composé iodé peut également être effectué à sec, l'homogénéisation, plus difficile à réaliser, étant assurée par un convoyeur à vis sans fin. Le sel étant un produit très hygroscopique, et pour éviter une reprise en masse, les sels fins sont le plus souvent additionnés d'un produit anti-agglomérant (carbonate de magnésium et/ou phosphate tricalcique) réalisant autour de chaque cristal de sel un film insoluble à l'eau qui l'isole de l'humidité ambiante.

Les taux d'enrichissement (exprimés en composés iodés) sont très variables selon les pays, de 5 à 100 mg/kg de sel. Les teneurs en iode du sel sont calculées à partir des critères de sévérité de la déficience en iode, elles prennent en compte les pertes naturelles en iode avant consommation (qualité du sel, climat, conditionnement) et sont pondérées par la consommation individuelle (estimée) de sel.

5.3 - Critères de qualité

La stabilité du sel iodé a fait l'objet de nombreuses controverses, selon que les conditions de conservation soient optimales, ou qu'elles prennent en compte les conditions d'environnement de l'utilisation domestique usuelle. On constate une diminution de la concentration de l'iode après enrichissement, lorsque le sel est exposé à une humidité et une ventilation excessives, une température de stockage élevée, un pH acide, et qu'il renferme des traces d'oxydes métalliques (Fe, Cu). Ces pertes peuvent être ralenties, voire diminuées par l'utilisation d'iodates, moins solubles (NaIO_3 90 g/l ; KIO_3

81,3 g/l, à 20 °C) que les iodures (NaI 1790 g/l ; KI 1270g/l, à 20 °C). Elles sont également atténuées par la présence d'agents stabilisants et dessiccateurs autorisés par la réglementation. La présence d'un film en polyéthylène à l'intérieur des emballages a de plus fortement réduit la tendance à la migration de l'iode vers l'emballage de papier ou de carton. On admet qu'une perte de près de 30 % advient dans les trois mois qui suivent le conditionnement du sel, ces pertes se stabilisant par la suite.

5.4 - Introduction de substances iodées dans les produits alimentaires

En 1943 les Pays-Bas, pour lutter contre le goitre endémique réapparu durant la deuxième guerre mondiale, ont imposé le sel iodé dans la préparation du pain (46 mg de KI par kg de sel). Le taux d'enrichissement du sel destiné à la boulangerie a ensuite été successivement augmenté à 60, puis à 70-85 mg/kg de sel. Cette mesure a également été introduite de façon expérimentale en 1954 en Australie (district de Canberra) (80). En Suisse, l'essentiel de la fabrication du pain (97 % de la production) est faite avec du sel iodé (20 mg KI/kg de sel).

L'iodate de potassium a été introduit à partir de 1955 dans la fabrication du pain aux Etats-Unis pour des impératifs purement technologiques et sans objectif nutritionnel, avec le développement du pétrissage long et à vitesse rapide qui oxyde davantage la pâte et améliore la mie et la texture. L'utilisation intensive de KIO_3 s'est traduite par des concentrations en iode très élevées dans certains produits de boulangerie de grande consommation, comme le pain de mie (150 μ g par tranche, 884 μ g/100g) ou les petits pains (99 μ g l'unité, 246 μ g/100g) (81). En Tasmanie, c'est comme mesure de prophylaxie de la déficience en iode que l'utilisation de KIO_3 dans la préparation du pain a été introduite en 1966. L'introduction parallèle des iodophores dans l'industrie laitière a augmenté le risque d'apports excessifs en iode et l'incidence des épisodes de thyrotoxicose (82).

La rétention de l'iode dans les aliments après ajout de sel iodé a fait l'objet de très peu d'observations. Elle dépend des modes de cuisson, de la durée et de la température de cuisson, de la quantité d'eau utilisée et de la nature de l'aliment. Soumis à un chauffage à sec, le sel iodé ne contient plus que 42,3 % de sa concentration initiale. Les pertes sont légèrement plus élevées durant la friture que lors d'une cuisson au four, à la vapeur ou à l'eau. La rétention de l'iode après friture, dans des légumes salés avec du sel iodé, varie selon leur texture : poivron vert (86,1 %), aubergine (82,2 %), chou chinois (56,9 %), pomme de terre (44,5 %) et haricots verts (36,6 %). La rétention lors de la cuisson à l'eau ou à la vapeur (10 min.) est en général supérieure : pomme de terre (53,9 %), haricots verts (47,0 %) (83).

Un travail expérimental récent réalisé en Thaïlande montre que les concentrations en iode durant la préparation de produits alimentaires salés avec du sel iodé (KIO_3) évoluent également selon les conditions de milieu, la présence d'additifs alimentaires, d'épices, et du contact avec des métaux agissant comme catalyseurs d'oxydoréduction. Les pertes en iode mesurées dans des aliments salés

avec du sel iodé dépendent de la concentration du milieu en sucres réducteurs (glucose, lactose), en acides (citrique, phosphorique), et en conservateurs (bisulfite de sodium). Elles varient également selon l'acidité du milieu (pH 3 à pH 9), et le matériau des ustensiles de cuisson (verre, acier inoxydable, aluminium, cuivre). Les pertes en iode sont importantes en présence de condiments ou d'épices (ail, poivre, pâte de curry, piment frais ou séché), et augmentent au contact du cuivre, elles atteignent 100 % avant même toute cuisson, en présence d'acide ascorbique (concentration 0,1 % et 0,5 %) (84).

6 - LE SEL IODE EN EUROPE

6.1 - L'exemple suisse

La Suisse constitue à juste titre une référence en matière de santé publique dans sa politique de prévention de la carence iodée par l'utilisation du sel enrichi en iode (85). Partant d'une situation de carence avérée (0,1 % de crétins dans la population du canton de Berne au début du XX^e siècle) l'introduction en 1922 du sel iodé enrichi en KI à un taux de 5 mg/kg (3,8 mgI/kg), s'accompagnait d'une disparition rapide des formes sévères de crétinisme et d'une régression de la prévalence de surditité. La persistance d'une hyperplasie thyroïdienne modérée chez l'enfant devait conduire les autorités à porter le taux d'enrichissement successivement à 10 mg/kg de sel en 1962, 20 en 1980, puis 32,5 en 1998, (équivalant à 7,6, 15,3 et 25 mgI/kg) pour compenser l'effet de la diminution de la consommation de sel (12 g par personne et par jour en 1925, 6 g en 1976) consécutive aux campagnes de prévention des maladies cardiovasculaires. Durant cette même période, la part de marché du sel iodé à usage domestique a connu une progression constante, jusqu'à atteindre actuellement 90-95 % du sel consommé. La diminution de la contribution nette du sel iodé à la couverture des apports en iode a de plus été largement compensée par la progression de la consommation des produits laitiers et des fromages (multipliée par huit en 30 ans). L'enrichissement du sel à usage industriel (cantines, industries agroalimentaires) a été maintenu au taux de 10 mg/kg pour tout le sel en vrac.

Cette adaptation de la réglementation à l'évolution de l'utilisation du sel domestique et aux nouveaux modes de consommation (restauration collective, produits transformés) a permis une correction satisfaisante de la déficience en iode. Entre 1920-23 et 1984-85, les volumes thyroïdiens mesurés à l'autopsie ont diminué de 6,8 ml à 1,2 ml chez le nouveau-né et de 34 ml à 11,6 ml chez l'adolescent (11-20 ans). La médiane d'excrétion en iode urinaire évaluée lors de la dernière enquête nationale (1999, 600 enfants de 6-12 ans) était de 11,5 µg/100 ml (étendue : 0,5-41,3 µg/100 ml), et la prévalence de goitre parmi la population d'enfants scolarisés inférieure à 3 % (86).

6.2 - Les réglementations dans les pays d'Europe occidentale

L'European Thyroid Association (ETA) dans une synthèse des informations cliniques (prévalence de goitre) ou biologiques (concentration en iode urinaire) disponibles dans les divers pays européens avait conclu en 1985 que dans de nombreuses régions d'Europe, les apports en iode médians se situaient en dessous des apports recommandés pour les populations adultes. Seuls, l'Islande, les pays scandinaves et la Grande-Bretagne ne présentaient pas à cette date de problème de goitre endémique (87).

Les mises à jour successives du rapport de l'ETA en 1989, en 1992 à Bruxelles lors d'une réunion consacrée exclusivement à la nutrition iodée dans les pays industrialisés (88), et enfin à Göteborg en 2002, ont montré la nécessité d'une adaptation permanente des législations sur le sel iodé à l'évolution des comportements alimentaires et des technologies de transformation des produits alimentaires, et de disposer d'une surveillance continue du statut iodé des populations européennes (89, 90).

Sur les 581 millions d'habitants des 32 pays d'Europe occidentale et centrale, 64 % vivent dans un pays encore exposé à un risque de déficience en iode :

- 15 pays ont une maîtrise efficace de la déficience en iode : Autriche, Bosnie, Bulgarie, Chypre, Croatie, Finlande, Grande-Bretagne, Macédoine, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Suisse, Yougoslavie (Serbie),
- 4 pays ont une maîtrise efficace de la déficience en iode, mais non documentée récemment : Islande, Luxembourg, Norvège, Suède,
- 13 pays sont exposés à une déficience en iode (programmes de lutte contre la déficience en iode inadaptés) : Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Roumanie, Slovaquie, Turquie, Yougoslavie (Monténégro),
- 1 pays est soumis à une déficience en iode, mais non documentée : Albanie.

La totalité des pays européens ont opté au niveau de la population générale, pour l'utilisation du sel comme vecteur de l'iode dans la prévention des troubles liés à une déficience/carence en iode. Ce recours généralisé à la prophylaxie iodée par le sel enrichi en iode, s'inspirait pour une large part à ses débuts de l'exemple suisse. L'accès à un sel enrichi en iode est autorisé dans tous les pays européens, et le taux moyen (étendue) d'enrichissement est de 15-20 mg (5-60 mg) par kg de sel, avec des taux très variables, 8-13 mg/kg au Danemark, 40-70 mg/kg en Turquie (Tableau 7).

Pays	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Allemagne	1983 (20)	2001	KIO ₃	15-25	V	sel domestique (~ 57 %) agroalimentaire (1991) (~ 43 %)
Autriche	1923 (5)	1999	KI	15-20	V	sel domestique (95 %) agroalimentaire
Belgique	1990	1992	NaI, KI, KIO ₃		V	sel domestique (~ 10 %)
Espagne	1982		KI, KIO ₃	51-69	V	sel domestique (~ 16 %)
Finlande		1998	KI	25	V	sel domestique (> 90 %)
France	1952 (10-15)	2003	NaI, KI	15-20	V	sel domestique
Danemark	1998	2000	KI	8-12	S	sel domestique
				8-12	S	sel destiné à la boulangerie
Grande-Bretagne		1992	KI	10-22	V	sel domestique (~ 2,5 %)
Grèce	1976 (30)	2000	KI	40-60	V	sel domestique (~ 18 %)
Irlande		1992	KI	10-22	V	sel domestique
Italie	1972	1998	KI, KIO ₃	24-42	V	sel domestique (~ 3 %)
Luxembourg		2000	NaIO ₃ , KIO ₃	15	V	sel domestique
Norvège		1992	KI	5	V	sel domestique
				30-40	V	sel domestique
Pays-Bas	1928	1999	KI, KIO ₃	70-85	V	sel destiné à la boulangerie
				20-30	V	sel destiné aux produits carnés
Portugal	1971	1996	KI	25-35	V	sel domestique
Suède	1983		KI, NaI	40-70	V	sel domestique
				20-30	V	sel domestique (~ 95 %)
Suisse	1922 (3,75)	2002	KI, KIO ₃	10	V	agroalimentaire (~ 70 %)

(1) date d'introduction (taux initial), (2) de dernière révision, (3) substance, (4) taux enrichissement en vigueur (mgI/kg), (5) usage V/S (Volontaire/Systématique), (6) utilisation (pénétration %)

Tableau 7 : La réglementation sur le sel iodé dans les pays de l'Union européenne et la Suisse (mise à jour 2003) (avec la collaboration de B. Moinier, Comité des Salines de France, Association des Producteurs de Sel Européens)

L'enrichissement est volontaire et limité au sel à usage domestique dans la plupart des pays, il n'est obligatoire que dans 10 pays, principalement d'Europe centrale. L'enrichissement est en majorité à base d'iodure de potassium, certains états autorisant indifféremment les deux formes, iodure et iodate. L'utilisation du sel iodé par les industries agroalimentaires reste exceptionnelle.

Parmi les 15 pays de l'UE, plus la Suisse, seul le Danemark impose une supplémentation universelle en iode (sel domestique et sel destiné à la boulangerie). L'Allemagne, l'Autriche, les Pays-Bas et la Suisse autorisent l'utilisation de sel iodé dans les produits transformés. Dans les dix pays restants, seul le sel à usage domestique est libre d'enrichissement en iode. Les taux d'enrichissement en

iode en vigueur pour les produits industriels sont compris entre 8-12 mg/kg de sel au Danemark et 70-85 mg/kg de sel aux Pays-Bas. En Allemagne, Autriche et Danemark, les sels à usage domestique ou destinés aux industries agroalimentaires ont des taux d'enrichissement identiques, alors qu'aux Pays-Bas et en Suisse, des taux d'enrichissement différents ont été adoptés. En Allemagne, Autriche et Suisse, l'autorisation d'utilisation de sel enrichi en iode est valable pour la totalité des produits transformés. Aux Pays-Bas, cette autorisation n'est délivrée qu'à deux grandes familles de produits transformés, les produits de boulangerie (70-85 mgI/kg) et les produits carnés (20-30 mgI/kg), au Danemark, elle ne s'applique qu'aux seuls produits de boulangerie (8-12 mg/kg).

La pénétration du sel iodé reste cependant très variable selon les pays et dépend du degré d'implication des pouvoirs publics responsables de la réglementation du produit, voire de sa promotion. Seuls 27 % des ménages européens ont accès au sel iodé. L'Europe se distingue donc des autres continents par un très faible taux de pénétration du sel iodé. Le pourcentage de sel iodé à usage domestique est inférieur à 5 % en Italie et en Angleterre, il atteint 45-50 % en France, 50-60 % aux Etats-Unis, et dépasse 90 % en Suisse et en Autriche.

7 - LE SEL IODE EN FRANCE 1952-2003

7.1 - Le marché du sel alimentaire

Les ventes de sel destiné à la consommation humaine (importations comprises) sont stationnaires, voisines de 400 000 tonnes (397,4 Mt entre 1991 et 1995, 402,8 Mt entre 1996 et 2001) représentant de 18 à 20 % du marché total du sel. Les ventes de sel en petits conditionnements (emballages de 100, 250, 500g, et 1 kg) étaient en 2002 de 85 000 tonnes, réparties entre sel fin (25,3 %), gros sel (60,9 %), sel gris (12,4 %) et autres, dont fleur de sel (1,4 %).

Des informations détaillées sur les apports alimentaires (mesure indirecte) et l'élimination urinaire de sodium (total des ingesta sodés) dans la population française sont disponibles dans le rapport "Sel" publié par l'AFSSA (91). Les aliments transformés représentent plus de 80 % des apports quotidiens : le pain (et les biscottes), la charcuterie, les soupes, les fromages, et les plats composés constituant les 5 principaux vecteurs de sel dans les deux enquêtes françaises INCA (OCA) et SU.VI.MAX (U557 INSERM). Les données existantes montrent que le sel d'ajout volontaire ne contribue que très marginalement à l'apport total en chlorure de sodium (< 10 % dans la majorité des études) et que dans les populations occidentales la fraction des utilisateurs de salière domestique est de l'ordre de 50 % (91, 92).

Les habitudes de consommation de sel et l'utilisation de la salière domestique ont été récemment évaluées sur un sous-échantillon de 157 volontaires (42-67 ans) de la cohorte SU.VI.MAX. La pesée

des salières individuelles à l'issue des 7 journées d'enquêtes alimentaires montre que les volontaires ajoutaient en moyenne 2,03 g de sel par semaine (0,29 g/jour) à leurs plats. L'ajout volontaire de sel évalué sur les seuls utilisateurs de salière (56 %) était de 3,34 g par semaine (0,48 g/jour) (93).

7.2 - Réglementation sur l'iodation du sel

La définition du sel alimentaire relève de l'arrêté du 28 juin 1912, les modalités de l'enrichissement en iode ont été précisées aux industriels par l'arrêté du 28 février 1952. Ces conditions d'enrichissement ont été reprises sans changement dans les arrêtés du 23 juin 1993 et du 28 mai 1997 :

- substance d'apport nutritionnel : iodure de sodium (NaI),
- taux d'enrichissement : 12,5 mgI/kg de sel, tolérance (10-15 mg I par kg de sel),
- enrichissement autorisé pour les seuls sels alimentaires en emballages maximum de 1 kg,
- agents stabilisateurs et dessiccateurs : 20 mg/kg de phosphate tricalcique (E 341), magnésie (E 528), oxyde de magnésium (E 530), ou carbonate de magnésium (E 504) seuls ou en mélange, 35 mg/kg d'hyposulfite de sodium),
- dénominations "sel de table iodé", "sel de cuisine iodé" seules autorisées sur les emballages,
- indication de l'année et du trimestre de fabrication.

Les dispositions concernant l'enrichissement en iode du sel de qualité alimentaire ont fait l'objet d'un avis de l'AFSSA (31 juillet 2002) modifiant l'arrêté du 28 mai 1997 (Annexe). Les modifications concernent la substance d'apport nutritionnel utilisée pour l'enrichissement (NaI ou KI), le taux d'enrichissement (15-20 mgI/kg de sel), et l'extension de l'utilisation du sel iodé à la restauration collective et hors foyer. En l'absence de conclusions définitives sur l'innocuité des iodates, l'AFSSA a suivi l'avis de l'Académie de Médecine recommandant l'enrichissement du sel avec des iodures de sodium ou de potassium exclusivement. Toutes ces dispositions ne s'appliquent pas aux sels artisanaux (sels de Guérande, Noirmoutier et Ré).

7.3 - Contrôles

La totalité de la production du sel iodé est assurée par cinq unités d'enrichissement utilisant la technique humide par pulvérisation : Aigues-Mortes, Varangéville (Compagnie des Salins du Midi et des Salines de l'Est), Dombasle, Bayonne (Solvay), Einville (Salines d'Einville). La surveillance de la qualité de l'enrichissement du sel en iode est assurée par les industriels par échantillonnages aléatoires en sortie de production, et par les laboratoires de contrôle de la DGCCRF.

Des analyses effectuées à l'occasion de programmes d'évaluation du statut en iode de la population française (Valeix P., ISTNA/CNAM, 1997), ont fourni des résultats satisfaisants pour les lots de "sel fin" et médiocres pour le "gros sel". Les concentrations moyennes d'iode mesurées par

titrimétrie et/ou colorimétrie étaient respectivement dans les paquets de sel fin ($n = 45$) et de gros sel ($n = 18$) de 12,07 et 9,87 mg/kg. Une très large fraction (95,5 %) des échantillons de sel fin se situait dans l'intervalle de 10-15 mg/kg, contre 50 % des échantillons de gros sel. Ces analyses effectuées sur des paquets de sel clos, ne permettent cependant pas de connaître la qualité réelle de l'enrichissement en iode du sel consommé par les individus. Celle-ci dépend des conditions de conservation dans les cuisines (humidité, température, ventilation, lumière), du type de conditionnement (emballages papier, boîtes verseuses) et de la fréquence des achats par les ménages (taux de renouvellement).

7.4 - Efficacité de la prophylaxie par le sel iodé

Le taux de pénétration (Tableau 8) du sel iodé (sel fin et gros sel en petits conditionnements) est en régression constante : 55 % en 1988, 45 % en 1997, estimé à 47 % en 2002 (Comité des Salines de France, 2003).

Années	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	2002
Taux de pénétration (%)	55	54	55	52	50	49	48	44	43	45	47

Tableau 8 : Evolution du taux de pénétration du sel iodé en France (Comité des Salines de France)

Ce tassement est le fait de la concurrence de sels alimentaires à moindre prix et non iodés en provenance de pays voisins, du développement des ventes de sels dits artisanaux (non iodés) qui assurent 10 % des ventes en petits conditionnements (sels de Guérande, Noirmoutier et Ré) et d'une absence d'implication des pouvoirs publics en particulier en direction des populations des régions les plus exposées à la déficience en iode.

Les ventes totales de sel iodé (sel fin, gros sel) sont voisines de 35 000 t, soit une disponibilité de 0,6 kg de sel iodé par personne et par an (1,64 g par jour). Compte tenu du taux d'enrichissement actuel en iode (10 à 15 mgI/kg) la disponibilité optimale moyenne en iode assurée par le sel enrichi en iode pour l'utilisateur de sel iodé se situe entre 16 et 25 μ g par jour et par personne.

L'apport réel d'iode après soustraction des pertes liées à l'utilisation, aux modes de préparation, de conservation et de cuisson, ne représente en fait qu'une fraction de cette valeur de disponibilité optimale. Les enquêtes épidémiologiques récemment conduites dans divers pays européens et aux Etats-Unis montrent que selon les pays, la fraction réellement ingérée de sel ne représente que 15 à 30 % du sel utilisé pour la préparation des aliments, réduisant ainsi de façon significative la contribution du sel enrichi en iode à la couverture des besoins iodés (94).

Les recommandations du rapport "Sel" de l'AFSSA (2002) de réduire de 20 % l'apport moyen de sel devraient conduire les consommateurs à modifier leurs comportements, aussi bien dans la recherche des produits artisanaux ou agroalimentaires (étiquetage du NaCl), que dans les pratiques individuelles d'utilisation du sel (fréquence d'utilisation des salières individuelles et quantité de sel ajoutée) (91). Ces recommandations devraient donc en partie atténuer les bénéfices attendus du récent avis de l'AFSSA (31 juillet 2002) modifiant la réglementation sur l'enrichissement en iode du sel de qualité alimentaire (Annexe).

La lutte contre la déficience en iode et la recherche d'une couverture optimale des besoins en iode de la population en vue de diminuer la fréquence des anomalies cliniques et biologiques affectant la thyroïde sont inscrites dans la loi relative à la politique de santé publique (2004-2008) avec comme objectifs quantifiés de diminuer la fréquence de goitre, et de réduire de 20 % la fréquence actuelle de sujets déficitaires en iode. Ces objectifs de santé publique sont des incitations à améliorer l'efficacité actuelle du sel iodé dans la prévention de la déficience en iode et à rechercher d'autres vecteurs d'iode adaptés aux modes de consommation de la population française et susceptibles de toucher plus spécifiquement les groupes à risque (femmes enceintes, enfants et jeunes adolescents).

Les simulations effectuées à partir des enquêtes de consommation permettent aujourd'hui, en contrôlant les distributions marginales des apports en iode des adultes (% de consommateurs ayant des apports < 70 µg/jour, et % > 500 µg/jour) et des enfants (% < 50 µg/jour), de proposer diverses combinaisons de produits alimentaires et de taux d'enrichissement en iode. La meilleure combinaison d'enrichissement au niveau population est celle qui repose sur un (des) produit(s) alimentaire(s) enrichi(s) en iode ayant une très large utilisation (efficacité), un faible pourcentage de très gros consommateurs (sécurité), et technologiquement bien adapté(s) à un enrichissement en iode (faisabilité, qualité). La complexité des modes de consommation alimentaire dans les sociétés des pays industrialisés implique un très grand pouvoir de réaction des acteurs de santé publique face à l'évolution rapide des comportements alimentaires (95).

REFERENCES

1. Whitehead D.C. - The distribution and transformations of iodine in the environment. *Environ. Int.*, 1984, 10 : 321-339.
2. Fuge R., Johnson C.C. - The geochemistry of iodine - a review. *Environ. Geochem. Health*, 1986, 8 : 31-54.
3. Courtois B. - Découverte d'une substance nouvelle dans le varech. *Ann. Chim., (Paris)*, 1813, 88 : 304-310.
4. Saenko G.N., Kravtsova I.I., Ivanenko V.V., Sheludko S.I. - Concentration of iodine and bromine by plants in the seas of Japan and Okhotsk. *Mar. Biol.*, 1978, 47 : 243-250.
5. Hou X., Yan X. - Study on the concentration and seasonal variation of inorganic elements in 35 species of marine algae. *Sci. Total Environ.*, 1998, 222 : 141-156.
6. Suzuki H., Higuchi T., Sawa K., Ohtaki S., Horiuchi Y. - Endemic coast goiter in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol.*, 1965, 50 : 161-170.

7. Kim J.Y., Moon S.J., Kim K.R., Sohn C.Y., Oh J.J. - Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. *Yonsei Med. J.*, 1998, 39 : 355-362.
8. Brug J., Löwik M.R.H., Wedel M., Odink J. - Iodide excretion before and after revision of goiter prophylaxis (Dutch Nutrition Surveillance System). *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1992, 46 : 671-678.
9. Lee S.M., Lewis J., Buss D.H., Holcombe G.D., Lawrance P.R. - Iodine in British foods and diets. *Brit. J. Nutr.*, 1994, 72 : 435-446.
10. Van Dokkum W., De Vos R.H., Cloughley F.A., Hulshof K.F.A.M., Dukel F., Wijsman J.A. - Food additives and food components in total diets in the Netherlands. *Br. J. Nutr.*, 1982, 48 : 223-231.
11. Rasmussen L.B., Ovesen L., Bülow I., Jorgensen T., Knudsen N., Lauerberg P., Perrild H. - Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a Danish population : effect of geography, supplements and food choice. *Br. J. Nutr.*, 2002, 87 : 61-69.
12. Pennington J.A.T., Young B.E. - Total Diet Study nutritional elements, 1982-1989. *J. Am. Diet. Ass.*, 1991, 91 : 179-183.
13. Remer T., Neubert A., Manz F. - Increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. *Br. J. Nutr.*, 1999, 81 : 45-49.
14. Rauma A.L., Törmälä M.L., Nenonen M., Hänninen O. - Iodine status in vegans consuming a living food diet. *Nutr. Res.*, 1994, 14 : 1789-1795.
15. Harrisson M.T., McFarlane S., Harden R.McG., Wayne E. - Nature and availability of iodine in fish. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1965, 17 : 73-77.
16. Pedersen K.M., Lauerberg P., Nohr S., Jorgensen A., Andersen S. - Iodine in drinking water varies by more than 100-fold in Denmark. Importance for iodine content of infant formulas. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140 : 400-403.
17. Misund A., Frengstad B., Siewers U., Reimann C. - Variation of 66 elements in European bottled mineral waters. *Sci. Total Environ.*, 1999, 243/244 : 21-41.
18. Jahreis G., Hausmann W., Kiessling G., Franke K., Leiterer M. - Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products - results of balance studies in women. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2001, 109 : 163-167.
19. Zhao J., Chen Z., Maberly G. - Iodine-rich drinking water of natural origin in China. *Lancet*, 1998, 352 : 2024.
20. Pearce E.N., Gerber A.R., Gootnick D.B., Khan L.K., Li R., Pino S., Braverman L.E. - Effects of chronic iodine excess in a cohort of long-term American workers in West Africa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 5499-5502.
21. European Parliament and Council Directive on colours for use in foodstuffs, 30 June 1994, (94/36/EC).
22. Gardner D.F., Utiger R.D., Schwartz S.L., Witorsch P., Meyers B., Braverman L.E., Witorsch R.J. - Effects of oral erythrosine (2',4',5',7'-tetraiodofluorescein) on thyroid function in normal men. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1987, 91 : 299-304.
23. Barbano D.M., Dellavalle M.E. - Thermal degradation of FD & Red N° 3 and release of free iodide. *J. Food Prot.*, 1984, 47 : 668-669.
24. Wheeler S.M., Fleet G.H., Ashley R.J. - The contamination of milk with iodine from iodophor used in milking machine sanitation. *J. Sci. Food Agric.*, 1982, 33 : 987-995.
25. Aumont G., Le Querrec F., Lamand M., Tressol J-C. - Iodine content of dairy milk in France in 1983 and 1984. *J. Food Prot.*, 1987, 50 : 490-493.
26. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food - Iodine in milk. *Food Surveillance Information*, 2000, sheet N° 198.
27. Wiersinga W.M. - Amiodarone and the thyroid. In : *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*, eds : A.P. Weetman, A. Grossman, Handbook of experimental pharmacology, 1997, 128 : 225-287, Springer-Verlag, Berlin.

28. Roti E., Vagenakis A.G. - Effect of iodide excess : clinical aspects. In : *Werner & Ingbar's The Thyroid*, 8th ed., L.E. Braverman, R.D. Utiger, eds, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 316-329.
29. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. - I Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, suppl. 262 : 1-20.
30. SCF (Scientific Committee on Food) - Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. *SCF/CS/NUT/IF/65 Final*, 2003, European Commission, Brussels.
31. ESPGAN Committee on Nutrition of the preterm infant. - Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1987, suppl. 336 : 1-14.
32. Norman J.A., Pickford C.J., Sanders T.W., Waller M. - Human intake of arsenic and iodine from seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. *Food Addit. Contam.*, 1987, 5 : 103-109.
33. Keating F.R., Albert A. - The metabolism of iodine in man as disclosed with use of radioiodine. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1949, 4 : 429-481.
34. Jahreis G., Hausmann W., Kiessling G., Franke K., Leiterer M. - Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products - results of balance studies in women. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2001, 109 : 163-167.
35. Valeix P., Zarebska M., Preziosi P., Galan P., Pelletier B., Hercberg S. - Iodine deficiency in France. *Lancet*, 1999, 353 : 1766-1767.
36. Derumeaux H., Valeix P., Castetbon K., Bensimon M., Boutron-Ruault M.C., Arnaud J., Hercberg S. - Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 148 : 309-315.
37. Zimmermann M., Adou P., Torresani T., Zeder C., Hurrell R. - Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency in Côte d'Ivoire. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 : 88-93.
38. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. - Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J. Nutr.*, 1998, 128 : 1401-1408.
39. Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. - Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*, 2000, 283 : 2822-2825.
40. Liel Y., Harman-Boehm I., Shany S. - Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 80 : 857-859.
41. Solomon B.L., Wartofsky L., Burman K.D. - Adjuvant cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin. Endocrinol.*, 1993, 38 : 39-43.
42. Konno N., Makita H., Yuri K., Iizuka N., Kawasaki K. - Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 393-397.
43. Moon S., Kim J. - Iodine content of human milk and dietary iodine intake of Korean lactating mothers. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 1999, 50 : 165-171.
44. Ma T., Yu Z., Lu T., Wang S., Dong C., Hu X., Zhu H., Liu R., Yuan C., Wang G., Cai H., Wang Q. - High-iodide endemic goiter. *Chin. Med. J.*, 1982, 95 : 692-696.
45. Hedberg C.W., Fishbein D.B., Janssen R.S., Meyers B., McMillen J.M., MacDonald K.L., White K.E., Huss L.J., Hurwitz E.S., Farhie J.R., Simmons J.L., Braverman L.E., Ingbar S.H., Schonberger L.B., Osterholm M.T. - An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine gland in ground beef. *N. Eng. J. Med.*, 1987, 316 : 993-998.
46. Trowbridge F.L., Matovinovic J., McLaren G.D., Nichaman M.Z. - Iodine and goiter in children. *Pediatrics*, 1975, 56 : 82-90.

47. Hollowell J.G., Staehling N.W., Hannon W.H., Flanders D.W., Gunter E.W., Maberly G.F., Braverman L.E., Pino S., Miller D.T., Garbe P.L., DeLozier D.M., Jackson R.J. - Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications : Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 3401-3408.
48. Delange F., De Benoit B., Alnwick D. - Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 1999, 9 : 545-556.
49. Zhao J., Wang P., Shang L., Sullivan K.M., Van der Haar F., Maberly G. - Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am. J. Public Health*, 2000, 90 : 1633-1635.
50. Chow C.C., Phillips D.I.W., Lazarus J.H., Parkes A.B. - Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable? *Clin. Endocrinol.*, 1991, 34 : 413-416.
51. Laurberg P., Pedersen K.M., Hreidarsson A., Sigfusson N., Iversen E., Knudsen P.R. - Iodine intake and the pattern of thyroid disorders : a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 765-769.
52. SCF (Scientific Committee on Food) - Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of iodine. *SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final*, 2000, European Commission, Brussels.
53. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) - *Vitamin and mineral fortification of commonly eaten foods : meeting the nutritional and safety needs of the consumer*. 2001, Case N° 2000-SA-0239.
54. Gaitan E. - *Environmental goitrogenesis*. CRC Press, Boca Raton, Florida. 1989, 250 p.
55. Halkier B.A., Moller B.L. - The biosynthesis of cyanogenic glycosides in higher plants. *J. Biol. Chem.*, 1990, 265 : 21114-21121.
56. Delange F. - Cassava and the thyroid. In : *Environmental goitrogenesis*, E. Gaitan, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1989, p. 173-194.
57. Bertelsen J.B., Hegedüs L. - Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid*, 1994, 4 : 327-331.
58. Barrère X., Valeix P., Preziosi P., Bensimon M., Pelletier B., Galan P., Hercberg S. - Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin. Endocrinol.*, 2000, 52 : 273-278.
59. Chung F.L., Jiao D., Getahun S.M., Yu M. - A urinary biomarker for uptake of dietary isothiocyanates in humans. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 1998, 7 : 103-108.
60. Virtanen A.J., Kreula M., Kiesvaara M. - The transfer of L-5-vinyl-2-thioxazolidone (oxazolidinethione) to milk. *Acta Chem. Scand.*, 1958, 12 : 580-581.
61. Divi R.L., Doerge D.R. - Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem. Res. Toxicol.*, 1996, 9 : 16-23.
62. Sartelet H., Serghat S., Lobstein A., Ingenbleek Y., Anton R., Petitfrère E., Aguié-Aguie G., Martiny L., Haye B. - Flavonoids extracted from *Fonio* Millet (*Digitaria exilis*) reveal potent antithyroid properties. *Nutrition*, 1996, 12 : 100-106.
63. Velicky J., Titlbach M., Duskova J., Vobecky M., Strbak V., Raska I. - Potassium bromide and the thyroid gland of the rat : morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis. *Ann. Anat.*, 1997, 179 : 421-431.
64. Jooste P.L., Weight M.J., Kriek J.A., Louw A.J. - Endemic goitre in the absence of iodine deficiency in schoolchildren of the Northern Cape Province of South Africa. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1999, 53 : 8-12.
65. Lawrence J.E., Lamm S.H., Pino S., Richman K., Braverman L.E. - The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid*, 2000, 10 : 659-663.
66. Wolff J. - Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol. Rev.*, 1998, 50 : 89-105.

67. Van der Heide D., Schröder van der Elst J.P. - Iodine and goitre in the Netherlands. A role for nitrate pollution ? In: *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern.* (eds. F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinioer) NATO ASI Series, 1993, 241 : 329-333. New York, Plenum Press.
68. Perrild H., Hegedus L., Baastrup P.L., Kayser L., Kasterg S. - Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147 : 1518-1521.
69. Cooper D.S. - Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1998, 27 : 225-247.
70. Sternthal E., Lipworth L., Stanley B., Abreau C., Fang S.L., Braverman L.E. - Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodine. *N. Eng. J. Med.*, 1980, 303 : 1083-1088.
71. McKinney J.D., Waller C.L. - Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ. Health Perspect.*, 1994, 102 : 290-297.
72. Seo B.W., Li M.H., Hansen L.G., Moore R.W., Peterson R.E., Schantz S.L. - Effects of gestational and lactational exposure to coplanar PCB congeners or TCDD on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol. Lett.*, 1995, 78 : 253-262.
73. Pluim H.J., de Vijlder J.J., Olie K., Kok J.H., Vulsma T., van Tijn D.A., van der Slikke J.W., Koppe J.G. - Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ. Health Perspect.*, 1993, 101 : 504-508.
74. Vulsma T. - Impact of exposure to maternal PCBs and dioxins on the neonate's thyroid hormone status. *Epidemiology*, 2000, 11 : 239-241.
75. Boussingault J.B. - Mémoire sur les salines iodifères des Andes. *Ann. Chim. Phys.*, 1833, 54 : 163-177.
76. Marine D., Kimball O.P. - Prevention of simple goiter in man. *Arch. Int. Med.*, 1920, 25 : 661-672.
77. WHO-UNICEF-ICCIDD - Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. *WHO/NUT/96.13*. 1996, WHO, Geneva.
78. Scrimshaw N.S., Cabezas A., Castillo F., Méndez J. - Effect of potassium iodate on endemic goitre and protein-bound iodine levels in school-children. *Lancet*, 1953, 2: 166-168.
79. Bürgi H., Schaffner T., Seiler J.P. - The toxicology of iodate : a review of the literature. *Thyroid*, 2001, 11 : 449-456.
80. Hipsley E.H. - A new method for preventing goitre in Canberra (the use of iodized salt in bread baking). *Med. J. Aust.*, 1956, 1 : 532-533.
81. Pittman J.A., Dailey G.E., Beschi R.J. - Changing normal values for thyroïdal radioiodine uptake. *N. Eng. J. Med.*, 1969, 280 : 1431-1434.
82. Stewart J.C., Vidor G.I. - Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food - a common unrecognised condition? *Br. Med. J.*, 1976, 1 : 372-375.
83. Wang G.Y., Zhou R.H., Wang Z., Shi L., Sun M. - Effects of storage and cooking on the iodine content in iodized salt and study on monitoring iodine content in iodized salt. *Biomed. Environ. Sciences*, 1999, 12 : 1-9.
84. Chavasit V., Malaivongse P., Judprasong K. - Study on stability of iodine in iodated salt by use of different cooking model conditions. *J. Food Compos. Anal.*, 2002, 15 : 265-276.
85. Bürgi H., Supersaxo Z., Selz B. - Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey : a historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinol.*, 1990, 123 : 577-590.
86. Hess S.Y., Zimmermann M.B. - Thyroid volumes in a national sample of iodine-sufficient Swiss school children : comparison with the World Health Organization/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders normative thyroid volume criteria. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, 142 : 599-603.

87. Scriba P.C., Beckers C., Bürgi H., Escobar Del Rey F., Gembicki M., Koutras A., Lamberg B.A., Langer P., Lazarus J.H., Querido A., Thilly C., Vigneri R. - Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet*, 1985, 1 : 1289-1293.
88. Delange F., Dunn J.T., Glinoyer D. (eds). - *Iodine deficiency in Europe. A continuing Concern*. NATO ASI Series, 1993, 241, New York, Plenum Press.
89. West and Central Europe assesses its iodine nutrition. *IDD Newsletter*, 2002, 18 : 51-55.
90. Vitti P., Delange F., Pinchera A., Zimmermann M., Dunn J.T. - Europe is iodine deficient. *Lancet*, 2003, 361 : 1226.
91. AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) - *Rapport Sel : évaluation et recommandations*. 2002, 200 p.
92. Mattes R.D., Donnelly D. - Relative contributions of dietary sodium sources. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1991, 10 : 383-393.
93. Mennen L., Lafay L., Valeix P., Galan P., Volatier J.L., Castetbon K., Hercberg S. - Etude de validation de l'estimation des ajouts en sel (NaCl) pour l'enquête INCA2. 2001, *Journées scientifiques de l'InVS*, Paris.
94. Sanchez-Castillo C.P., Warrender S., Whitehead T.P., James W.P.T. - An assessment of the sources of dietary salt in a British population. *Clin. Science*, 1987, 72 : 95-102.
95. Als C., Lauber K., Brander L., Lüscher D., Rösler H. - The instability of dietary iodine supply over time in an affluent society. *Experientia*, 1995, 51 : 623-633.

POINTS ESSENTIELS

La majeure partie des aliments sont dépourvus de quantités notables d'iode, à l'exception de ceux d'origine marine (poissons, mollusques, algues). Dans tous les pays industrialisés, le lait et les produits laitiers dérivés sont devenus la première source d'iode dans l'alimentation humaine du fait de la généralisation des compléments minéraux dans l'élevage, et de l'utilisation d'additifs riches en iode ou de désinfectants iodés, qui participent à l'enrichissement de la chaîne alimentaire en iode. La quantité d'iode alimentaire fixée par la thyroïde varie selon le statut iodé de la population et dépend de la présence de facteurs goitrigènes dans l'alimentation et/ou l'environnement.

Le sel alimentaire enrichi en iode a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la déficience en iode dans de nombreux pays. En France, la liberté d'enrichissement du sel en iode a été introduite en 1952 et limitée au seul sel alimentaire à usage domestique. Le taux d'enrichissement en iodure de sodium a été initialement fixé à 10-15 mg par kilogramme de sel. La persistance d'une déficience légère en iode dans certaines fractions de la population française, et la modification des habitudes de consommation, en particulier une incitation à une moindre consommation de chlorure de sodium ont conduit à une réactualisation de cette réglementation portant le taux d'enrichissement entre 15-20 mg/kg de sel et à un élargissement de l'utilisation du sel iodé à la restauration collective et hors foyer (avis AFSSA, 31 juillet 2002).

III - CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES DES CARENCES EN IODE

Philippe Moulin, Sylvie Marsot

Au terme du second millénaire, la carence d'apport en iode continue de poser des problèmes de santé publique (1). Dans les pays en voie de développement, malgré les programmes de prophylaxie, la couverture des populations exposées à des carences profondes demeure souvent incomplète. Les pays industrialisés sont soumis à une carence généralement plus modérée. Néanmoins malgré les mesures d'iodation, l'apport iodé reste très hétérogène et demeure insuffisant dans certains sous-groupes dès lors exposés aux complications potentielles liées à une carence chronique (2). La nature des complications dépend de l'intensité de la carence iodée, de la période de la vie où elle survient et de multiples cofacteurs nutritionnels.

1 - METABOLISME DE L'IODE

L'iode est un substrat indispensable à la synthèse de la triiodothyronine (T3) et de la tétra-iodothyronine (T4). Ces hormones thyroïdiennes régulent le métabolisme cellulaire et jouent un rôle crucial sur le développement, en particulier celui de l'encéphale pendant la vie fœtale et les premières années de la vie (3). L'iode est apporté par l'alimentation et converti en iodure dans le tube digestif, celui-ci diffuse rapidement dans la circulation. Sa concentration plasmatique est faible 0,4 à 5 $\mu\text{g/l}$. L'iodure est éliminé par voie urinaire. Puisque la fraction filtrée est indépendante de la concentration plasmatique, et qu'il n'existe pas d'autres sources d'élimination, l'iodurie des 24 h fournit un bon reflet des apports iodés. L'iodure circulant est capté au pôle basal des thyrocytes grâce à un transporteur actif (symporteur Na^+/I^- ou pompe à iodure). Celui-ci est capable d'induire un important gradient de concentration, celle-ci étant 30 à 40 fois plus élevée dans le tissu thyroïdien que dans le compartiment plasmatique. Cette captation est régulée : elle s'accroît en cas de carence iodée et diminue en cas de surcharge. Les stocks d'iode intrathyroïdien atteignent une vingtaine de milligrammes.

L'hormonosynthèse thyroïdienne comporte une série d'étapes ultérieures :

- oxydation de l'iodure en iode organique sous l'action d'une thyroperoxydase,
- synthèse de thyroglobuline, glycoprotéine dont les résidus tyrosyls seront iodés,

- couplage des iodotyrosines ainsi formées en iodothyronines et constitution sous cette forme d'une réserve hormonale au sein de la thyroglobuline qui forme la substance colloïde au centre des follicules thyroïdiens,
- endocytose apicale et hydrolyse de la thyroglobuline pour libérer la T4 et la T3 dans la circulation. C'est surtout la T4 qui est libérée (80 %) celle-ci étant secondairement convertie par le foie par une 5' désiodase en T3, l'hormone réellement active.

La fraction des iodotyrosines inutilisée est désiodée au sein des thyrocytes assurant ainsi une épargne par recyclage intracellulaire.

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes est stimulée par la TSH, glycoprotéine hypophysaire, dont la production est placée sous un étroit rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes.

2 - PHENOMENES D'ADAPTATION EN CAS DE CARENCE EN IODE

Ils comportent :

- une stimulation du pompage de l'iodure et une augmentation du recyclage intracellulaire de l'iode qui est surtout observée chez les enfants. Cependant des données expérimentales obtenues chez le fœtus suggèrent que les capacités d'augmentation de la fixation de l'iode n'existeraient pas au sein de la thyroïde fœtale, une carence profonde en iode se traduisant alors par une baisse de la captation des iodures,
- une augmentation du ratio T3/T4 lors de la libération hormonale,
- un accroissement de la conversion périphérique de T4 en T3.

Ces différents mécanismes complémentaires sont favorisés, au niveau de la thyroïde, par une augmentation modérée de la TSH (4). Il demeure difficile de faire la part de ce qui revient à l'augmentation de la TSH et à la carence en iode *per se* dans les processus d'adaptation de l'hormonogénèse car en situation de déficit d'apport iodé les deux phénomènes sont intimement liés.

En revanche en cas de surcharge iodée brutale il existe également des phénomènes adaptatifs avec une diminution de l'organification des iodures en iode et une inhibition de la libération hormonale. Néanmoins une telle surcharge peut provoquer un hyperfonctionnement des follicules au niveau de nodules thyroïdiens autonomisés dont la régulation fonctionnelle est altérée.

Au plan anatomopathologique, l'état de carence en iode avec la surstimulation chronique modérée par la TSH qui en découle, conduit à stimuler le développement des follicules avec une hyperplasie cellulaire et une augmentation de la production de colloïde (5). Initialement le goitre est homogène mais à l'âge adulte et en particulier chez les personnes âgées les goitres évoluent vers une forme multinodulaire comportant des nodules colloïdes et des nodules adénomateux. L'aspect scintigraphique évolue parallèlement avec initialement une fixation sensiblement homogène puis secondairement une fixation hétérogène correspondant à la coexistence de nodules fonctionnels et non fonctionnels en termes de fixation de l'iode. La contribution de la stimulation par la TSH n'est certainement pas univoque au cours de la goitrigénèse survenant lors des carences iodées et l'expression de facteurs de croissance thyroïdiens pourrait être stimulée par la carence en iode. Des études génétiques récentes conduites en zone d'endémie par analyse de ségrégation dans des familles goitreuses, suggèrent qu'il existe des facteurs génétiques goitrigènes hérités selon un mode autosomique dominant.

3 - CONSEQUENCES CLINIQUES DES CARENCES EN IODE SEVERES

Les carences iodées intenses correspondent à des apports iodés quotidiens inférieurs à 50 voire 25 $\mu\text{g}/\text{j}$ pour les zones les plus touchées. Dans les zones sévèrement affectées la manifestation la plus caricaturale comporte la survenue de nombreux cas de crétinisme. L'endémie goitreuse affecte alors au moins 20 % de la population et des goitres massifs dépassant la centaine de grammes sont alors communément observés (2).

3.1 - Endémie goitreuse

Il existe globalement une proportionnalité entre l'intensité de la carence en iode et la prévalence des goitres (Tableau 9). Cette relation est toutefois affectée d'une forte variabilité. Certaines régions où il existe une carence iodée sévère sont relativement préservées (Nouvelle-Guinée, Venezuela). Au sein d'une région de carence iodée d'intensité moyenne comme en Afrique centrale, certaines zones comportent de très fortes prévalences et d'autres sont relativement préservées. Ces discordances sont imputables au rôle des agents goitrigènes présents dans l'alimentation (Tableau 10). Ceux-ci en interférant tout particulièrement avec la thyroperoxydase perturbent l'hormonogénèse et favorisent la survenue de goitres (4, 6).

Iodurie médiane ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	Gravité de l'endémie	Prévalence des goitres (%)	Crétinisme (%)	Prévalence de l'hypothyroïdie
> 100	normalité	< 5	-	-
50 - 100	légère	5 - 20	-	-
20 - 50	moyenne	20 - 30	\pm	\pm
< 20	sévère	> 30	1 - 10 %	+

Tableau 9 : Caractéristiques des zones d'endémies goitreuses selon l'intensité de la carence en iode

Goitrigène	Effet inhibiteur	Source
Thioglucosides	Transport et organification	Crucifères
Cyanoglucosides	Transport et organification	Manioc, maïs, patates douces
Flavonoïdes		Mil et sorgho
Disulfites	Organification	Ail, oignon, eaux polluées
Pyridines		Légumes tropicaux
Résorcinols,		Eaux contaminées
phtalates	Transport /libération	Médicaments, antiseptiques
Iode	Libération	Médicaments
Lithium		

Tableau 10 : Liste non limitative des principaux goitrigènes

Les goitres massifs peuvent être responsables de phénomènes de compression mécanique qui peuvent à long terme occasionner, au-delà d'un inconfort cervical, des troubles respiratoires et une dysphonie par compression récurrentielle. Une dysphagie, un tableau de compression veineuse et des douleurs cervicales peuvent également être observés. Ces signes compressifs doivent faire redouter une transformation cancéreuse. La présence d'un goitre multinodulaire peut être une source de retard au diagnostic de cancer thyroïdien. En revanche il n'existe pas chez l'adulte d'association avec une hypothyroïdie franche. La formule communément observée comporte une élévation très modérée de la TSH (5-15 mUI/l), une T4 voisine des limites basses de la normale et une T3 conservée (7).

3.1.1 - Crétinisme endémique

Celui-ci est défini par trois caractéristiques : une survenue dans un contexte de carence iodée et d'endémie goitreuse, un tableau clinique comportant deux formes classiques et une éradication au décours de l'établissement d'une prophylaxie iodée.

Les troubles neurologiques comportent un retard psychomoteur avec des troubles de la marche (démarche de gallinacé) secondaires à une paraparésie spastique par atteinte pyramidale proximale. Il existe également, un syndrome extrapyramidal, une surdité par atteinte cochléaire, un strabisme et un retard mental important (8). Le scanner cérébral ne montre pas d'anomalies si ce n'est une calcification inconstante des noyaux gris centraux. En IRM des lésions gliales dégénératives correspondant à une perte neuronale sont identifiées dans les deux pallidum.

On oppose habituellement :

a) le crétinisme neurologique

Celui-ci survient lorsque la mère est soumise à une carence iodée sévère pendant la grossesse en particulier au deuxième trimestre, période critique de l'embryogenèse cérébrale (8, 9). Après la naissance l'enfant présente un retard psychomoteur et un goitre mais il est euthyroïdien et son développement staturo-pondéral est normal. On considère que l'essentiel des lésions provient d'un passage transplacentaire insuffisant de la T4 maternelle pour autoriser un développement cérébral normal (9). La transposition de données expérimentales obtenues chez le rat et la confrontation d'études autopsiques chez le fœtus humain suggèrent que l'encéphale humain serait sensible aux effets de la T4 maternelle dès la première moitié de la grossesse (10, 11). Une hypothyroxinémie fœtale avec retentissement neurologique a été documentée lors du quatrième mois de la grossesse dans des zones de carence profonde en iode (12). On retrouve dans le tissu cérébral de l'embryon des hormones thyroïdiennes avant même l'apparition d'une sécrétion thyroïdienne fœtale fonctionnelle. Ceci est en accord avec des travaux montrant que le crétinisme neurologique ne peut être efficacement combattu qu'au prix d'une introduction précoce de la supplémentation iodée dès le premier trimestre de la

grossesse (13). Un effet direct du manque d'iode sur le développement cérébral ne peut être exclu mais cette hypothèse est largement spéculative.

b) le crétinisme myxœdémateux

Celui-ci a été plus particulièrement décrit dans les vallées de l'Himalaya et au Zaïre. Il est consécutif à l'installation d'une hypothyroïdie en période néo- et post-natale. Il existe en complément du déficit psychomoteur, un important retard staturo-pondéral, des signes périphériques d'hypothyroïdie et ultérieurement un retard pubertaire important. L'origine de l'hypothyroïdie demeure incertaine, la contribution de facteurs nutritionnels est plausible (4, 6).

3.1.2 - Interaction entre carence iodée sévère et carence en sélénium

Dans l'organisme, l'iode et le sélénium interagissent au niveau de deux séléno-enzymes importantes : la iodothyronine désiodase d'une part qui catalyse la désiodation de T4 en T3 et la glutathion peroxydase (GPX) d'autre part qui participe aux processus de défense contre la peroxydation en détruisant les hydroperoxydes. Il est concevable qu'une carence profonde et simultanée en iode et en sélénium aboutisse à une accumulation d'hydroperoxydes par excès de production (effet des adaptations liées à la carence en iode) et défaut de catabolisme lié à la moindre activité de la GPX. Cette surcharge en hydroperoxydes pourrait entraîner des phénomènes de toxicité cellulaire suivie de fibrose et d'hypothyroïdie (14).

La maladie de Kashin Beck est une ostéoarthropathie hypertrophique qui a été décrite dans les zones de carence en sélénium sévère. Récemment Moreno Meyes *et al.* ont montré que les sujets qui présentaient cette pathologie avaient également un apport iodé moindre et une fréquence d'hypothyroïdie accrue (15). Il est plausible que l'atteinte du cartilage de croissance soit secondaire à une dysgénésie épiphysaire liée à l'hypothyroïdie et à une toxicité locale des hydroperoxydes. La mise en évidence d'un effet croisé des carences en iode et en sélénium conduit à spéculer sur le déterminisme du crétinisme endémique. L'existence de zones de crétinisme myxœdémateux sans crétinisme neurologique pourrait provenir de la double carence. Le déficit en sélénium, en diminuant la désiodation périphérique de T4 en T3, augmenterait chez la mère la quantité de T4 susceptible de franchir la barrière placentaire. Le développement du cerveau fœtal serait ainsi préservé et à l'inverse lors de la naissance, la toxicité de la carence combinée en iode et en sélénium sur la thyroïde se manifesterait. Cette hypothèse séduisante est toutefois l'objet de controverses alimentées par des données expérimentales divergentes (16).

3.2 - Autres pathologies imputées aux carences en iode sévères

Un accroissement de l'incidence de la prématurité, des avortements précoces et de la morbi-mortalité néonatale a été décrit même en l'absence de crétinisme endémique. L'incidence de l'hypothyroïdie néonatale, des retards staturaux et pubertaires est également accrue. Une diminution de 42 % de la prévalence de la mortalité néonatale a été rapportée à l'issue de l'instauration de programmes de prophylaxie iodée (17).

Une discrète hypothyroïdie pendant la vie fœtale et/ou en période néonatale est susceptible d'avoir des conséquences sur les capacités mentales à long terme (18). Plusieurs travaux en Equateur et en Chine ont montré que l'introduction de programmes de supplémentation iodée permettait d'améliorer le QI des enfants dont la grossesse avait débuté pendant le programme de prophylaxie par rapport à des régions contrôles ou des groupes contrôles historiques (13). Un programme chinois de supplémentation iodée aurait ainsi permis de réduire de 50 % les cas de microcéphalie et d'améliorer de 30 % le score de développement mental lorsque la supplémentation était introduite lors du premier et du second trimestre de la grossesse (17).

4 - CONSEQUENCES CLINIQUES DES CARENCES EN IODE FAIBLES À MODERÉES

S'il est aisé d'identifier les risques liés à une carence en iode profonde, il est plus difficile d'identifier les conséquences pathologiques d'une carence iodée de moindre intensité et donc de démontrer l'intérêt d'une supplémentation hormis pour apporter une quantité d'iode minimale permettant d'éviter, chez les femmes ayant des apports iodés marginaux, une carence iodée sévère pendant la grossesse (19). L'extrapolation directe à partir des constatations effectuées lors des essais de prophylaxie dans les zones sévèrement carencées n'est pas nécessairement valide et les programmes de prophylaxie les plus efficaces ne parviennent pas à faire disparaître les goitres simples et les nodules thyroïdiens.

4.1 - Développement neurologique

Il n'a pas été démontré qu'un programme de supplémentation iodée dans une zone à faible niveau de carence en iode permettait d'améliorer la fonction intellectuelle des enfants. La relation dose-effet entre le niveau de la carence iodée pendant la grossesse et la survenue d'une atteinte neurologique n'est pas clairement établie. Bien que ce soit spéculatif, il est plausible qu'une hypothyroxinémie minime secondaire à une carence en iode faible à modérée pendant la grossesse puisse provoquer des altérations du cortex et de la cochlée lors de l'embryogenèse et se traduire par une dégradation du QI et

de l'audition trop fine pour être dépistée par les études épidémiologiques ou lors de la surveillance des effets des programmes de prophylaxie : des travaux récents suggèrent que cette hypothèse doit être prise en considération. En zone de carence iodée modérée des femmes ayant des signes d'hyperstimulation thyroïdienne ont été randomisées. A la naissance les nouveau-nés dont les mères avaient bénéficié de compléments iodés présentaient une moindre prévalence de goitres et une absence d'élévation de la TSH. En revanche une augmentation modérée de la TSH traduisant une hypothyroïdie *a minima* durant la grossesse susceptible d'avoir des conséquences sur le développement des structures neurologiques était retrouvée chez 20 % des nouveau-nés issus du groupe contrôle (20). En Europe, lorsque l'iodurie des mères s'abaisse à moins de 50 $\mu\text{g/l}$ la prévalence des augmentations de TSH dans le sang du cordon ($> 5 \text{ mUI/l}$) passe de 0,2 à 1 % environ. On considère qu'elle reste inférieure à 3 % dans les zones d'apport iodé normal pour affecter 3 à 20 % des nouveau-nés en zone de carence en iode modérée (21). Les données obtenues chez des nouveau-nés prématurés ont également montré l'existence d'une étroite relation entre une hypothyroxinémie néonatale et l'altération des scores psychomoteurs à l'âge de 3 ans. Indépendamment de l'aspect neurologique, il a été montré que l'instauration d'une prophylaxie iodée chez les femmes enceintes dans des zones de concentration iodée modérée entraînait une diminution de la prévalence des goitres chez les mères et les nouveau-nés (7) et corrigerait les discrètes anomalies hormonales.

4.2 - Goitres

L'indicateur communément employé : la prévalence du goitre avant la puberté, n'est pas nécessairement le marqueur optimum pour les zones de carence iodée minime. En effet on peut concevoir qu'en cas de carence modérée ce soit une durée d'exposition très prolongée à un faible déficit iodé qui détermine un accroissement de la prévalence des goitres multinodulaires or ceux-ci surviennent essentiellement chez les adultes. Inversement un tel indicateur est peu intéressant pour suivre l'effet d'un programme de prophylaxie puisque ces goitres nodulaires ne régressent pas avec l'établissement d'une supplémentation et peuvent refléter un état de carence antérieur qui secondairement se soit complètement corrigé à la suite de changements du mode alimentaire. A titre de référence, les études cliniques et échographiques montrent que la prévalence des goitres "sporadiques" varie autour de 5 à 10 % quand l'apport iodé est normal (22, 23).

4.3 - Cancer de la thyroïde

Si des travaux expérimentaux suggèrent indirectement qu'une carence iodée chronique puisse stimuler la survenue des cancers thyroïdiens, les données épidémiologiques demeurent l'objet de controverses (24). Il est clair qu'il existe une relation entre l'apport iodé et le type histologique des lésions. En zone d'apport iodé optimum il existe une prépondérance de cancer thyroïdien papillaire.

Dans les régions où l'apport iodé est limité, la proportion des carcinomes vésiculaires est accrue, celle des carcinomes indifférenciés également mais avec un degré de certitude moindre car ceux-ci restent exceptionnels. On considère schématiquement que le ratio cancer papillaire / vésiculaire varie de 6 à 3 dans les zones à apport iodé élevé, de 3 à 1,5 dans les zones d'apport iodé modéré à faible et de 1,5 à 0,15 dans les zones de carence en iode. En revanche, il n'est pas établi qu'un déficit d'apport iodé s'accompagne d'un accroissement global de la fréquence des cancers thyroïdiens hormis en cas de contamination par l'iode radioactif lors d'un accident nucléaire.

4.4 - Hyperthyroïdie

Comme pour le cancer thyroïdien, il n'existe pas d'augmentation substantielle de la prévalence des hyperthyroïdies en zone de carence iodée. En revanche, il existe par rapport aux régions où l'apport iodé est considéré comme optimum, un accroissement de la proportion des goitres multihétéronodulaires toxiques (GMHNT) par rapport aux maladies de Basedow. Ceci a été confirmé lors des programmes de prophylaxie iodée avec une augmentation transitoire de l'incidence des hyperthyroïdies par GMHNT puis une baisse progressive de leur incidence pour retrouver un ratio vis-à-vis de la maladie de Basedow après plusieurs années proche de celui qui est décrit dans les zones où l'apport en iode est normal (25).

Il n'existe pas d'augmentation démonstrative de la fréquence des adénomes toxiques. Ceci est en accord avec les données physiopathologiques récentes. Celles-ci suggèrent que leur déterminisme correspond à l'acquisition d'une croissance et d'une fonctionnalité autonome consécutive à une dérégulation des gènes contrôlant leur homéostasie, indépendante d'une quelconque stimulation par la TSH ou carence en iode.

4.5 – Auto-immunité thyroïdienne

Certains travaux font état d'une légère diminution relative de la prévalence des thyroïdites auto-immunes en zone de carence iodée modérée ou marginale. Ainsi une étude a comparé l'épidémiologie des pathologies thyroïdiennes chez des adultes au Danemark (apport iodé insuffisant) et en Islande (apport iodé important) (26). La fréquence des pathologies auto-immunes est plus élevée en Islande où plus de 25 % des femmes ont une concentration de TSH plasmatique > 5 mUI/l (vs 4 % au Danemark). Inversement 15 % des Danoises du Jutland ont une TSH anormalement basse du fait des goitres multinodulaires plus ou moins autonomisés (vs 0 % en Islande) et 3 % présentent une hyperthyroïdie infraclinique.

5 - CONSEQUENCES D'UNE SURCHARGE IODEE LIEE A UNE PROPHYLAXIE MAL CONDUITE

Un programme de prophylaxie employant un vecteur inapproprié ou apportant brutalement une supplémentation excessive peut entraîner une surcharge iodée chronique.

Différentes études ont montré qu'un apport chronique important d'iode pouvait être parfaitement toléré dans des petits groupes de sujets normaux et non carencés au préalable (27). Ainsi des prisonniers soumis à des apports quotidiens de 1 à 2 mg d'iode pendant des périodes prolongées (années) n'ont pas présenté de surcroît de pathologie thyroïdienne. Les dermatologues ont longtemps employé des solutions d'iodure de potassium à doses massives (0,5-2 g/jour) sur des périodes prolongées pour traiter des érythèmes noueux ou des sporotrichoses (28). Cependant à l'échelon d'une population on constate une augmentation de la fréquence des thyroïdites auto-immunes, des maladies de Basedow et des goitres en cas d'apport iodé massif (29). L'iodation expérimentale de la thyroglobuline rend celle-ci plus antigénique et ceci pourrait expliquer le surcroît de pathologie auto-immune survenant lors d'un apport iodé excessif. Les observations de thyroïdites ont ainsi été établies dans des îles du Japon où la consommation régulière d'algues marines conduit à une surcharge iodée chronique.

En revanche lorsqu'une supplémentation comportant un apport trop brutal et massif est introduite dans une zone de carence iodée, la forte prévalence des goitres nodulaires explique l'émergence de nombreux cas de goitres toxiques à la suite de l'autonomisation d'un ou plusieurs nodules (29). Cette observation, qui s'est avérée reproductible dans de nombreux pays, conduit non pas à remettre en cause l'intérêt d'une prophylaxie iodée mais doit amener à veiller à sa progressivité. Il est recommandé d'éviter l'administration de doses de charges chez les adultes de plus de 50 ans puisque ceux-ci ont une prévalence accrue de goitres hétéronodulaires.

CONCLUSION

Les enjeux sont donc extrêmement différents selon l'intensité des carences iodées. En cas de carence profonde, le défi est d'éliminer le crétinisme endémique, de prévenir des altérations potentielles du développement psychomoteur chez l'ensemble des nouveau-nés et de réduire la morbidité liée aux goitres volumineux. Les interactions complexes consécutives aux facteurs génétiques (favorisés par la consanguinité) et surtout nutritionnels ne doivent pas pour autant être négligées. Les risques liés à la

survenue de quelques cas d'hyperthyroïdie par goitre multihétéronodulaire toxique sont largement contrebalancés par les bénéfices escomptés. Dans les zones où le déficit en iode est plus modéré le défi est de prévenir la survenue de carence iodée chez les sujets susceptibles d'avoir des conséquences cliniques sans exposer l'ensemble de la population à une surcharge chronique en iode. L'enjeu est tout particulier en cours de grossesse, période lors de laquelle une hypothyroxinémie maternelle *a minima* pourrait jouer un rôle critique.

REFERENCES

1. Delange F., Dunn J.T., Glinoe D. eds. - *Iodine deficiency in Europe : a continuing concern*. NATO ASI Series A : Life Sciences, 241, New York, Plenum Press, 1993, p. 492.
2. Delange F. - The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 1994, 1 : 107-28.
3. Delange F. - L'iode. In : *Les oligoéléments en médecine et biologie*. P. Chappuis ed. Lavoisier Tec. & Doc. Paris 1991, p. 399-423.
4. Boyages S.C. - Progress in understanding the clinical consequences of endemic iodine deficiency. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.*, 1997, 4 : 320-7.
5. Correa P. - Pathology of endemic goiter. In : *Endemic goiter and endemic cretinism*. Stanbury J.B. Hetzel B.S. eds. Wiley & Sons, New York, 1980, p. 303-332.
6. Delange F., Thilly C., Bourdoux P., Hennart P., Courtois P. and Ermans A.M. - Influence of dietary goitrigens during pregnancy in humans on thyroid function of the newborn. In : *Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava*. Delange F., Iteke F.P. and Ermans A.M. eds, IDRC Ottawa, 1982, p. 40-50.
7. Glinoe D., de Nayer P., Delange F. *et al.* - A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy : maternal and neonatal effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80 : 258-69.
8. Halpern J.P., Boyages S.C., Maberly G.F. *et al.* - The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain*, 1991, 114 : 825-41.
9. Koibuchi N., Chin W.W. - Mechanisms underlying neurological abnormalities resulting from developmental hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.*, 1999, 6 : 26-32.
10. Martinez-Galan J.R., Pedraza P., Santacana M. *et al.* - Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99 : 2701-9.
11. Obregon M.J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. - Thyroid hormones and fetal development. In : *The Thyroid and Age*. Pinchera A., Mann K., Hostalek U. eds, Schattauer, Stuttgart 1998, p. 49-70.
12. Zhuang L.J. *et al.* - Morphologic study on cerebral cortex development in therapeutically aborted fetus in endemic goiter region in Guizhou. *Chin. Med. J.*, 1984, 97 : 67-72.
13. Xue-Yi C., Xin-Min J., Zhi-Hong D. *et al.* - Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Eng. J. Med.*, 1994, 331 : 1739-44.
14. Hofbauer L.C., Spitzweg C., Magerstadt R.A., Heufelder A.E. - Selenium-induced thyroid dysfunction. *Postgrad. Med. J.*, 1997, 73 : 103-4.
15. Moreno-Reyes R., Suetens C., Mathieu F. *et al.* - Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339 : 1112-20.

16. Campos Baros A. *et al.* - Effect of selenium and iodine deficiency on thyroid hormone concentrations in the central nervous system of the rat. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 136 : 316-23.
17. Delong G.R., Lesli P.W., Wang S.H. *et al.* - Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet*, 1997, 350 : 771-3.
18. Reuss M.L., Paneth N., Pinto-Martin J.A. *et al.* - The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334 : 821-7.
19. Aghini Lombardi F., Pinchera A., Antonangeli L. *et al.* - Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J. Endocrinol. Invest.*, 1995, 18 : 57-62.
20. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. *et al.* - Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Eng. J. Med.*, 1999, 341 : 549-55.
21. Delange F. - Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of IDD control. In : *The Thyroid and Age*. Pinchera A., Mann K., Hostalek U. eds, Schattauer, Stuttgart, 1998, p. 121-34.
22. Lind P., Langsteger W., Molnar M. *et al.* - Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid*, 1998, 8 : 1179-83.
23. Caron P., Jaffiol C., Leclère J. *et al.* - Apport iodé en France. Résultats nationaux du projet Thyromobile dans une population d'enfants scolarisés de 6 à 14 ans. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1996, 57 : 228-33.
24. Franceschi S. - Iodine intake and thyroid carcinoma - a potential risk factor. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1998, 106 Suppl 3 : S38-44.
25. Bürgi H., Kohler M., Morselli B. - Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet*, 1998, 352 : 1034.
26. Laurberg P., Pedersen K.M., Hreidarsson A. *et al.* - Iodine intake and the pattern of thyroid disorders : a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 765-9.
27. Pennington J.A.T. - A review of iodine toxicity reports. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1990, 90 : 1571-81.
28. Carp E. - L'iodure de potassium en dermatologie. *Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie*. 1991, N°10.
29. Delange F., de Benoist B., Alnwick D. - Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*, 1999, 9 : 545-56.

POINTS ESSENTIELS

Au terme du second millénaire, la carence d'apport en iode continue de poser des problèmes de santé publique. Dans les pays en voie de développement malgré les programmes de prophylaxie, la couverture des populations exposées à des carences profondes demeure souvent incomplète. Les pays industrialisés sont soumis à une carence généralement plus modérée. Néanmoins malgré les mesures d'iodation, l'apport iodé reste très hétérogène et demeure insuffisant dans certains sous-groupes dès lors exposés aux complications potentielles liées à une carence chronique. La nature des complications dépend de l'intensité de la carence iodée, de la période de la vie où elle survient et de multiples cofacteurs nutritionnels.

En cas de carence profonde, le défi est d'éliminer le crétinisme endémique, de prévenir des altérations potentielles du développement psychomoteur chez l'ensemble des nouveau-nés et de réduire la morbidité liée aux goitres volumineux. Les interactions complexes consécutives aux facteurs génétiques (favorisés par la consanguinité) et surtout nutritionnels ne doivent pas pour autant être négligées. Les risques liés à la survenue de quelques cas d'hyperthyroïdie par goitre multihétéronodulaire toxique sont largement contrebalancés par les bénéfices escomptés.

Dans les zones où le déficit en iode est plus modéré, le défi est de prévenir la survenue de carence iodée chez les sujets susceptibles d'avoir des conséquences cliniques sans exposer l'ensemble de la population à une surcharge chronique en iode. L'enjeu est tout particulier en cours de grossesse, période lors de laquelle une hypothyroxinémie maternelle *a minima* pourrait jouer un rôle critique.

IV - LE STATUT IODE EN FRANCE

Philippe Caron

L'iode est un oligo-élément présent en très faible quantité (10-15 mg) chez l'homme adulte. Le seul rôle connu de l'iode dans l'espèce humaine est de constituer un élément essentiel dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroxine et la triiodothyronine. Les besoins en iode sont égaux aux quantités d'iode hormonal métabolisé et non recyclé par la thyroïde. Ils sont variables selon l'âge, le sexe et l'état physiologique : de 90 à 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les enfants de 0 à 10 ans, de 100 à 150 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les adolescents et les adultes, de 175 à 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les femmes enceintes et en période d'allaitement (1).

1 - CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN IODE

Lorsque les besoins physiologiques en iode ne sont pas respectés, des anomalies de la fonction et de la croissance thyroïdienne vont apparaître chez l'homme, variables selon l'importance de la carence iodée et selon l'âge des sujets. L'ensemble de ces complications est regroupé sous le terme générique de troubles dus à la carence iodée.

Un déficit sévère en iode est responsable d'avortements précoces, de mort-nés, d'une augmentation de la mortalité néonatale et infantile, de goitre et de crétinisme endémique avec ses formes neurologiques et myxœdémateuses. Les conséquences d'une carence iodée moins sévère sont représentées par l'apparition de goitres euthyroïdiens ou hypothyroïdiens, de troubles du développement mental ou intellectuel, d'une diminution de la fertilité. Une carence iodée modérée augmente aussi les risques d'irradiation thyroïdienne en cas d'accidents nucléaires.

2 - APPORTS IODES EN FRANCE

Les données disponibles concernant l'apport iodé en France remontent à la dernière décennie (2). Les apports seront abordés selon les groupes à risque représentés par les adolescents, les femmes au cours de la grossesse et de l'allaitement, et les nouveau-nés.

2.1 - Adolescents

En 1986, le Professeur René Mornex conduisait une étude dans treize académies françaises : une évaluation clinique du volume thyroïdien selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (3) était pratiquée chez plus de 36 000 enfants scolarisés, âgés de 10 à 14 ans, et un dosage de l'iodurie était réalisé sur un échantillon de 2 843 prélèvements : 16,7 % des adolescents avaient une hypertrophie thyroïdienne, dont 3,9 % avaient un goitre, et l'iodurie moyenne était de $85,0 \pm 3,7 \mu\text{g/g}$ de créatinine (4). Ces résultats témoignaient de l'existence d'une endémie goitreuse en France associée à une carence iodée modérée.

Dès le début des années 1990, les études réalisées en Rhône-Alpes (5), en Languedoc-Roussillon (6) et en Lozère (7) mettaient en évidence une augmentation significative de l'iodurie et une diminution du pourcentage de goitre par rapport aux valeurs de 1986.

Ces données ont été confirmées par les résultats français de l'étude Thyromobile, réalisée en 1996 sous l'égide de l'OMS, de l'UNICEF et de l'ICCIDD. Plus de 1 450 enfants et adolescents scolarisés, âgés de 6 à 14 ans séjournant dans quatre régions de France (Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes, Lorraine) ont eu un dosage de l'iodurie et une évaluation échographique du volume thyroïdien. L'iodurie médiane était de $12 \mu\text{g/dl}$ mais 38 % des valeurs étaient inférieures à $10 \mu\text{g/dl}$, et 10 % étaient inférieures à $5 \mu\text{g/dl}$. Selon les nouvelles normes échographiques du volume thyroïdien, en fonction de l'âge et du sexe, définies au cours de l'étude Thyromobile (8), la prévalence du goitre était de 4,1 % chez les garçons et de 3,1 % chez les filles. Il existait une corrélation significative ($p < 0,001$) entre les valeurs de l'iodurie et le volume thyroïdien. Selon ces résultats, les quatre régions françaises explorées en 1996 ne représentent pas des zones d'endémie goitreuse secondaire à une carence iodée. Ainsi, à l'échelle de cette population française, l'apport iodé est suffisant chez les enfants scolarisés de 6 à 14 ans, mais un enfant sur trois a une iodurie inférieure à $10 \mu\text{g/dl}$ et un sur dix une iodurie inférieure à $5 \mu\text{g/dl}$ (9). Par rapport à l'étude de 1986, il existe chez les adolescents français une augmentation des apports iodés à rattacher probablement à une amélioration de la stabilisation de l'iodation du sel (par l'addition de carbonate de magnésium), et à une modification des habitudes alimentaires (augmentation de la consommation de lait, de produits laitiers, de poissons frais ou surgelés) liée en partie à la multiplication des grandes surfaces de vente.

2.2 - Femmes enceintes

Peu de données concernant l'apport iodé chez l'adulte sont disponibles en France. En 1986, l'iodurie moyenne en Auvergne était inférieure à $100 \mu\text{g/g}$ de créatinine et le pourcentage de goitre était de 16,1 % (10). Dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX, un dosage de l'iodurie a été réalisé chez 4 860 hommes et plus de 7 150 femmes adultes (11). L'iodurie médiane est de $8,5 \mu\text{g/dl}$ chez les hommes et $8,2 \mu\text{g/dl}$ chez les femmes. Le pourcentage d'iodurie inférieure à $5 \mu\text{g/dl}$ augmente progressivement avec l'âge des sujets (14,6 - 22,8 %). Les ioduries sont plus élevées chez les patients du Nord-Ouest et

l'Ouest de la France que chez ceux vivant dans le Centre et l'Est. Ces résultats témoignent de la persistance d'une carence iodée modérée dans la population adulte séjournant en France, entraînant une prévalence de goitre de 11,3 % chez les hommes et de 13,9 % chez les femmes. Par ailleurs, une étude avait été conduite entre juillet 1993 et avril 1994 chez 347 femmes enceintes âgées de $28,0 \pm 0,3$ ans séjournant en Midi-Pyrénées (12). L'iodurie médiane était de $5,0 \mu\text{g/dl}$ au cours du premier trimestre de la grossesse et de $5,4 \mu\text{g/dl}$ lors du 9^{ème} mois de gestation. Plus de 75 % des femmes enceintes ont une iodurie inférieure à $10 \mu\text{g/dl}$ tant au début qu'en fin de grossesse.

Cette carence iodée entraîne :

- une hypothyroxinémie chez 17 % des femmes en fin de grossesse,
- une augmentation de la concentration de la TSH au cours de la grossesse, mais 90 % de ces valeurs restent dans les limites de la normale,
- une augmentation anormale de la thyroglobuline chez 24 % des femmes en fin de grossesse,
- une hypertrophie thyroïdienne (volume thyroïdien supérieur à 18 ml) chez 29 % des femmes et un goitre (volume thyroïdien supérieur à 22 ml) chez 11 % d'entre elles, évalués par une échographie dans les 5 jours après l'accouchement.

Il existe une corrélation entre les valeurs de l'iodurie du premier trimestre de grossesse et l'hypertrophie thyroïdienne maternelle après l'accouchement. Ces résultats démontrent aussi l'existence d'une carence iodée chez les femmes enceintes en Midi-Pyrénées. Celle-ci entraîne une stimulation de la fonction et de la croissance thyroïdienne, représentant un facteur de goitrigénèse. Les anomalies thyroïdiennes maternelles observées pendant la grossesse, alors que l'iodurie est inférieure à $10 \mu\text{g/dl}$, ne sont que partiellement réversibles en post-partum (13). Ainsi, un conseil nutritionnel privilégiant les sources essentielles en iode (lait, poissons, œufs, utilisation de sel enrichi en iode) devrait être proposé à toute femme enceinte (14). Une supplémentation iodée (sous forme d'iodure de potassium) pendant toute la grossesse et l'allaitement devrait restaurer une fonction thyroïdienne maternelle normale et ainsi prévenir toute goitrigénèse.

2.3 - Nouveau-nés

Peu de données sont disponibles concernant l'apport iodé chez les nouveau-nés en France. En 1986, l'iodurie néonatale médiane évaluée à partir de 82 échantillons de la région de Lille était de $5,8 \mu\text{g/dl}$ et 37 % des valeurs étaient inférieures à $5 \mu\text{g/dl}$ (15). A la même période, l'iodurie néonatale moyenne chez 247 nouveau-nés de la région toulousaine était de $5,0 \pm 0,3 \mu\text{g/dl}$ et 67 % des valeurs étaient inférieures à $5 \mu\text{g/dl}$. Ces résultats témoignaient de l'existence d'une carence iodée chez les nouveau-nés de ces deux régions françaises. En 1994, au terme de l'étude réalisée chez les femmes enceintes dans la région Midi-Pyrénées, une évaluation de l'iodurie néonatale (dans les 5 jours après la naissance) a été réalisée chez 241 nouveau-nés. L'iodurie moyenne était de $9,9 \mu\text{g/dl}$ et 27 % des

valeurs restaient inférieures à 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (16). Ainsi, il existe entre 1986 et 1994 une augmentation significative ($p < 0,01$) des ioduries néonatales en Midi-Pyrénées. Cependant, une carence iodée néonatale persiste en Midi-Pyrénées, un nouveau-né sur quatre ayant une iodurie inférieure à 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Une augmentation des apports iodés en période néonatale s'impose car une carence iodée modérée ou sévère chez les nouveau-nés et les jeunes enfants entraîne une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes et une stimulation de la glande thyroïde, un retard intellectuel et une hypoacousie corrélée à l'importance de la carence iodée (17).

CONCLUSION

Depuis les années 1980, des données sur l'apport iodé chez les adolescents, les femmes enceintes et les nouveau-nés ont été rapportées en France. Du fait d'une variabilité régionale observée dans ces études, d'autres enquêtes épidémiologiques sont nécessaires pour étendre nos connaissances sur le statut iodé à l'ensemble de la population française.

Les données les plus récentes observées chez les adolescents démontrent que, dans les régions explorées au cours du projet Thyromobile, la France n'est plus une zone d'endémie goitreuse liée à une carence iodée. Ceci semble secondaire à des modifications des habitudes alimentaires et à la multiplication des grandes surfaces de vente. Cependant, afin d'améliorer ces résultats et de réduire le pourcentage des adolescents ayant une iodurie inférieure à 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, les sels ménagers et industriels devraient être iodés à 20 mg I/kg (et non à raison de 10-15 mg I/kg pour les sels ménagers) afin de tenir compte en particulier des pertes liées aux conditions de stockage (18).

Tout au moins en Midi-Pyrénées, l'apport iodé au cours de la grossesse et de l'allaitement reste insuffisant pour prévenir les altérations thyroïdiennes fonctionnelles et morphologiques observées chez les femmes enceintes ou qui allaitent. En plus des conseils nutritionnels, une supplémentation iodée (100 à 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'iodure de potassium) pendant toute la grossesse et l'allaitement devrait permettre de prévenir toute goitrigénèse et ainsi diminuer la fréquence de la pathologie thyroïdienne bénigne rencontrée dans le sexe féminin.

REFERENCES

1. Delange F. - Requirements of iodine in humans. In : *Iodine deficiency in Europe : a continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinoyer, eds, Plenum Press, New York, 1993, p. 5-13.
2. Scriba P.C. - Goitre and iodine deficiency in Europe. In : *Treatment of endemic and sporadic goitre*. D. Reinwein and P.C. Scriba, eds. Schattauer, Stuttgart, 1985, p. 19-42.
3. Delange F., Bastani S., Benmiloud M., De Maeyer E., Isayama M.G., Koutras D., Muzzo S., Niepomniszcze H., Pandav C.S., Riccabona G. - Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In : *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency*. Dunn J.T., Pretell E.A., Daza C.H., Viteri F.E. eds. WHO/PAHO Sc. Publ. 502, Washington, 1986, p. 373-6.
4. Mornex R. - Enquête sur la prévalence du goitre en France. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1987, 171 : 301-6.
5. Mornex R., Boucherat M., Lamand M., Tressol J.C., Jaffiol C. - Goitre prevalence and salt iodization in France. In : *Iodine deficiency in Europe : a continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinoyer, eds, Plenum Press, New York, 1993, p. 363-6.
6. Manderscheid J.C., Jaffiol C., de Boisvilliers F. - Change in iodine status in Lozère from 1985 to 1991. In : *Iodine deficiency in Europe : a continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinoyer, eds, Plenum Press, New York, 1993, p. 442.
7. Jaffiol C., Manderscheid J.C., de Boisvilliers F., Baldet L., Bringer J., Rouard L. - Carence iodée en Europe - Aspects actuels. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1994, 35 : 403-15.
8. Delange F., Benker G., Caron P., Eber O., Ott W., Peter F., Podoba J., Simescu M., Szybinski Z., Vertongen F., Vitti P., Wiersinga W., Zamrazil V. - Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren. Standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 136 : 180-7.
9. Caron P., Jaffiol C., Leclère J., Orgiazzi J., Delange F. - Apport iodé en France. Résultats nationaux du projet Thyromobile dans une population d'enfants scolarisés de 6 à 14 ans. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1996, 57 : 228-33.
10. Thiéblot P., Samrani J., Tauveron I. - Epidémiologie du goitre en Auvergne. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1992, 53 : 107-11.
11. Valeix P., Zarebska M., Preziosi P., Galan P., Pelletier B., Hercberg S. - Iodine deficiency in France. *Lancet*, 1999, 353 : 1766-7.
12. Caron P., Hoff M., Bazzi S., Dufor A., Faure G., Ghandour I., Lauzu P., Lucas Y., Maraval D., Mignot F., Ressigeac P., Vertongen F., Grangé V. - Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France : correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid*, 1997, 7 : 749-754.
13. Glinoyer D., Lemoine M., Bourdoux P., de Nayer P., Delange F., Kinthaert J., Lejeune B. - Partial reversibility during late postpartum of thyroid abnormalities associated with pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 453-7.
14. Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentation au cours de la grossesse. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Paris, 5 décembre 1997.
15. Delange F., Heidemann P., Bourdoux P., Larsson A., Vigneri R., Klett M., Beckers C., Stubbe P. - Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol. Neonate*, 1986, 49 : 322-30.
16. Garcia J. - Etude de la variation de l'iodurie néonatale en Midi-Pyrénées entre 1986 et 1995. Thèse pour le diplôme de Docteur en Médecine, 1999, Toulouse 3 – 1013.
17. Valeix P., Benoit G., Preziosi P., Rossignol C., Hercberg S. - Urinary iodine concentration, thiocyanate excretion and hearing capacity in children. In : *Iodine deficiency in Europe : a continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinoyer, eds, Plenum Press, New York, 1993, p. 459.
18. Bricaire H. - Rapport sur l'iodation des sels de cuisine. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1990, 174 : 985-7.

POINTS ESSENTIELS

Les résultats des études françaises les plus récentes montrent :

- un apport iodé moyen suffisant chez les enfants et les adolescents,
- une carence iodée modérée persistant dans la population adulte et entraînant une stimulation anormale de la fonction et de la croissance thyroïdienne pendant la grossesse,
- la persistance d'une carence iodée chez les nouveau-nés.

VI - IODE ET RISQUE NUCLEAIRE

Pierre Verger

1 - IODE DANS LES REACTEURS NUCLEAIRES

1.1 - Isotopes de l'iode et produits de fission

Il existe 25 isotopes de l'iode dont 13 sont créés lors de la fission (cassure des noyaux d'uranium 235 ou de plutonium 239) qui se produit dans les réacteurs nucléaires ou lors de l'explosion d'une arme nucléaire [1]. La plupart des iodes résultant de la fission ont une période radioactive courte (de 2 secondes à 21 heures) avec cependant deux exceptions : l'iode 131 (période radioactive de 8,04 jours) et l'iode 129 (période radioactive de 15,7 millions d'années).

L'iode 131 se désintègre rapidement en émettant un rayonnement β et des rayonnements γ . L'iode 129, au contraire, se désintègre très lentement en émettant un rayonnement β , mais très peu de rayonnements γ . Ces deux radio-isotopes ont une grande mobilité dans l'environnement, une biodisponibilité importante dans l'organisme humain et peuvent s'accumuler dans la thyroïde.

L'iode 131 est produit en beaucoup plus grande quantité que l'iode 129 lors de la réaction nucléaire, mais contrairement à ce dernier, il ne s'accumule pas dans l'environnement : au bout de deux mois dans l'environnement, il reste moins de 1 % de la quantité rejetée.

1.2 - Sources d'iodes 131 et 129

L'iode 131 et l'iode 129 sont créés naturellement lors des fissions spontanées de l'uranium naturel. Mais cette production est très faible. Les essais nucléaires atmosphériques (1945-1962) ont été à l'origine de quantités beaucoup plus importantes d'iode 131 et 129 rejetés dans l'environnement ($6 \cdot 10^{20}$ Bq⁽¹⁾ et $4 \cdot 10^{11}$ Bq respectivement). De nos jours, seul reste l'iode 129 qui s'est déposé sur le sol sur l'ensemble de la planète.

Le cœur d'un réacteur de puissance renferme des quantités importantes d'iode 131 et dans une moindre mesure d'iode 129 qui sont confinées dans son combustible et ses enveloppes ($4 \cdot 10^{18}$ Bq et $7,5 \cdot 10^{10}$ Bq respectivement, pour un réacteur à eau sous pression de 1300 MW). En France, il existe 54 réacteurs à eau pressurisée dont 34 unités de 900 MW et 18 de 1300 MW.

⁽¹⁾ Becquerel (Bq) : Le Becquerel mesure la radioactivité : 1 Bq correspond à une désintégration par seconde.

Le combustible usagé d'un réacteur de puissance est déchargé par tiers ou par quart tous les trois ou quatre ans, puis entreposé et retraité. Compte tenu du temps écoulé lors de l'entreposage, l'activité d'iode 131 est fortement réduite et seul reste l'iode 129.

Lors du fonctionnement normal des installations nucléaires (réacteurs de puissance ou usine de retraitement de La Hague), des effluents liquides ou gazeux sont rejetés dans l'environnement sous le contrôle des pouvoirs publics. Ces rejets contiennent de l'iode 131 pour les réacteurs et de l'iode 129 pour l'usine de La Hague. Des rejets d'iodes radioactifs peuvent aussi avoir lieu en situation accidentelle (voir plus loin).

Des sources d'iode 131 sont également produites pour une utilisation en médecine notamment pour traiter des affections thyroïdiennes (hyperthyroïdie, cancer). L'administration d'iode radioactif aux patients entraîne des rejets du fait de sa manipulation et par excrétion de cet iode dans les urines et les fèces. Les rejets des hôpitaux sont mal connus.

2 - EFFETS SANITAIRES DE L'IODE RADIOACTIF

2.1 - Modes d'exposition aux rayonnements ionisants

Il existe différents modes d'exposition aux rayonnements ionisants (RI), éventuellement associés : l'irradiation externe, l'irradiation interne et la contamination de la peau ou de plaies [2].

L'irradiation externe se produit lorsqu'un individu reçoit les rayonnements d'une source radioactive située à l'extérieur de l'organisme. La source peut être ponctuelle (source de téléthérapie ou d'irradiateur) ou diffuse (nuage et dépôts radioactifs d'un accident). L'irradiation est locale quand seule une partie du corps a été exposée, ou globale si l'ensemble de l'organisme est exposé.

L'irradiation interne est consécutive à l'incorporation de substances radioactives dans l'organisme. L'incorporation peut résulter de l'inhalation de particules radioactives en suspension dans l'air (par exemple, iodes radioactifs présents dans le nuage de Tchernobyl). Elle peut aussi se faire par ingestion de corps radioactifs passés dans la chaîne alimentaire. L'iode 131, par exemple, se concentre dans le lait.

Une fois absorbé par l'organisme, l'iode est capté essentiellement par la glande thyroïde dans laquelle il se concentre. La glande thyroïde constitue ainsi le principal organe "cible" des iodes radioactifs. Avant d'aborder les effets spécifiques de l'iode 131 sur la glande thyroïde, nous consacrons un paragraphe aux effets de l'irradiation thyroïdienne.

2.2 - Rayonnements ionisants et glande thyroïde

L'exposition aux RI est le facteur de risque du cancer de la thyroïde le mieux étudié. Les principaux résultats disponibles viennent d'études de cohorte portant sur des patients ayant subi une irradiation externe à visée médicale de la tête et du cou, et de l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki [3]. Une analyse de l'ensemble des données contenues dans plusieurs de ces études a été effectuée par Ron *et al.* [4]. Les principaux résultats sont les suivants :

- la glande thyroïde est, avec la moelle osseuse et le sein, l'un des organes les plus radiosensibles sur le plan cancérologique ;

- un excès de risque significatif de cancer de la thyroïde a été observé après irradiation externe de la tête et du cou à des fins médicales à partir de doses à la thyroïde de l'ordre de 0,1 Gray (Gy)⁽²⁾ ; cette observation appelle les commentaires suivants :

- les doses individuelles à la thyroïde reçues par les sujets inclus dans ces cohortes sont comprises entre environ 0,01 Gy et quelques dizaines de Gy ;

- on ne peut pas exclure qu'avec l'allongement de la durée du suivi de ces cohortes, un excès significatif soit détecté en deçà de la valeur de 0,1 Gy, valeur qui ne saurait être considérée comme un seuil ;

- les risques sont d'autant plus élevés que l'exposition a eu lieu à un plus jeune âge, notamment avant l'âge de 5 ans ; un excès de risque significatif n'a pas été observé lors d'une irradiation externe à l'âge adulte, notamment chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki [4] ;

- la relation dose-effet qui décrit le mieux les données disponibles est linéaire.

2.3 - Connaissances sur les effets d'une irradiation par les iodes radioactifs

Des expositions importantes à l'iode 131 ont eu lieu à la suite d'essais nucléaires atmosphériques dans l'ouest Pacifique (accident des îles Marshall de 1954) [3]. Ces essais ont provoqué l'exposition de la population de plusieurs atolls à des rayons γ mais aussi à différents radio-isotopes de l'iode. L'iode 131 n'était responsable que de 10 % à 20 % de la dose à la thyroïde. Les études épidémiologiques qui ont été effectuées pour évaluer les conséquences pour les populations exposées ont observé un excès significatif de cancers de la thyroïde chez les enfants et les adultes.

En revanche, aucun excès de risque de cancer de la thyroïde n'a été observé après irradiation interne par de l'iode 131 à des fins médicales chez l'adulte comme chez l'enfant. Toutefois, la puissance statistique des études effectuées chez l'enfant est faible, ne permettant pas ainsi d'exclure l'existence d'un excès de risque [3]. La constatation d'une épidémie de cancers de la thyroïde chez

⁽²⁾ Gray (Gy) : Le Gray est l'unité de dose absorbée, laquelle représente la quantité d'énergie communiquée par les RI par unité de masse de matière : 1 Gray = 1 Joule par kg. Lorsqu'un individu est exposé de façon homogène, tous les organes et tissus reçoivent la même dose et l'on peut parler de "dose corps entier". Quand seuls certains organes ou tissus sont exposés, on parle de "dose à l'organe". Par exemple, l'incorporation d'iode radioactif provoque surtout une irradiation de la thyroïde : on parlera alors de dose à la thyroïde.

l'enfant après l'accident de Tchernobyl a donc apporté un élément nouveau dans l'appréciation du risque lié à l'exposition à l'iode 131. Mais il n'existe pas, pour le moment, d'évaluation quantitative du risque de cancer de la thyroïde lié à une exposition prédominante à l'iode 131 et établie à partir de données épidémiologiques individuelles.

2.4 - Conséquences des rejets accidentels d'iode radioactif

Plusieurs accidents nucléaires ont entraîné un rejet environnemental d'iodes radioactifs (Windscale 1957, $1,4 \cdot 10^{15}$ Bq ; Three Mile Island 1979, $5,5 \cdot 10^{11}$ Bq ; Tchernobyl 1986, $5 \cdot 10^{17}$ Bq) (Tableau 13), le plus important d'entre tous étant celui de Tchernobyl [2].

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	$1,4 \cdot 10^6$	~ 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	$500 \cdot 10^6$	> 10 jours	iode-131,132 césium-137,134 strontium-89,90	600 000

* $1 \text{ GBq} = 10^9 \text{ Bq}$

** **Homme-Sievert (h.Sv)** : L'homme-Sievert est l'unité de dose collective : celle-ci reflète l'exposition d'un groupe ou d'une population et non plus d'un individu. Elle est calculée en cumulant les doses individuelles reçues ou en multipliant la dose individuelle moyenne par le nombre de personnes exposées dans les groupes ou populations considérés. La dose collective est faite pour évaluer les conséquences de l'exposition aux RI à l'échelle d'une population ou d'un groupe.

Tableau 13 : Comparaison de différents accidents nucléaires

2.4.1 - Conséquences de l'accident de Tchernobyl dans les pays les plus exposés

Le 26 avril 1986, le réacteur n°4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl (Ukraine) a explosé. Du fait de l'absence d'enceinte de confinement, des quantités considérables de radionucléides ont été rejetées en continu dans l'atmosphère principalement pendant les 10 jours qui ont suivi : les deux familles de radionucléides les plus représentées dans ces rejets étaient les iodes (iode 131, iode 132/tellure 132, iode 133) et les césiums (césium 137, césium 134) [5]. Le nuage radioactif s'est dispersé au dessus de l'Europe ; le sud de la Biélorussie, le nord de l'Ukraine et les régions de Briansk et Kaluga en Russie sont les régions qui ont été les plus contaminées. Dans ces régions, les dépôts de césium 137 ont atteint $1,5 \cdot 10^6 \text{ Bq/m}^2$ et ceux d'iode 131 $18,5 \cdot 10^6 \text{ Bq/m}^2$. Une distribution d'iode stable a été effectuée avec plusieurs jours de retard ne couvrant que partiellement la population.

Le principal effet détecté jusqu'à présent est l'augmentation des cancers de la thyroïde initialement observée chez les enfants et les adolescents [5] et rapportée pour la première fois en 1990. Au sein de la population exposée au moment de l'accident, l'extension de l'épidémie de cancers de la thyroïde continue de progresser, en particulier chez les enfants qui avaient moins de 5 ans au moment de l'accident. Suivant les régions, l'excès correspond à une multiplication par 10 à 100 du taux naturel de cancers de la thyroïde de l'enfant chez lequel cette maladie est normalement très rare. Très peu de cas de cancers de la thyroïde ont été recensés chez les enfants nés bien après l'accident et donc non exposés à l'iode radioactif rejeté lors de l'accident.

En Biélorussie, Russie et Ukraine, dans la population des enfants âgés de moins de 15 ans au moment de l'accident, 1 800 cas de cancer de la thyroïde ont été dénombrés sur la période 1990-1998 [6]. Une association très significative a été observée dans une étude cas-témoins en Biélorussie entre la dose individuelle à la thyroïde due à l'iode 131 et le cancer de la thyroïde chez l'enfant [7].

Un des principaux enjeux scientifiques aujourd'hui est de quantifier le risque de cancer de la thyroïde en fonction du niveau d'exposition à l'iode 131 et de déterminer si d'autres facteurs, notamment la carence en iode, endémique dans les régions touchées, ont pu avoir une influence. Plusieurs études épidémiologiques internationales sont en cours à cette fin. Les doses moyennes à la thyroïde chez les enfants ont été estimées de l'ordre de 0,4 à 0,7 Gy dans les zones les plus contaminées de Biélorussie [5]. La contribution principale de la dose à la thyroïde est venue de la consommation de lait frais de vache contaminé par de l'iode 131. Des incertitudes importantes sur les doses individuelles à la thyroïde existent encore.

Chez l'adulte, une augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde, moins importante que chez l'enfant (un facteur 3 à 4), a aussi été observée dans les pays les plus affectés par les retombées de l'accident [8]. Il est probable que cette augmentation résulte au moins en partie des campagnes de dépistage mises en place après l'accident, parce que la prévalence des cancers de la thyroïde non décelés est élevée chez l'adulte. Mais un lien avec l'accident de Tchernobyl ne peut pas être écarté.

Enfin, une augmentation significative des cancers de la thyroïde a été observée chez les liquidateurs russes⁽³⁾, par comparaison à la population générale. Ce résultat doit être interprété prudemment : il peut être lié à un suivi médical actif des liquidateurs, ce qui n'est pas le cas de la population générale dans son ensemble.

⁽³⁾ personnes qui sont intervenues pour nettoyer la zone fortement contaminée autour de la centrale accidentée et construire le sarcophage qui recouvre le réacteur.

2.4.2 - Conséquences de l'accident de Tchernobyl en France

Le nuage de Tchernobyl a traversé la France d'Est en Ouest entraînant des dépôts de radionucléides sur le sol. A partir de l'ensemble des mesures de contamination effectuées après l'accident, quatre zones ont été distinguées selon l'importance des dépôts moyens en césium 137 (Figure 8) : l'Est de la France (zone I) a été particulièrement exposé aux retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl, du fait de précipitations qui ont "lessivé" le nuage radioactif au moment de son passage [9].

Pour les enfants qui résidaient dans la zone I, les estimations de doses moyennes à la thyroïde sont inférieures à 10 mGy. Des variations individuelles sont possibles selon le mode de vie, le type de lait consommé (la concentration de radioactivité est beaucoup plus forte dans le lait de chèvre que dans le lait de vache), les modes de préparation du lait et les délais de consommation.

Figure 8 : Carte des dépôts moyens par département de césium 137 sur les surfaces agricoles [10]. Les dépôts en iode 131 en 1986 étaient environ 10 fois plus élevés

L'évaluation du risque sanitaire causé par les retombées de l'accident de Tchernobyl en France a été réalisée en calculant le nombre de cancers de la thyroïde en excès⁽⁴⁾ parmi les enfants de moins de 15 ans qui résidaient en 1986 dans la zone I, la plus contaminée (Figure 8). Ce groupe comportait environ 2,3 millions de personnes.

Les doses moyennes à la thyroïde estimées chez l'enfant en France sont faibles, environ 50 à 100 fois inférieures à celles reçues par les enfants de Biélorussie parmi lesquels une épidémie de cancers thyroïdiens a été décelée. Dans ces conditions, l'existence d'un risque réel est incertaine car on ne dispose pas d'observation épidémiologique mettant en évidence un excès de cancers de la thyroïde aux faibles doses et dans des conditions d'exposition équivalentes. On ne peut cependant pas exclure la possibilité d'un tel excès, en particulier chez les enfants. Les enfants nés dans la même zone après juin 1986 n'ont pas été exposés à l'iode 131 puisque ce dernier a quasiment disparu au bout de deux mois.

Pour réaliser les estimations de l'excès potentiel de risque de cancer de la thyroïde aux faibles doses rencontrées en France après l'accident de Tchernobyl, il a fallu faire **l'hypothèse d'une relation dose-effet linéaire sans seuil** pour extrapoler les risques des fortes aux faibles doses. Cette hypothèse n'est ni démontrée ni infirmée au plan scientifique.

En raison du délai de latence entre l'exposition de la thyroïde aux RI et l'apparition d'un cancer de cet organe (estimé à 5 ans dans les études épidémiologiques), le calcul de risque a été fait à partir de 1991, selon deux périodes (1991-2000 et 1991-2015). Il a été comparé à une estimation du nombre de cancers de la thyroïde spontanés (c'est-à-dire sans exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl) dans le même groupe d'enfants (Tableau 14).

Période	Nombre de cancers de la thyroïde spontanés	Nombre de cancers de la thyroïde en excès	Pourcentage en excès par rapport au nombre de cancers spontanés
1991-2000	97 ± 20	Entre 0,5 et 22,0	0,5 à 22,7 %
1991-2015	899 ± 60	Entre 6,8 et 54,9	0,8 à 6,1 %

Tableau 14 : Estimation des cancers de la thyroïde spontanés et des excès de cancers chez les personnes âgées de moins de 15 ans en 1986 qui résidaient dans la zone I, selon les modèles retenus

Les résultats montrent que les excès de cas estimés sont inférieurs ou comparables aux incertitudes sur l'estimation du nombre de cancers spontanés et sont donc difficilement détectables du point de vue épidémiologique. Cependant, compte tenu des incertitudes sur l'existence d'un risque aux faibles doses, il est aussi possible que l'excès réel de risque de cancers thyroïdiens, aux niveaux de dose considérés ici, soit nul [9].

⁽⁴⁾ Il s'agit du nombre de cas supplémentaires par rapport au nombre de cancers qui auraient dû apparaître dans la population considérée en l'absence d'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl

3 - PROTECTION THYROIDIENNE CONTRE L'IODE RADIOACTIF EN CAS DE REJET ACCIDENTEL

Aucun agent ne permet, par un mécanisme direct, d'accélérer l'élimination de la radioactivité concentrée au sein de la glande thyroïde⁽¹⁾. Elle persiste plusieurs semaines et décroît au fur et à mesure de la sécrétion hormonale.

La prise orale d'iode stable lors d'un rejet accidentel d'iode radioactif dans l'atmosphère a pour but de limiter voire d'empêcher la fixation d'iode radioactif par la glande thyroïde et de réduire ou éviter ainsi son irradiation.

3.1 - Mécanismes d'action de l'iode stable dans la prévention d'une irradiation thyroïdienne

Le captage et l'organification de l'iode par la thyroïde croissent proportionnellement à la concentration plasmatique, le rapport iode thyroïdien/iode plasmatique restant constant [11]. Une surcharge iodée brutale entraîne :

- un phénomène de saturation et de dilution isotopique ;
- une inhibition aiguë de l'organification de l'iode et de la synthèse hormonale ;
- une inhibition de la sécrétion hormonale thyroïdienne.

3.1.1 - Saturation et dilution isotopique

Le phénomène de saturation et de dilution isotopique est le mécanisme principal sur lequel repose l'action protectrice de l'iode stable : celui-ci entre en compétition avec l'iode radioactif vis-à-vis du système de transport actif de l'iode dans la thyroïde [12].

3.1.2 - Inhibition de l'organification de l'iode et de la synthèse hormonale

Au-delà d'une concentration plasmatique d'iode de 15-28 µg/dl, on observe une diminution rapide de l'organification de l'iode qui se traduit par une diminution de la synthèse hormonale [13] : il s'agit de l'effet Wolff-Chaikoff. Ce processus, non encore parfaitement élucidé, est indépendant de la

⁽¹⁾ en dehors d'injections répétées de TSH qui accélèrent la sécrétion hormonale.

TSH. Il serait déterminé par la baisse du rapport iode thyroïdien/iode libre, notamment par augmentation importante de la concentration plasmatique en iode [11].

Pour une thyroïde adulte normale, l'effet Wolff-Chaikoff est transitoire. Il apparaît quelques heures après une charge iodée, et un échappement se produit dans les 24 à 48 heures [13].

Mais cet effet bloquant peut être plus important et durable et entraîner alors des effets secondaires thyroïdiens. Cela peut se produire lorsque le pool iodé thyroïdien est abaissé ou lorsque le niveau préalable du captage de l'iode par la thyroïde est augmenté : situations de carence iodée, thyroïdites, hyperthyroïdie, thyroïdectomie partielle, jeune âge [13].

3.1.3 - Inhibition de la sécrétion hormonale thyroïdienne

L'inhibition de la sécrétion hormonale thyroïdienne, par inhibition de l'hydrolyse de la thyroglobuline, s'installe rapidement à des niveaux de concentration plasmatique inférieurs à ceux qui entraînent la diminution de la synthèse hormonale [13]. Cet effet est transitoire et ne dure pas plus de 7 jours. Il est utilisé dans le traitement des hyperthyroïdies aiguës.

L'inhibition de la sécrétion hormonale thyroïdienne pourrait favoriser l'irradiation de la thyroïde si l'iode stable était ingéré lorsque de l'iode radioactif s'est déjà concentré dans la thyroïde [14]. Cependant, l'essentiel de la dose de rayonnements étant délivré dans les premiers jours suivant l'exposition, un impact significatif sur la dose de rayonnement à la thyroïde est peu probable [11].

3.2 - Efficacité de la protection thyroïdienne par l'iode stable

L'efficacité du blocage du captage thyroïdien dépend des modalités d'administration de l'iode stable [15]. Un blocage quasi immédiat (30 minutes après la prise) et efficace (pourcentage de dose évitée à la thyroïde égal ou supérieur à 90 %) peut être obtenu chez l'adulte euthyroïdien à partir d'une posologie d'iode stable relativement faible (20 mg) lorsque l'administration a lieu au même moment que l'exposition aux iodures radioactifs. Une posologie plus faible permet de bloquer la thyroïde mais dans un délai plus long (plusieurs heures). Une posologie plus élevée permet d'atteindre une efficacité de 95 % et de diminuer les variations inter-individuelles.

Le blocage du captage thyroïdien est transitoire et sa durée dépend de la posologie. Ce point est important pour les situations d'exposition prolongée ou retardée par rapport à la prise d'iode stable : lors d'un accident sur un réacteur de puissance, le moment précis du rejet et sa durée ne peuvent être prédits avec certitude. Pour une posologie voisine de 100 à 200 mg d'iodure, le pourcentage de dose évitée à la thyroïde si une exposition a lieu 48 heures après la prise d'iode stable est compris entre 50 et 75 %.

En cas d'exposition prolongée, la répétition de la prise d'iode stable permet de maintenir un blocage efficace du captage thyroïdien au delà de 24-48 heures. Une posologie plus faible (15 mg par

jour) que lors de la première prise semble alors suffire pour assurer une protection satisfaisante chez l'adulte euthyroïdien.

L'efficacité du blocage dépend de la date de la prise par rapport à celle de l'exposition :

- l'efficacité est maximale si la prise d'iode stable a lieu 1 à quelques heures avant l'exposition à l'iode radioactif ;

- elle diminue si l'iode stable est pris quelques heures après l'exposition : la dose évitée est de 50 % seulement si la prise d'iode stable a lieu 6 heures après l'exposition.

3.2.1 - Facteurs individuels de variation de l'efficacité de l'iode stable

L'efficacité du blocage et les risques d'effets secondaires thyroïdiens dépendent aussi de facteurs individuels (âge, contenu de la thyroïde en iode, état fonctionnel de la thyroïde) et de facteurs externes (apports alimentaires d'iode). Chez l'enfant, la glande thyroïde est plus avide pour l'iode radioactif que celle d'un adulte. Elle est également plus sensible à l'irradiation par l'iode radioactif, en termes de risques de cancer, que chez l'adulte [5]. Enfin, elle est plus sensible à l'effet Wolff-Chaikoff que la glande thyroïde de l'adulte. La marge entre la posologie d'iodure permettant de protéger la thyroïde et celle risquant de provoquer des effets secondaires thyroïdiens est ainsi plus étroite que chez l'adulte.

Par ailleurs, les données existantes en France suggèrent que les apports alimentaires d'iode sont inférieurs aux recommandations de l'OMS pour quelques pourcents à quelques dizaines de pourcents des sujets dans tous les groupes d'âges [16]. En cas d'exposition à un rejet accidentel d'iode radioactif ceci peut, pour les individus concernés, augmenter les doses de rayonnement à la glande thyroïde et favoriser les effets secondaires thyroïdiens.

La posologie d'iode stable doit être adaptée selon l'âge. Compte tenu de la sensibilité particulière des nouveau-nés à l'effet antithyroïdien de l'iode, il est recommandé de ne pas dépasser une posologie de 12,5 mg et de procéder à un suivi hormonal rigoureux si la posologie administrée atteignait ou dépassait 25 mg [17].

4 - PLANIFICATION DE LA DISTRIBUTION D'IODE STABLE EN FRANCE

4.1 - Niveaux d'intervention de l'iode stable en situation accidentelle

Les comprimés d'iode ne doivent être utilisés que sur recommandation des pouvoirs publics. Des niveaux d'intervention ont été établis par des organismes internationaux (Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) et Agence Internationale de l'Energie Atomique) pour guider la mise en œuvre des mesures de protection en situation accidentelle [18, 19].

Le niveau d'intervention pour la distribution d'iode stable à la thyroïde recommandé par la CIPR est de 0,1 Gy à la thyroïde. C'est le niveau qui a été retenu pour la planification de la distribution d'iode en France. Toutefois, ce niveau d'intervention est actuellement débattu au sein de l'OMS et de la Communauté Européenne. Certains experts ont proposé qu'il soit réduit entre 0,01 et 0,1 Gy pour la population la plus à risque vis-à-vis du cancer de la thyroïde (enfants et adolescents). Par ailleurs, l'OMS a proposé en 1999 que le niveau d'intervention chez les adultes de plus de 40 ans soit relevé à 5 Gy compte tenu de l'absence d'excès de risque démontré au delà de cet âge après une exposition à l'iode 131 et du risque accru d'effets secondaires liés à la prise d'iode stable, surtout chez les personnes âgées [20] : risques d'hyperthyroïdie iodo-induite chez les patients ayant une pathologie thyroïdienne sous-jacente [21].

En l'état actuel, seule une prise unique d'iode stable est recommandée. Dans certains scénarios d'accident, le maintien d'une protection thyroïdienne prolongée pourrait s'avérer nécessaire, ce qu'une prise unique n'est pas en mesure d'assurer. Des schémas optimisés d'administration d'iode stable afin de prolonger la protection et de minimiser les risques d'effets secondaires ont été proposés [22].

4.2 - Prédistribution d'iode stable autour des centrales nucléaires

L'iode stable a été reconnu comme médicament par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en janvier 1997. Il est fabriqué par la Pharmacie Centrale des Armées et se présente sous la forme de comprimés d'iodure de potassium de 130 mg contenant 100 mg d'iodure.

Les boîtes ont été fournies aux grossistes répartiteurs et aussi directement envoyées aux pharmacies. Les personnes résidant dans un rayon de 10 kilomètres autour des réacteurs de puissance en France ont reçu une lettre du préfet et un coupon les invitant à se procurer les comprimés d'iode gratuitement, en échange du coupon dans les pharmacies [23].

Des stocks d'iode stable ont aussi été constitués dans les écoles, les bâtiments publics et les établissements industriels situés à proximité de centrales nucléaires.

Deux campagnes ont été effectuées, l'une en 1997 et l'autre en 2000, selon diverses méthodes qui ont ainsi été testées : délivrance contre un coupon remis au pharmacien (60-70 % de retrait) ; délivrance directement à la maison par un pompier (90 % de couverture). Les taux de couverture atteints en 2000 ont beaucoup baissé par rapport à 1997 : 43 % au niveau national, taux considéré comme insuffisant. Des distributions complémentaires ont été entreprises [23].

Une enquête réalisée en 1998 sur la couverture d'iode stable après une campagne de prédistribution organisée autour d'une centrale nucléaire a permis d'évaluer un certain nombre de facteurs liés au retrait des comprimés d'iode dans les pharmacies [24] : le retrait était significativement plus faible par les familles ayant des enfants en bas âge (pourtant cibles prioritaires) et chez les personnes n'ayant pas reçu au préalable une brochure d'information ; en revanche, il était plus élevé chez les personnes n'ayant pas d'opinion sur l'efficacité de l'iode stable. Seules 63 % des personnes

interrogées ont déclaré que l'iode offrait une protection partielle ou efficace. Bien que l'ingestion d'iode stable soit acceptée par la majorité des répondants en cas de recommandation des autorités (91 %), les deux tiers des répondants n'étaient pas capables de citer correctement les circonstances de la prise. Parmi les personnes percevant le risque d'accident comme important, seules 47 % avaient retiré les comprimés.

Ces résultats, qui mériteraient d'être vérifiés sur d'autres sites, montrent la nécessité d'améliorer l'information des riverains des centrales nucléaires et la compréhension des messages, ce particulièrement en ce qui concerne les personnes prioritairement visées (parents de jeunes enfants).

Enfin, les expériences de distribution d'iode stable ont révélé, selon Geneviève Decrops⁽⁶⁾ "que la collectivité est beaucoup plus prête à entendre et admettre la problématique du risque que les autorités ne l'ont supposé... Pour la population, le fait que les autorités admettent la réalité du risque a été sans doute l'acquis le plus important de l'opération... Le malaise que l'on perçoit parfois vivement dans la population ne vient pas seulement de l'existence du risque lui-même, mais tout autant des non-dits et des malentendus à son propos entre les autorités et les exploitants d'une part et la population d'autre part".

REFERENCES

1. Chambrette V., Garnier-Laplace J., Brenot J., Gariel J.C., Lorthioir S. - *Radionucléides : fiches techniques*. Fontenay-aux-Roses, IPSN, 2001.
2. Verger P., Winter D. - Radiation accidents. In : Stellman J.M. ed. *Encyclopedia of occupational health and safety, 4th edition*. Geneva : International Labour Office, 1998, 39.29-39.39.
3. Shore R.E. - Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat. Res.*, 1992, 131 : 98-111.
4. Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. - Thyroid exposure to external radiation : a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.*, 1995, 141 : 259-77.
5. Bard D., Verger P., Hubert P. - Chernobyl, 10 Years After : Health Consequences. *Epidemiol. Rev.*, 1997, 19 : 187-204.
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation - *Sources, effects and risks of ionising radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*. In : Report to the General Assembly, Annexe G. United Nations ed. New York, 2000.
7. Astakhova L.N., Anspaugh L.R., Beebe G.W. et al. - Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus : a case-control study. *Radiat. Res.*, 1998, 150 : 349-56.
8. Demidchik E.P., Kazakov V.S., Astakhova L.N., Okeanov A.E., Demidchik Y.D. - Thyroid cancer in children after the Chernobyl accident : clinical and epidemiological evaluation of 251 cases in the Republic of Belarus. In : Nagasaki S. ed. *Nagasaki Symposium on Chernobyl : Update and Future*. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier, 1994, p. 21-30.

⁽⁶⁾ Protection civile sur ordonnance. La distribution préventive d'iode stable dans les sites pilotes de Chooz, Fessenheim, Golfèch et Saint Alban. Futur Antérieur, Novembre 1998.

9. Verger P., Chérié-Challine L., Boutout O. et al. - *Evaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France. Dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives.* Fontenay-aux-Roses, Saint-Maurice, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Institut de Veille Sanitaire, 2000.
10. Renaud P., Beaugelin K., Maubert H., Ledenvic P. - *Conséquences radioécologiques et dosimétriques de l'accident de Tchernobyl en France.* Rapport IPSN 97-03. Fontenay-aux-Roses, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, 1997.
11. Stanbury J.B. - The physiological basis for blockade of radioiodine retention by iodine. In : Rubery E, Smales E. eds. *Iodine prophylaxis following nuclear accidents, Proceedings of a joint WHO/CEC Workshop July 1988.* Oxford, Pergamon Press, 1990, p. 57-64.
12. Lengemann F.W., Thompson J.C. - Prophylactic and therapeutic measures for radioiodine contamination - a review. *Health Phys.*, 1963, 9 : 1391-7.
13. Wolff J. - Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am. J. Med.*, 1969, 47 : 101-24.
14. Crocker D.G. - Nuclear reactor accidents - the use of KI as a blocking agent against radioiodine uptake in the thyroid - a review. *Health Phys.*, 1984, 46 : 1265-79.
15. Verger P., Aurengo A., Geoffroy B., Le Guen B. - Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine : a review. *Thyroid*, 2001, 11 : 353-60.
16. Valeix P., Zarebska M., Preziosi P., Galan P., Pelletier B., Hercberg S. - Iodine deficiency in France. *Lancet*, 1999, 353 : 1766-7.
17. WHO/CEC. - Report on the joint WHO/CEC Workshop on iodine prophylaxis following nuclear accidents. In : Rubery E., Smales E. eds. *Iodine prophylaxis following nuclear accidents, Proceedings of a joint WHO/CEC Workshop July 1988.* Oxford, Pergamon Press, 1990, p. 151-169.
18. ICRP. - *Principles for intervention for the protection of the public in a radiological emergency.* Oxford, Pergamon, 1991.
19. International Agency for Atomic Energy - *International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources.* Vienne, 1996.
20. Croq M., Catelinois O., Verger P. - Ingestion d'iode stable chez l'adulte en cas d'accident nucléaire : une approche pour comparer les bénéfices et les risques. *Environnement Risque et Santé*, 2002, 1 : 149-155.
21. WHO. - *Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents, update 1999.* Geneva, World Health Organization, 1999.
22. Verger P., Piechowski J. - Maintien de la protection thyroïdienne par l'iode stable chez l'adulte en cas d'exposition prolongée. *Radioprotection*, 2000, 35 : 246-7.
23. Le Guen B., Hémidy P.Y., Garcier Y. - French approach for the distribution of iodine tablets in the vicinity of nuclear power plants. *Health Phys.*, 2002, 83 : 293-300.
24. Helynck B., Rey S., Malfait P., Dubois M.C. - Enquête d'évaluation de la mise à disposition des comprimés d'iode aux personnes vivant à proximité du centre nucléaire de production d'électricité de Bugey, septembre 1998. *BEH*, 2002, 5 mars : 41-3.

POINTS ESSENTIELS

Le cœur d'un réacteur de puissance renferme des quantités importantes d'iode 131 et dans une moindre mesure d'iode 129, confinées dans son combustible et ses enveloppes. La période radioactive de l'iode 131 est de 8,04 jours et celle de l'iode 129 de 15,7 millions d'années. Plusieurs accidents nucléaires ont entraîné un rejet environnemental d'iodes radioactifs, le plus important étant celui de Tchernobyl, en 1986 : des quantités considérables de radionucléides ont été rejetées en continu dans l'atmosphère pendant 10 jours. Le principal effet de cet accident est l'augmentation des cancers de la thyroïde observée initialement chez les enfants et les adolescents, en Biélorussie, Russie et Ukraine. L'excès correspond à une multiplication par 10 à 100 du taux naturel de cancers de la thyroïde, selon les régions.

Le nuage de Tchernobyl a traversé la France d'Est en Ouest entraînant des dépôts de radionucléides sur le sol plus importants dans l'Est. Les estimations de l'excès potentiel de risque de cancer de la thyroïde aux doses rencontrées en France après l'accident de Tchernobyl, sont faibles et difficilement détectables du point de vue épidémiologique.

La prise orale d'iode stable lors d'un rejet accidentel d'iode radioactif dans l'atmosphère constitue un moyen très efficace de limiter voire d'empêcher la fixation d'iode radioactif par la glande thyroïde si la prise a lieu une à quelques heures avant l'exposition. Les comprimés d'iode ne doivent être utilisés que sur recommandation des pouvoirs publics. En l'état actuel, une seule prise unique d'iode stable est recommandée. Il existe des schémas d'administration d'iode stable afin de prolonger la protection, si nécessaire, tout en minimisant les risques d'effets secondaires.

V - LE STATUT EN IODE ET LA PATHOLOGIE NODULAIRE DANS LA POPULATION ADULTE FRANÇAISE : RESULTATS DE L'ETUDE SU.VI.MAX

Pierre Valeix

De par sa position à l'extrémité occidentale de l'Europe, la France est ouverte aux influences océaniques et bénéficie d'une position géographique privilégiée expliquant la moindre extension et la moindre sévérité du goitre endémique comparées aux pays européens situés plus à l'est. Malgré l'absence d'un critère uniforme d'évaluation du goitre endémique, l'universalité du goitre et du crétinisme et leur importance pour la santé publique suscitèrent de nombreuses hypothèses sur l'intervention de facteurs alimentaires ou environnementaux dans l'étiologie du goitre. François-Emmanuel Fodéré (1764-1835) médecin originaire de Saint-Jean-de-Maurienne, travaillant dans le Val d'Aoste et la Savoie, publie en 1789 à Turin la première monographie régionale consacrée au goitre endémique (1). Ce traité sur le goitre, où sont discutées ses relations avec l'environnement, s'inscrit dans une géographie médicale naissante où s'entrecroisent des associations hétérogènes, physiques, géochimiques, ethnologiques et socio-économiques, dont les caractères de causalité sont encore aujourd'hui mal identifiés.

1 - HISTORIQUE

A la veille de la révolution industrielle, les "*Comptes numériques et sommaires du recrutement de l'armée (1819-1826)*" dressent un passionnant tableau des maladies et infirmités observées sur des classes de conscrits, permettant d'établir un profil général de la morbidité en France dans la population masculine (2).

La prévalence du goitre qui figure parmi les 21 titres composant le tableau nosologique, atteint 4,3 % dans les Hautes-Pyrénées, elle est supérieure à 2 % dans 7 départements, à 1 % dans 17 autres (Figure 2). Seuls quatre départements sont indemnes de tout goitre endémique. Les prévalences les plus élevées se concentrent dans les massifs montagneux : Pyrénées (Ariège, Haute-Garonne, Hautes-Pyrénées), Massif central (Ardèche, Corrèze, Puy-de-Dôme), Vosges (Moselle, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Vosges), et Alpes (Alpes de Haute-Provence, Hautes-Alpes, Isère ; la Savoie et la Haute-Savoie ne sont pas à l'époque des départements français). Inversement, dans de nombreux départements du littoral, les pourcentages de goitre sont nuls ou insignifiants (< 0,1 %). Ainsi dans les 4 départements bretons, le goitre est exceptionnel (0,02 %). Si le critère clinique est mal défini, il s'agit de goitres visibles très

volumineux, de difformités, justifiant une exemption. Les prévalences de goitres visibles parmi la population de jeunes hommes adultes témoignent de l'importance du goitre endémique à cette période, et de sa probable intensité dans la population générale.

Figure 2 : Goitres (1819-1826)

Aron J-P. *et al.*, *Anthropologie du conscrit français (1819-1826)*, Mouton, 1972

Les études ponctuelles effectuées ultérieurement parmi la population d'enfants scolarisés confirmeront toutes la persistance du goitre endémique (3), mais il faudra attendre 1982 pour que le statut en iode et la prévalence du goitre soient évalués dans un échantillon représentatif de jeunes adolescents (11-14 ans) sélectionnés parmi 13 académies sur les 25 que compte la France continentale (4). Sur les 36 308 sujets examinés, 16,4 % présentaient une hyperplasie thyroïdienne, dont 3,5 % un goitre perceptible cliniquement. La moyenne (\pm écart-type de la moyenne) des concentrations en iode urinaire témoignait d'une déficience légère en iode ($85,0 \pm 3,7 \mu\text{g/g}$ de créatinine), avec des variations régionales importantes (Lille $174 \pm 4,1$, Strasbourg $55 \pm 2,5$).

L'étude SU.VI.MAX commencée en 1994, devait ensuite permettre d'évaluer le statut en iode au niveau national, à partir d'un échantillon proche de la population adulte vivant en France, et de mesurer son association avec le volume de la thyroïde, la fréquence de la pathologie nodulaire et des dysthyroïdies.

2 - SUJETS

L'étude SU.VI.MAX (**S**upplémentation en **V**itamines et **M**inéraux **A**ntio**X**ydants) est un essai randomisé, en double aveugle, *versus* placebo, visant à évaluer l'effet d'une supplémentation quotidienne en vitamines (120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de bêta carotène) et minéraux (100 μ g de sélénium, 20 mg de zinc) antioxydants à doses nutritionnelles (une à trois fois les apports recommandés) sur la réduction de l'incidence de plusieurs problèmes majeurs de santé publique dans les pays industrialisés, spécialement les principales causes de décès prématurés, les cancers et les maladies cardiovasculaires. Cette étude de cohorte a démarré en France en 1994 pour une durée de 8 ans. Les données sur les participants suggèrent que l'échantillon de l'étude est proche de la population nationale en termes de densité géographique, statut socioéconomique et pour la distribution des facteurs de risques majeurs pour les maladies étudiées (5). Le choix de la population étudiée devrait permettre d'appliquer les résultats à la population adulte française et aux autres pays industrialisés.

La cohorte est constituée de femmes de 35 à 60 ans et d'hommes de 45 à 60 ans, vivant dans les limites de la France continentale. Les tranches d'âge ont été choisies afin de garantir suffisamment de cas de maladies cardiovasculaires et de cancers pour atteindre une puissance statistique suffisante. La limite d'âge inférieure plus basse chez les femmes est justifiée par l'incidence des cancers du sein et de l'utérus. L'essai inclut plus de femmes que d'hommes (*sex-ratio* : 0,60) en raison de la plus basse incidence des principaux résultats féminins. Au total, 79 976 sujets ont demandé à participer à l'étude après une campagne nationale multimédia. En tout 14 412 sujets ont été sélectionnés, les principales causes d'exclusion étant l'utilisation régulière de suppléments contenant une/des vitamines ou un/des minéraux étudiés (40 %), et le refus du placebo (30 %).

L'inclusion définitive des volontaires s'est faite entre octobre 1994 et avril 1995. Dans les 65 villes étapes retenues pour assurer le premier bilan biologique des volontaires, les visites ont été effectuées dans des centres mobiles constitués de véhicules avec une remorque spécialement aménagée comprenant une salle d'attente, un cabinet médical, une salle de prélèvements avec un mini-laboratoire et une salle de radiologie, ou dans un centre de médecine préventive (Angers, Caen, Grenoble, Le Mans, Lille, Marseille, Saint-Brieuc, Tours, Valence). Au terme de l'année d'inclusion, 12 735 participants avaient pu se présenter à la date convenue dans l'une des villes étapes et satisfaire à un bilan biologique complet. La différence d'effectif par rapport à la population sélectionnée résulte de refus tardifs et surtout de l'impossibilité pour de nombreux volontaires d'être présents le jour de la visite d'inclusion.

A l'inclusion, un prélèvement sanguin (dosage des vitamines et des oligoéléments, bilan lipidique, glycémie, bilan thyroïdien) et un recueil d'urine (dosages de l'iode et de l'anion thiocyanate) ont été effectués pour chaque volontaire.

En 1995-96, 3 621 examens échographiques de la thyroïde ont été réalisés en même temps que le bilan clinique de la deuxième année de suivi sur un sous-échantillon aléatoire sélectionné de façon à assurer une couverture géographique optimale de la France continentale. Il n'existait pas en France d'observations relatives à la population générale sur le volume de la thyroïde, ses variations régionales, la prévalence de goitre et de la pathologie nodulaire en relation avec le statut en iode.

3 - METHODES

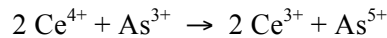
3.1 - Evaluation du statut en iode

L'extrême variabilité des concentrations en iode dans les aliments, et la présence de nombreuses sources annexes d'iode, rendent difficiles l'utilisation des tables de composition des aliments dans l'évaluation des apports en iode par enquêtes de consommations alimentaires.

La majeure partie de l'iode apporté par les aliments et l'eau de boisson est éliminée par le rein, les pertes annexes (transpiration, fèces) sont considérées comme faibles (< 10 %) rapportées à l'élimination urinaire. Dans un régime alimentaire équilibré, la quantité d'iode éliminée par le rein est considérée comme un bon reflet de l'apport alimentaire en iode, et la quantité d'iode mesurée dans les urines de 24 heures, ou rapportée au gramme de créatinine est un bon indicateur du statut d'un individu. Ce mode d'expression ne peut cependant être utilisé au niveau de populations du fait de la difficulté du recueil des urines de 24 heures et de la variabilité de l'excrétion de la créatinine selon le régime alimentaire et/ou l'activité physique. L'iode urinaire exprimé en concentration ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) et évalué sur un échantillon homogène est préférentiellement utilisé comme indicateur du statut en iode d'une population, dès lors que l'échantillon est représentatif, et d'une taille suffisante ($n > 60$) pour stabiliser la variance liée à la variabilité des apports hydriques individuels.

3.2 - Technique d'analyse

L'iode est présent dans l'urine sous forme essentiellement minérale (iodure) associée à une faible fraction organique (iodothyronines, iodotyrosines). Le bilan iodé comporte donc une phase préalable de minéralisation permettant la mesure de l'iode total contenu dans les urines. La minéralisation acide peut être effectuée de façon manuelle, ou automatisée en flux continu sur Technicon AutoAnalyzer II. L'iode contenu dans le minéralisat est mesuré selon la réaction de Sandell et Kolthoff :



La détermination quantitative de l'iode repose sur le principe de l'action catalytique de l'iodure sur la réduction des sels cériques (Ce^{4+}) par l'anhydride arsénieux (As^{3+}) (6). Cette réaction se traduit par une diminution progressive de la densité optique du mélange lors de la réduction du Ce^{4+} en Ce^{3+} en milieu acide. Cette diminution est rapportée à un étalonnage préalable effectué à partir d'étalons standards (1,25 à 20 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Les concentrations en iode supérieures à 60 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($n = 141$) sont considérées comme résultant d'une contamination médicamenteuse et ont été exclues de l'échantillon final, ainsi que les volontaires soumis à un traitement par hormones thyroïdiennes ou ayant des antécédents de pathologies thyroïdiennes ($n = 442$). Au total, l'analyse finale a porté sur 12 014 dosages d'iode urinaire (7 154 femmes et 4 860 hommes).

3.3 - Critères biochimiques d'évaluation du statut en iode

La sévérité de la déficience en iode dans une population est évaluée à partir des distributions des concentrations urinaires en iode rapportées à des seuils de gravité définis à partir de critères épidémiologiques (7). Les troubles liés à la déficience en iode apparaissent dans une population, lorsque la médiane des concentrations en iode urinaire est inférieure à 10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, et ces troubles s'intensifient à mesure qu'elle s'en éloigne. Une population est ainsi reconnue comme exposée à une déficience légère, modérée ou sévère en iode, selon que la médiane des concentrations en iode urinaire mesurée dans cette même population est inférieure à 10, 5, ou 2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

3.4 - Echographies thyroïdiennes

Les volontaires, 1 461 hommes (40,3 %) et 2 160 femmes (59,7 %) ont été examinés en décubitus dorsal, le cou maintenu en hyperextension par un coussin. Tous les examens échographiques de la thyroïde ont été réalisés par un même opérateur expérimenté utilisant un appareil unique Siemens Sonoline SI-400 équipé d'une sonde linéaire de 7,5 MHz, installé dans un véhicule spécialement aménagé. La pathologie nodulaire a été caractérisée par le nombre de nodules (unique, 2, 3 nodules associés, glande multinodulaire), et chaque nodule (jusqu'à 3) par sa localisation (lobe droit, lobe gauche, isthme), sa taille définie par les deux diamètres lus selon les incidences transversale et longitudinale, son contour (régulier, irrégulier), sa structure (homogène, hétérogène), son échostructure (solide, kystique ou mixte), son échogénicité (hypo-, iso-, hyperéchogène) enfin par la présence éventuelle de calcifications. Les antécédents personnels de pathologies thyroïdiennes (interventions, nodules, goitre), ainsi que les traitements antérieurs ou en cours (hormones thyroïdiennes, iode, antithyroïdiens de synthèse) ont été notés à l'examen (8).

4 - STATUT EN IODE

La médiane des concentrations en iode urinaire est de 8,3 $\mu\text{g}/100$ ml pour la totalité de l'échantillon, plus faible chez les femmes de 35-60 ans (8,2 $\mu\text{g}/100$ ml) que chez les hommes de 45-60 ans (8,5 $\mu\text{g}/100$ ml). Les concentrations en iode sont inférieures à 5 $\mu\text{g}/100$ ml chez 18,5 % des volontaires, le pourcentage étant significativement plus élevé chez les femmes (20,2 %) que chez les hommes (15,9 %) ($P < 0,001$).

4.1 - Résultats par classes d'âge et selon le sexe

Les résultats des ioduries par classes d'âge (médiane, 5^{ème} et 95^{ème} percentiles) sont présentés séparément pour les hommes et les femmes (Tableau 11).

Classes d'âge	Hommes		Femmes	
	<i>n</i>	médiane (5-95 ^{ème})	<i>n</i>	médiane (5-95 ^{ème})
35-39 ans	-	-	1 299	8,9 (3,1-24,4)
40-44 ans	-	-	1 681	8,2 (2,9-20,4)
45-49 ans	2 108	8,6 (3,5-21,2)	1 921	8,3 (2,9-21,8)
50-54 ans	1 423	8,5 (3,3-19,7)	1 221	7,8 (2,9-20,7)
55-60 ans	1 329	8,1 (3,3-20,7)	1 032	7,8 (3,0-22,4)

Tableau 11 : Evaluation du statut en iode des hommes et des femmes en relation avec l'âge (médiane, 5-95^{ème} percentiles)

Chez les hommes aussi bien que chez les femmes, la médiane des ioduries est inférieure à 10 $\mu\text{g}/100$ ml dans toutes les tranches d'âge. Elle diminue avec l'âge, de 8,6 à 8,1 $\mu\text{g}/100$ ml chez les hommes, et de 8,9 à 7,8 $\mu\text{g}/100$ ml chez les femmes. Les concentrations en iode (ln iode) sont corrélées négativement à l'âge aussi bien chez les hommes ($r = -0,05$, $P = 0,0005$) que chez les femmes ($r = -0,058$, $P = 0,0001$) et semblent témoigner d'une baisse avec l'âge des apports en iode dans les deux sexes.

Figure 3 : Excrétion d'iode urinaire ($\mu\text{g}/100$ ml) et risques de déficience (%)

Cette dégradation du statut en iode avec l'âge se traduit cependant par une évolution différente des risques d'exposition chez les hommes et les femmes (Figure 3). Les proportions de sujets ayant des concentrations en iode supérieures à 10 $\mu\text{g}/100$ ml, comprises entre 5 et 10 $\mu\text{g}/100$ ml ou inférieures à 5 $\mu\text{g}/100$ ml ne sont pas associées de façon significative à l'âge chez les hommes entre 45 et 60 ans, alors que leurs variations traduisent une dégradation significative chez les femmes ($P = 0,001$). La proportion de femmes ayant des concentrations inférieures à 5 $\mu\text{g}/100$ ml dépasse ainsi 20 % après 55 ans.

4.2 - Variations régionales par sexe et par âge

Les 22 régions INSEE de la France continentale ont été regroupées en 11 ensembles régionaux selon des critères géographiques mais aussi statistiques, pour tenir compte d'un effectif minimum par classe d'âge. Seule la région Auvergne a fait l'objet d'une modification de ses limites administratives en incluant l'Aveyron, la Loire et la Lozère. Les résultats sont présentés sous forme de cartes séparées pour les hommes (Figure 5) et les femmes ; les femmes entre 35 et 45 ans (Figure 4) sont présentées séparément des femmes de 45-60 ans (Figure 6).

Figure 4 : Statut en iode ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) des femmes de 35-45 ans

Les médianes des ioduries sont dans toutes les régions inférieures à $10\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ chez les hommes, les valeurs les plus élevées se situent dans l'ouest (Bretagne) et l'extrême nord-ouest de la France (Nord-Pas-de-Calais, Picardie), les plus faibles dans les régions Auvergne-Limousin, Rhône-Alpes et le quart nord-est de la France, des Ardennes au Jura. Les différences entre régions aussi bien chez les hommes que dans les deux groupes de femmes sont significativement différentes ($P = 0,0001$).

**Figure 5 : Statut en iode ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
des hommes de 45-60 ans**

**Figure 6 : Statut en iode ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
des femmes de 45-60 ans**

Entre 35 et 45 ans, seules les femmes de la région Bretagne atteignent le seuil de normalité de 10 $\mu\text{g}/100$ ml, leur statut est subnormal dans les régions ouest et nord-ouest. Chez les femmes plus âgées (45-60 ans) les médianes des concentrations en iode urinaire traduisent une dégradation importante du statut en iode dans toutes les régions, y compris dans l'ouest et le nord-ouest de la France. Seules les femmes de la région Normandie connaissent une amélioration de leur statut. La dégradation du statut entre les deux groupes d'âges est en moyenne de 7,6 %, mais atteint 15,5 % en Bretagne. Le statut des femmes entre 45-60 ans est en moyenne inférieur de 7 % à celui des hommes de même âge, seules les femmes de la région Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté ont un statut en iode supérieur à celui des hommes.

Le pourcentage de volontaires ayant des concentrations en iode urinaire supérieures à 10 $\mu\text{g}/100$ ml est compris entre 27 et 47,8 % chez les hommes, et 27,2 et 40,3 % chez les femmes, entre 45 et 60 ans.

Figure 7 : Couverture adéquate des besoins (%)

Dans 4 régions (Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Auvergne-Limousin, Rhône-Alpes, PACA, Languedoc-Roussillon) moins d'un tiers des sujets ont une concentration en iode supérieure à 10 $\mu\text{g}/100$ ml (Figure 7).

Dans toutes les régions, entre 45 et 60 ans, les femmes ont un pourcentage de concentrations en iode $< 5 \mu\text{g}/100$ ml nettement supérieur à celui des hommes. Ce pourcentage est supérieur à 20 % chez les femmes dans 7 régions, alors que seuls les hommes des régions Auvergne-Limousin (22,4 %) et Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté (22,7 %) dépassent ce seuil. La différence entre les femmes et les hommes est de 6,1 % en moyenne, elle varie entre 1,6 % en Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, et 12,7 % dans la région PACA.

5 - PREVALENCE DE LA PATHOLOGIE NODULAIRE

Parmi les 3 621 volontaires examinés, 101 (2,8 %) ont fait état d'une intervention antérieure (thyroïdectomie totale ou partielle, nodulectomie) et 136 (3,8 %) d'un traitement. Chez les 3 599 sujets ayant une thyroïde ou un lobe en place, 521 (14,5 %) présentaient une pathologie nodulaire, les femmes ($n = 360$) plus que les hommes ($n = 161$) : 16,8 % vs. 11,0 % ($P < 0,001$) (Tableau 12).

	<i>N</i>	Nodules	%
<i>Hommes*</i>			
45-49 ans	612	59	9,6
50-54 ans	423	60	14,2
55-60 ans	423	42	9,9
Total	1 459	161	11,0
<i>Femmes°</i>			
35-39 ans	369	36	9,8
40-44 ans	470	72	15,3
45-49 ans	619	117	18,9
50-54 ans	363	74	20,4
55-60 ans	319	61	19,1
Total	2 140	360	16,8

*hommes 45-60 ans, $P = 0,07$; °femmes 35-60 ans, $P = 0,001$

Tableau 12 : Fréquence de la pathologie nodulaire selon le sexe et l'âge

La prévalence de nodules augmente de 12,9 à 19,2 % chez les femmes entre 35-45 ans et 45-60 ans ($P = 0,001$). Entre 45 et 60 ans, les femmes sont plus affectées que les hommes (19,2 % vs. 11,0 %, $P = 0,001$) avec un *sex-ratio* de 1,7:1. Il n'apparaît pas de différence significative des prévalences des pathologies nodulaires en fonction des régions de résidence. L'échographie met en évidence un nodule unique chez 9,7 % des volontaires et une thyroïde multinodulaire chez 3,1 %, indépendamment du sexe et de l'âge. La taille des nodules est comprise entre 3 et 57 mm, mais dans plus de 50 % des cas les nodules ont un diamètre maximum supérieur à 10 mm. Entre 45-60 ans, 9,3 % des nodules chez les hommes et 14,4 % chez les femmes ont un diamètre supérieur ou égal à 20 mm. Leur localisation est pour 56,4 % dans le lobe droit, 42,6 % dans le lobe gauche, 1,0 % sur l'isthme. Les nodules se répartissent sans différence significative et indépendamment du sexe et de l'âge, entre nodules solides (43,4 %), kystiques (38,4 %), et mixtes [< 50 % solide] (18,2 %), avec dans 4,4 % des cas, des calcifications associées. Parmi les 205 nodules solides, 76,1 % sont hypoéchogènes, 16,6 % isoéchogènes, et 7,3 % hyperéchogènes (8).

La prévalence plus élevée chez les femmes, *sex-ratio* (F/H) de 1,4:1 à 2:1 selon les âges, confirme les études échographiques belge (9), *sex-ratio* 1,54:1 entre 31 et 60 ans, et danoise, *sex-ratio* 1,68:1 entre 41-71 ans (10). Dans les séries autopsiques, la pathologie nodulaire des femmes, indépendamment de l'âge, est toujours supérieure de 10 à 20 % à celle des hommes. Les différences de fréquences entre nullipares et multipares suggèrent que la grossesse pourrait être un facteur de risque, du moins dans un environnement déficitaire en iode.

L'étude SU.VI.MAX montre une augmentation de la fréquence de la pathologie nodulaire avec l'âge. La prévalence de nodules chez le sujet âgé est considérée *a priori* comme très fréquente, bien que nous ne disposions pas d'études de populations. Elle semble culminer entre 60 et 70 ans, avant de décroître parallèlement à la régression du goitre. Cette évolution de la prévalence avec l'âge est difficile à analyser du fait de l'absence d'informations sur le degré de régression et/ou d'involution spontanées des nodules (11).

Les résultats de l'étude SU.VI.MAX ne montrent pas de lien significatif entre les répartitions régionales des nodules et le statut iodé, évalué à partir des médianes des concentrations en iode urinaire chez les mêmes sujets.

6 - DISCUSSION

Les résultats de l'étude SU.VI.MAX témoignent de l'existence d'une déficience légère en iode pour les tranches d'âge considérées, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (12). Ces résultats confirment les conclusions du rapport de 1985 de l'ETA (European Thyroid Association) (13) et du dernier bilan épidémiologique décrivant la situation des pays d'Europe occidentale et centrale présenté à Göteborg en marge du congrès 2002 de l'ETA (14). Le risque de déficience s'aggrave avec l'âge, et les femmes sont toujours plus exposées que les hommes. Ce risque n'est pas uniformément réparti sur le territoire de la France continentale, les régions situées à l'ouest avec une ouverture sur la façade océanique ayant un statut à la limite de la normale. Les régions plus continentales, en particulier, l'Auvergne, le Limousin, la région Rhône-Alpes, et le quart nord-est (Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté) présentent un risque plus élevé.

Ces différences de statut iodé résultent aussi bien de causes liées à la géographie (pluviométrie), à la géochimie (sols issus de roches sédimentaires, magmatiques ou métamorphiques) qu'à des différences régionales de composition des apports alimentaires. L'analyse des enquêtes alimentaires réalisées 6 fois par an auprès de chaque volontaire participant à l'étude SU.VI.MAX devrait permettre de mieux connaître les déterminants alimentaires du statut en iode.

Ces résultats sont à comparer avec ceux d'études récentes réalisées en France sur le statut en iode des enfants, des jeunes adolescents et des femmes enceintes. Il apparaît que des situations très contrastées peuvent exister à l'intérieur d'une même communauté nationale ou régionale. Ainsi, le statut en iode des volontaires SU.VI.MAX témoigne d'apports inférieurs aux besoins dans la région Ile-de-France, alors qu'il n'existe pas de risque de déficience chez les enfants de 10 mois, 2 ans et 4 ans observés à Paris (15). De même dans la région sud-ouest, les volontaires SU.VI.MAX ainsi que les femmes enceintes sont exposés à une déficience légère en iode (16), alors que les apports semblent adéquats parmi les jeunes adolescents et adolescentes observés à Toulouse la même année (17).

L'action goitrigène de la déficience en iode, éventuellement renforcée par des facteurs antithyroïdiens présents dans l'alimentation et/ou l'environnement, est susceptible d'entraîner une augmentation du volume de la thyroïde et de la fréquence des anomalies en particulier à l'examen échographique (18). De nombreux travaux semblent établir une relation entre déficience en iode et prévalence de nodules. La prévalence de goitres (homogènes ou nodulaires) cliniquement reconnus à la palpation parmi les volontaires SU.VI.MAX est de 11,3 % chez les hommes, et varie selon l'âge de 13,1 à 14,4 % chez les femmes, avec des différences régionales importantes dont les déterminants sont actuellement étudiés au sein de la cohorte SU.VI.MAX. Plus de 25 % des femmes entre 45 et 60 ans présentent un goitre dans le quart nord-est de la France, un pourcentage identique se retrouve pour la même tranche d'âge pour la population masculine vivant dans le sud-ouest. Des disparités régionales de prévalences des pathologies thyroïdiennes (goitre et hyperthyroïdie confondus) apparaissent également parmi les volontaires de la cohorte GAZEL (EDF-GDF) constituée d'hommes et de femmes de 35 à 50 ans résidant en France métropolitaine (19).

L'absence de corrélation géographique entre les prévalences de la pathologie nodulaire et le statut iodé peut s'expliquer par un gradient régional de statuts iodés trop faible pour avoir un retentissement sur la nodulogénèse, dont l'iode n'est que l'un des déterminants. Les migrations intra- et interrégionales peuvent également contribuer à affaiblir l'intensité de cette relation. Dans l'enquête danoise (10), réalisée dans deux régions de statuts en iode différents (6,1 vs. 4,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) la prévalence de nodules à l'échographie était identique dans les deux régions (30 %).

L'étude SU.VI.MAX réalisée à partir d'un échantillon proche de la population nationale confirme l'existence d'une déficience iodée légère dans la population adulte française. Ces résultats conduisent à s'interroger sur l'efficacité de la prophylaxie de la déficience en iode par le sel iodé introduite en France en 1952 et qui n'a pas fait l'objet de mesures d'adaptation prenant en compte l'évolution des modes de consommation, en particulier le développement de la restauration collective, ainsi que la réduction des apports sodés consécutive aux campagnes de prévention du risque d'hypertension artérielle. L'existence de risques de déficience de statut iodé très différents selon les diverses tranches d'âge dans la population française souligne également la difficulté d'adaptation de cette mesure collective de prophylaxie.

Cette étude a été réalisée en partenariat avec les laboratoires MERCK-LIPHA, 37 rue Saint Romain, 69679 Lyon Cedex 08.

REFERENCES

1. Fodéré F.E. - *Traité du goitre et du crétinisme*. Turin, 1789.
2. Aron J-P., Dumont P., Le Roy Ladurie E. - *Anthropologie du conscrit français d'après les comptes numériques et sommaires du recrutement de l'armée (1819-1826)*. Mouton, Paris, 1972, 262 p.
3. Laroche G., Trémolières J., Vichnesky I. - Enquête sur l'endémie goitreuse (Département du Lot). *Bull. Inst. Nat. Hygiène*, 1953, 8 : 445-448.
4. Mornex R. - Enquête sur la prévalence du goitre en France. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1987, 171 : 301-306.
5. Hercberg S., Preziosi P., Briançon S., Galan P., Triol I., Malvy D., Roussel A-M., Favier A. - A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: The SU.VI.MAX study - Design, methods, and participants characteristics. *Control. Clin. Trial*, 1998, 19 : 336-351.
6. Sandell E.B., Kolthoff I.M. - Microdetermination of iodine by a catalytic method. *Mikrochim. Acta*, 1937, 1 : 9-25.
7. WHO/UNICEF/ICCIDD - Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. *Micronutrient series*. Document WHO/NUT/94.6, Geneva, World Health Organization, 1994, 55 p.
8. Valeix P., Zarebska M., Bensimon M., Cousty C., Bertrais S., Galan P., Hercberg S. - Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode des adultes volontaires de l'étude SU.VI.MAX. *Ann. Endocrinol.*, 2001, 62 : 499-506.
9. Woestyn J., Afschrift M., Schelstraete K., Vermeulen A. - Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. *Br. J. Radiol.*, 1985, 58 : 1179-1182.
10. Knudsen N., Perrild H., Christiansen E., Rasmussen S., Dige-Petersen H., Jorgensen T. - Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, 142 : 224-230.
11. Kuma K., Matsuzuka F., Kobayashi A. - Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J. Surg.*, 1992, 16 : 583-588.
12. Valeix P., Zarebska M., Preziosi M., Galan P., Pelletier B., Hercberg S. - Iodine deficiency in France. *Lancet*, 1999, 353 : 176-1767.
13. Gutekunst R., Scriba P.C. - Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J. Endocrinol. Investig.*, 1989, 12 : 209-220.
14. West and Central Europe assesses its iodine nutrition. *IDD Newsletter*, 2002, 18 : 51-55.
15. Valeix P., Preziosi P., Rossignol C., Farnier M-A., Hercberg S. - Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1994, 48 : 54-59.
16. Caron P., Jaffiol C., Leclère J., Orgiazzi J., Delange F. - Apport iodé en France. Résultats nationaux du projet Thyromobile dans une population d'enfants scolarisés de 6 à 14 ans. *Ann. Endocrinol.*, 1996, 57 : 228-233.

17. Caron P., Hoff M., Bazzi S., Dufor A., Faure G., Ghandour I., Lauzu P., Lucas Y., Maraval D., Mignot F., Réssigeac P., Vertongen F., Grangé V. - Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the Southwest of France : correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid*, 1997, 7 : 749-754.
18. Barrère X., Valeix P., Preziosi P., Bensimon M., Pelletier B., Galan P., Hercberg S. - Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin. Endocrinol.*, 2000, 52 : 273-278.
19. Dang Tran P., Leclerc A., Chastang J-F., Goldberg M. - Prévalence des problèmes de santé dans la cohorte GAZEL (EDF-GDF) : répartition et disparités régionales. *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 1994, 42 : 285-300.

POINTS ESSENTIELS

Les résultats de l'étude sur le statut en iode de la population adulte française évalué à partir des volontaires de l'étude SU.VI.MAX âgés de 35-60 ans pour les femmes et de 45-60 ans pour les hommes, montrent que la France reste un pays soumis à un risque de déficience légère en iode. La médiane des concentrations urinaires en iode utilisée comme indicateur du statut iodé est de 8,2 $\mu\text{g}/100$ ml pour les femmes et de 8,5 $\mu\text{g}/100$ ml pour les hommes. Le statut en iode est corrélé négativement à l'âge aussi bien chez les hommes ($P = 0,0005$) que chez les femmes ($P = 0,0001$).

Le risque de déficience augmente selon un gradient ouest-est : les régions les plus exposées étant le Massif central (Auvergne, Limousin), le quart nord-est de la France, des Ardennes au Jura, ainsi que les départements alpins. Dans ces régions, moins d'un tiers des volontaires ont une concentration en iode urinaire supérieure à 10 $\mu\text{g}/100$ ml. Ces différences de statut iodé sont le reflet de l'environnement géographique et géochimique, mais traduisent également des différences dans la composition des apports alimentaires.

La pathologie nodulaire (uni-, multinodulaire) évaluée par échographie thyroïdienne concerne 14,5 % des sujets, plus fréquente chez les femmes (16,8 %) que chez les hommes (11,0 %) ($P < 0,001$). Elle augmente avec l'âge. La taille des nodules est comprise entre 3 et 57 mm. Entre 45-60 ans, 9,3 % des nodules chez les hommes et 14,4 % chez les femmes ont un diamètre supérieur ou égal à 20 mm. Il n'apparaît pas de lien significatif entre la répartition régionale de la pathologie nodulaire et le statut en iode évalué chez les mêmes sujets.

Il importe d'adapter la législation sur le sel iodé introduite en 1952, de façon à prendre en compte les modifications intervenues dans la prise alimentaire (développement de la restauration hors foyer) ainsi que la baisse de consommation du sel alimentaire consécutive aux campagnes d'information sur les risques liés à l'hypertension artérielle.

ANNEXE

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la modification de l'arrêté du 28 mai 1997 portant sur le sel alimentaire et aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour sa supplémentation.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a été saisie le 21 janvier 2000 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande portant sur la modification de l'arrêté du 28 mai 1997 relatif au sel alimentaire et aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour sa supplémentation.

Les dispositions proposées concernent l'article 2 de l'arrêté sus-visé et portent sur l'enrichissement en iode du sel de qualité alimentaire.

L'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), en date du 15 septembre 1998, proposait un taux d'enrichissement en iode à 15-20 mg/ kg du sel (moyenne de 17,5 mg/ kg) destiné à la restauration collective et hors foyer et un élargissement de la forme d'enrichissement aux quatre combinaisons possibles : iodates et iodures de potassium et de sodium, à concentration en iode équivalente dans le sel enrichi.

L'avis de l'Académie de Médecine, en date du 7 décembre 1999, exprimait de sérieuses réserves sur l'avis du CSHPF et avait proposé que :

- le sel de qualité alimentaire soit enrichi en iode par les iodures de sodium ou de potassium (à l'exclusion des iodates correspondants) dans la proportion de 20 mg/ kg exprimée en iode ;
- cette disposition soit appliquée à la totalité du sel alimentaire destiné aux particuliers (sel de table) et aux industries agroalimentaires, à l'exception du sel artisanal ;
- le sel soit conditionné dans des emballages hermétiques avec une date limite d'utilisation n'excédant pas trois mois.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a donc été appelée à se prononcer sur :

- l'iodation du sel de qualité alimentaire ;
- le choix de la nature du sel iodé (iodure et/ ou iodate) ;
- le niveau d'enrichissement préconisé.

Après consultation du groupe de travail mixte "Valeur nutritionnelle et nouveaux aliments" du CSHPF et "Substances nutritives" de la Commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière, réuni le 13 juin 2000 ; ainsi que les Comités d'experts spécialisés (CES) "Nutrition humaine", réuni le 22 janvier 2001 et le 21 mai 2002 et le CES "Additifs, arômes et auxiliaires technologiques", réuni le 6 février 2002, l'AFSSA rend l'avis suivant :

Considérant que selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Conseil international pour la lutte contre les troubles dus à la carence en iode (ICCIDD),

- la couverture des apports journaliers recommandés (AJR) en iode d'une population est assurée lorsque l'iodurie médiane est supérieure à 100 $\mu\text{g/l}$;
- que la carence iodée reste un problème de santé publique dans la plupart des pays du Tiers-Monde et représente un problème de gravité variable dans les pays européens ;

Considérant qu'en France,

- une déficience existe et est inégalement répartie, avec un gradient de sévérité croissant du Nord-Ouest au Sud-Est. Les apports sont minimaux en Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Massif Central et Pyrénées ;
- le statut iodé moyen du consommateur français résulte d'influences alimentaires très variées et que celui-ci tend à s'améliorer dans les populations diversifiant leur alimentation (usage ou non de sel domestique iodé, consommation de produits marins, de produits lactés etc) ;

Considérant que l'obligation d'iodation du sel ajouté apparaît utile et nécessaire pour mettre fin aux déficits persistants constatés actuellement et qu'au regard des données épidémiologiques (dont l'étude SU.VI.MAX : Supplémentation vitamines et minéraux antioxydants), un niveau d'enrichissement situé entre 15 à 20 mg/ kg (moyenne située à 17,5 mg/ kg) devrait être suffisant pour avoir un effet de cette mesure ;

Considérant toutefois que la généralisation de l'apport de sel iodé et le choix concomitant d'un niveau d'apport à 20 mg/ kg (niveau d'enrichissement préconisé par l'Académie de Médecine) pourrait entraîner un dépassement des AJR dans une proportion substantielle de la population, en particulier dans l'Ouest de la France d'après les simulations de consommation (étude ASPCC, 1998 : Association sucre et produits sucrés consommation communication) ;

Considérant que cet enrichissement concerne non seulement le sel destiné aux particuliers mais sera également étendu à la restauration collective et hors foyer ; que la généralisation de l'usage de sel iodé dans l'industrie alimentaire pourrait contribuer à une surconsommation d'iode, notamment chez les gros consommateurs de lait du fait de l'emploi des iodophores par l'industrie laitière ; que néanmoins, l'utilisation ciblée dans certains produits pourrait permettre d'améliorer l'efficacité de la mesure ;

Considérant que les formes d'enrichissement proposées sont :

- les formes salines des iodures de sodium et de potassium (NaI, KI) qui, dans les conditions physiologiques, traversent la muqueuse digestive

- les formes salines des iodates de sodium et de potassium (NaIO₃, KIO₃) qui ne sont utilisées principalement, en nutrition humaine, que dans les campagnes massives d'éradication de la carence iodée ;

que le choix de l'emploi des iodates est fondé sur leur meilleure stabilité dans un environnement tropical chaud et humide mais que toutefois, cet environnement défavorable n'existe pas en France où le niveau d'iodation et les moyens de transport et de conservation sont aisément contrôlables ;

Considérant la large utilisation qui serait faite du sel enrichi en iodates et la diversité des populations qui pourraient être exposées ;

Considérant que sur les aspects toxicologiques :

- les études expérimentales réalisées n'ont pas permis d'établir une dose journalière admissible (DJA) pour les iodates de sodium et/ou de potassium ;

- les données expérimentales existantes ne permettent pas d'évaluer totalement les risques liés aux éventuels effets génotoxiques des iodates à des doses compatibles avec l'exposition attendue, car il n'existe pas de données fiables notamment sur les effets des iodates dans des tests génotoxiques *in vitro* et/ou *in vivo* ;

- les données expérimentales sur la toxicocinétique des iodates ne permettent pas d'élucider leur taux de transformation en iodures, dans les aliments et/ou l'organisme ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis favorable sur le niveau d'enrichissement, sous forme de iodures, à hauteur de 15 à 20 mg/kg du sel de qualité alimentaire (moyenne située à 17,5 mg/kg) exprimé en iode et destiné aux particuliers, avec obligation de cette mesure pour la restauration collective et hors foyer et à l'exclusion du sel destiné aux industries agroalimentaires.

Néanmoins, l'AFSSA considère que l'enrichissement du sel de qualité alimentaire par des iodates de sodium ou de potassium ne peut pas être entièrement évalué dans l'état actuel des connaissances.

Elle ajoute par ailleurs qu'il est souhaitable d'évaluer à nouveau l'impact de la mesure dans un délai de deux ans. La mise en place d'un nouveau dispositif est donc envisageable :

- nouvelles études de simulation menées à partir d'enquêtes de consommation
- réactualisation des tables de composition des aliments en sodium et en iode.

Martin HIRSCH