



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة باجي مختار - عنابة
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR – ANNABA



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Thèse
Présentée en Vue de l'Obtention du Diplôme de DOCTORAT

Spécialité : Biologie Animale Environnementale
Option : Reproduction et Développement

Intitulée

Etude des facteurs de risque environnementaux sur les dysfonctionnements thyroïdiens

Présenté par : M^{elle} **ADJABI Nesrine**

Membres de jury :

Président : MALLEM Leila

Pr. Université d'Annaba

Directeur de Thèse : BENSOLTANE Samira

Pr. Université d'Annaba

Co-Directeur : YASSI Fatiha

Pr. Université d'Annaba

Examineur : BOURENANE Naziha

MCA. Université d'Annaba

Examineur : BOUDALIA Sofiane

MCA. Université de Guelma

Examineur : DJEKOUN Mohamed

MCA. Université de Guelma

Année Universitaire : 2017/2018

Remerciement

Enfin, nous y sommes! C'était vraiment un très long parcours!

Je suis reconnaissante à Allah pour la bonne santé et le bien-être qui ont été nécessaires pour compléter cette thèse.

Après une période intensive et un long voyage de 6 ans, aujourd'hui est le jour J. Ecrire cette phase de remerciement est la touche finale à ma thèse. Ce fut une période d'apprentissage intense pour moi, non seulement sur le plan scientifique, mais aussi sur le plan personnel. Sans oublier les nombreux obstacles que j'ai dû traverser et les échecs consécutifs auxquels j'ai dû faire face. L'écriture de cette dissertation a eu un grand impact sur moi. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes qui étaient présents sur les différentes étapes de mon parcours doctoral.

Je souhaite tout d'abord à remercier **MALLEM Leila**, Professeur à la faculté de Médecine, de l'Université de Badji Mokhtar Annaba, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect le plus profond.

Je tiens spécialement à remercier ma directrice de thèse, **Pr BENSOLTANE Samira** Professeur à la faculté de Médecine, de l'Université de Badji Mokhtar Annaba, de m'avoir choisie pour réaliser ce travail si passionnant et intéressant, pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant de diriger ce travail doctoral, pour, sa patience, son aide, ces encouragements, ces précieux conseils, remarques et critiques durant toutes ces années sans lesquels il n'aurait pu être réalisé. Je vous remercie pour tous les efforts et le temps que vous m'avez consacré afin d'accomplir ce travail.

Je tiens à remercier également **Pr YASSI Faitha**, Professeur à la faculté de Médecine, de l'Université de Badji Mokhtar Annaba, d'avoir co-dirigé ce travail de thèse et le suivi de sa progression, elle m'a facilité l'accès au sein du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique du CHU Ibn Roch à Annaba, où j'ai pu faire un stage et atteindre les registres des malades, je tiens aussi à vous remercier pour vos conseils, vos orientations, vos encouragements et votre disponibilité.

Je remercie également **Dr BOURENANE Naziha**, Maitre de Conférence A à la faculté de Médecine de l'Université de Badji Mokhtar Annaba, d'avoir accepté d'examiner ce travail malgré ces obligations, veuillez accepter mes sincères remerciements et ma parfaite gratitude.

Je tiens aussi à remercier Dr **BOUDALIA Sofiane**, Maitre de Conférence A à l'université du 8 Mai 1945 Guelma, non seulement d'avoir accepté de faire partie de ce jury, malgré ses multiples tâches et obligations mais aussi de faire le déplacement jusqu'à Annaba, je vous en suis très reconnaissante.

Mes sincères remerciements s'adressent aussi à Dr **DJEKOUN Mohamed**, Maitre de Conférence A à l'université du 8 Mai 1945 Guelma, qu'il soit assuré de ma parfaite reconnaissance, pour ces multiples conseils et son aide attribués dans la réalisation de ce travail de thèse. Merci pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la lourde tâche d'être un examinateur, merci pour le temps et la patience que vous m'avez accordé en lisant et examinant ce travail malgré vos multiples obligations.

Merci à l'ensemble du jury pour l'intérêt porté à ce travail mais aussi pour vos critiques, conseils et réflexions.

Je remercie aussi tous les Professeurs, les Docteurs et Doctorants du laboratoire **Ecophysiologie Animale et Environnement** et leur tête **Pr ABDENOUR Mohamed Cherif**.

Avec beaucoup de respect et recueillement, mes pensées et prières iront également au défunt **Pr BOULAKOUD Mohamed Saleh** (رحمه الله و أسكنه فسيح جناته) qui était comme un père à tous les doctorants et étudiants.

Un énorme merci au **Pr TAHAR Ali** pour son aide précieuse et inestimable en matière d'analyse statistique, merci pour votre écoute et pour le temps que vous m'avez consacré.

Un grand merci aussi ira aux personnels du service d'anatomo-pathologie au niveau du CHU Ibn-Rochd, pour votre accueil chaleureux.

Un grand hommage aux médecins, résidents et personnel du service d'épidémiologie au niveau du CHU Ibn-Sina pour leur disponibilité sans limites et leur contribution en matière de statistiques. Mes remerciements iront également aux médecins endocrinologistes surtout au **Dr. AMRAOUI Zoubir** et leurs personnels pour leurs contributions dans mon travail de thèse.

Durant mon long parcours j'ai eu le plaisir de rencontrer beaucoup de personnes dont beaucoup ont devenu des ami(e)s proches. J'aimerais leur dire combien je suis reconnaissante à Allah de les avoir aujourd'hui à mes côtés : Sara, Wahiba, Nesrine, Yasmine, Amine, Yakout, Soumaia, et Hamza.

Finalement, mes remerciements chaleureux vont à ceux qui m'ont mis dans ce monde **Mes parents**, surtout ma maman chérie qui n'arrêtait jamais de m'encourager avec ses conseils, son amour d'y aller toujours en avant. A mes frères d'amours **Islam, Nader**. Merci

谢谢大家!!!

Résumé

Des millions de personnes dans le monde souffrent d'une forme de maladie thyroïdienne, telles que l'augmentation du volume de la glande thyroïde (goitre), les nodules thyroïdiens cancéreux ou non, une hyperthyroïdie, une hypothyroïdie ou bien les tumeurs thyroïdiennes.

La thyroïde est sans doute la glande endocrine la plus vulnérable aux modifications de son environnement. La fonction thyroïdienne peut être affectée par des facteurs naturels présents normalement dans l'environnement, comme l'iode ou les phytogoitrogènes, et par des facteurs synthétiques, administrés sciemment, comme certains médicaments, ou de manière non intentionnelle mais ubiquitaire pour les produits qui contaminent l'environnement.

La prévalence des maladies de la glande thyroïde varie d'un pays à un autre. En Algérie aussi, on connaît, ces dernières années, une recrudescence des pathologies thyroïdiennes plus au moins significative.

Afin de connaître et comprendre les causes environnementales agissant comme facteurs de risque qui pourraient altérer le fonctionnement thyroïdien, nous avons réalisé une première enquête qui consiste en un recueil des données sur les pathologies thyroïdiennes au niveau du service Anatomopathologique de Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn-Rochd au niveau de la Wilaya d'Annaba. En parallèle, nous avons effectué une deuxième enquête toujours au niveau de la ville d'Annaba à partir d'un questionnaire épidémiologique soumis aux patients qui sont touchés par une maladie thyroïdienne.

La première enquête montre une forte prédominance féminine, une diversité des lésions pathologiques et un cancer papillaire dominant tous les carcinomes trouvés dans notre étude, et en finalité des origines géographiques diversifiées.

La deuxième enquête montre une association positive entre le risque d'une pathologie thyroïdienne et l'âge au diagnostic, le statut ménopausique, le nombre de grossesses à terme, l'allaitement, utilisation des produits cosmétiques, la consommation des fruits de mer et les légumes crucifères. Cependant, aucune association n'est observée entre le risque de pathologies thyroïdiennes et le poids (IMC), la présence des antécédents familiaux d'une pathologie thyroïdienne, le cycle menstruel, la longueur du cycle, le nombre fausses couches, la prise des contraceptifs, l'exposition aux radiations médicales et électromagnétiques, également l'exposition à la fumée de cigarette et la consommation des produits caféiques. Grâce à des outils simples nous avons étayé la relation étroite entre l'environnement et les pathologies thyroïdiennes. L'impact socioéconomique potentiel impose de s'intéresser activement à ce problème et de trouver des solutions dans un contexte multidisciplinaire.

Mot clés : Thyroïde, dysfonctionnement, facteur de risque.

Abstract

Millions of people all around the world suffer from one of the thyroid pathologies; such as increased thyroid gland volume (goiter), cancerous or non-cancerous thyroid nodules, hyperthyroidism, hypothyroidism, or thyroid tumors.

The thyroid is without a doubt the most vulnerable endocrine gland to the changes in the environment. The function of the thyroid gland may be altered by natural factors usually present in the environment, such as iodine or phyto goitrogens, and by synthetic factors, administered intentionally, such as certain drugs, or unintentionally but ubiquitously for products that contaminate the environment.

The prevalence of thyroid pathologies varies from one country to another. This last years, Algeria too, has known an upsurge in cases more or less significant of thyroid diseases.

In order to know and understand the environmental causes acting as risk factors which may alter the thyroid function, we carried out two studies. The first study was conducted by collecting data on thyroid pathologies from the service of Anatomo-pathology at the University Hospital Center Ibn-Rochd situated at Annaba. At the same time we executed the second survey always at the city of Annaba through epidemiological questionnaire submitted to patients who presents thyroid pathology.

The first survey shows strong predominance of the females, a variety of thyroid pathological lesions, with the papillary carcinoma dominating all the carcinomas found in our study and finally a diversified geological origins.

The second survey shows a positive association between the risk of thyroid pathology and age at diagnosis, menopausal status, number of pregnancy, breastfeeding, the use of cosmetics products, seafood and cruciferous vegetables consumption; While no association was found between risk of thyroid pathology and weight (BMI), Family history of thyroid pathology, menstrual cycle, menstrual cycle length, number of miscarriage, contraceptive use, exposure to medical and electromagnetic radiation, exposure to smoked cigarette and consumption of caffeine products. Through simple tools we have examined the link between the environment and thyroid pathologies. The potential socio-economic impact makes it necessary to take an active interest in this problem and to find solutions in a multidisciplinary context.

Keywords : Thyroid, dysfonction, risk factors

الملخص

الملايين من الناس في جميع أنحاء العالم يعانون على الأقل من نوع من أنواع أمراض الغدة الدرقية، مثل زيادة حجم الغدة الدرقية (الدراق أو التورم الدرقي)، العقيدات الدرقية السرطانية و غير السرطانية، فرط نشاط أو خمول الغدة أو بعض الأورام الدرقية.

حيث تعتبر هذه الغدة على الأرجح الغدة الصماء الأكثر عرضة للتغيرات البيئية. فوظيفة هذه الغدة يمكن أن تتأثر بالعوامل الطبيعية، مثل اليود أو مسببات الدراق النباتية، والعوامل الاصطناعية مثل بعض الأدوية، أو المنتجات التي تلوث البيئة.

من جهة أخرى تفاوتت نسبة انتشار أمراض الغدة الدرقية من بلد إلى آخر. و كمثال لذلك الجزائر حيث سجلت زيادة كبيرة في حالات أمراض الغدة الدرقية خصوصا في السنوات الأخيرة.

ولمعرفة وفهم الأسباب البيئية بوصفها عوامل الخطر التي يمكن أن تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية، قمنا بمسح أول يتضمن بيانات حول امراض الغدة الدرقية تم التحصل عليه على مستوى قسم علم الاعضاء و التشريح المتواجد بالمستشفى المركزي الجامعي ابن رشد بولاية عنابة. و في نفس الوقت قمنا بمسح ثانية عن طريق نموذج اسبيان وزع على مرضى الغدة الدرقية و الذي تم ايضا اجراءه بولاية عنابة .

يظهر المسح الاول غلبة فئة الاناث ,وتنوع في الافات المرضية ,حيث لاحظنا غلبة سرطان الغدة الدرقية الحليمي على باقي انواع الامراض السرطانية و ايضا تنوع في الاصول الجغرافية للمرضى.

اما في المسح الثاني فقد لاحظنا وجود علاقة ايجابية بين خطر أمراض الغدة الدرقية وبعض العوامل نذكر منها: العمر عند التشخيص , سن اليأس ,عدد مرات الحمل ,الرضاعة الطبيعية ,استهلاك المأكولات البحرية والخضروات الكرنية او الصليبية و استخدام مستحضرات التجميل.

على النقيض لاحظنا عدم وجود علاقة بين مخاطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية وبعض العوامل الاخرى كالوزن (مؤشر كتلة الجسم) ,تاريخ العائلة فيما يخص امراض الغدة الدرقية ,نوع الدورة الشهرية ,طول الدورة الشهرية ,عدد مرات الإجهاض ,الولادة ,الإشعاعات الطبية والكهرومغناطيسية ,واستهلاك منتجات الكافيين و السجائر.

من خلال أدوات بسيطة قمنا بدراسة العلاقة بين البيئة وأمراض الغدة الدرقية. ,إن الأثر الاجتماعي و الاقتصادي يجعل من الضروري الاهتمام كثيرا بهذه المشكلة وإيجاد حلول في سياق متعدد التخصصات

الكلمات المفتاحية الغدة ,ضعف ,عوامل الخطر

Liste des figures

Figure.1. Emplacement et structure de la glande thyroïde	04
Figure.2. Vascularisation de la thyroïde	05
Figure.3. Schéma de l’histologie d’une glande thyroïdienne	06
Figure.4. Structure des hormones thyroïdiennes	07
Figure.5. Schéma de la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes	08
Figure.6. Métabolisme des hormones thyroïdiennes	10
Figure.7. Système d’autorégulation thyroïdienne	13
Figure.8. Taux d’incidence standardisé des CT chez la femme dans le monde	23
Figure.9. Situation du CT chez la femme dans le Nord de l’Afrique	24
Figure.10. Emplacement de CT chez la femme en Algérie	25
Figure.11. Aspect cytologique	28
Figure.12. La classification des pays par l’apport alimentaire en iode selon le degré d’importance de la santé publique basé sur la médiane de la concentration en Iode urinaire UIC	35
Figure.13. Lésions radio-induites de l’ADN	39
Figure.14. Répartition de l’échantillon sur la période d’étude (2013-2015, n= 311cas)	55
Figure.15. Répartition de l’échantillon total en fonction du sexe (n=311cas)	56
Figure.16. Répartition de l’échantillon total en fonction de l’âge (n=311 cas)	56
Figure.17. Répartition de l’échantillon de l’année 2013 en fonction de l’âge (n=117 cas)	57
Figure.18. Répartition de l’échantillon l’année 2014 en fonction de l’âge (n=107cas)	57
Figure.19. Répartition de l’échantillon l’année 2015 en fonction de l’âge (n=87cas)	57
Figure.20. Répartition de l’échantillon total selon le type de lésion thyroïdienne (n=311cas)	58
Figure.21. Répartition de l’échantillon de l’année 2013 selon la lésion thyroïdienne (n=117cas)	58
Figure.22. Répartition des cas de l’année 2014 selon la lésion thyroïdienne (n=107)	59
Figure.23. Répartition des cas de l’année 2015 selon la lésion thyroïdienne (n=87cas).	59
Figure.24. Répartition de l’échantillon total selon l’origine géographique (n=225 cas)	60
Figure.25. Arbre généalogique de degré de parenté en droit civil	69
Figure.26. Répartition de l’échantillon selon le sexe (n=314)	72
Figure.27. Répartition de l’échantillon en fonction de l’âge (n=314)	72

Figure.28. Répartition de l'échantillon selon leur statut matrimonial (n=314)	73
Figure.29. Répartition de l'échantillon en fonction de type de pathologie (n=314)	73
Figure 30. Répartition de l'échantillon selon l'âge de la découverte de la maladie (n=314)	74
Figure.31. Répartition de l'échantillon selon l'indice de Masse Corporelle (n=306)	75
Figure.32. Répartition de l'échantillon selon la présence ou non d'un antécédent familial de la pathologie thyroïdienne (n=314)	76
Figure.33. Répartition de l'échantillon selon le type de degré de parenté (n=156)	76
Figure.34. Répartition de l'échantillon selon lieu de résidence (n=314)	77
Figure.35. Répartition selon les habitudes alimentaires (n=314)	78
Figure.36. Répartition femmes en fonction de type du cycle menstruel (n=301)	79
Figure 37. Répartition des femmes selon leur cycle menstruel (n=301)	79
Figure.38. Répartition des femmes selon l'âge de leur 1 ^{ière} règles (n=301)	80
Figure.39. Répartition des femmes selon la longueur de leur cycle menstruel (n=203)	80
Figure.40. Répartition des femmes selon le statut ménopausique (femmes non ménopausées vs femmes ménopausées, n=301)	81
Figure.41. Répartition des femmes selon la prise ou non des contraceptifs (n=301)	81
Figure 42. Répartition des femmes selon le nombre de grossesses à terme (n=291)	82
Figure.43. Répartition selon l'antécédent de fausses couches (n=291)	83
Figure.44. Répartition des femmes selon le statut d'allaitement (n=291)	83
Figure.45. Répartition des femmes en fonction d'antécédent d'une pathologie reproductive (n=302).	84
Figure.46. Répartition de l'échantillon selon l'exposition médicale (n=314).	85
Figure.47. Répartition de l'échantillon selon la présence et le traitement d'autres pathologies chroniques (n=314)	85
Figure.48. Répartition de l'échantillon selon leur utilisation du téléphone portable minute par jour (n=314)	86
Figure.49. Répartition de l'échantillon en fonction de l'utilisation des appareils électroniques (n=314)	87
Figure.50. Répartition selon l'utilisation des produits cosmétiques (n=314)	87
Figure.51. Exposition aux Xénobiotiques	88
Figure.52. Répartition selon la qualité du foulard utilisé (n=288)	88

Liste des tableaux

Tableau.1. Protéines plasmatiques de transport des hormones thyroïdiennes.	09
Tableau.2. Origine de la Triiodothyronine liée spécifiquement aux récepteurs nucléaires de divers tissus.	10
Tableau.3. Classification des goitres selon l’OMS.	19
Tableau.4. Taux d’incidence standardisée (ASR, la population mondiale) pour 100 000 de cancer de la thyroïde et le pourcentage de répartition selon le sexe et le sous-type histologique dans des régions précises selon le registre du cancer.	26
Tableau.5. Critères de l’OMS définissant l’adéquation des apports alimentaires en iode à partir de la médiane des concentrations en iode urinaire.	34
Tableau.6. Potentiels des PE présents dans des produits chimiques ou industriels.	44
Tableau.7. Les différentes classes de PT (liste non exhaustive)	45
Tableau.8. Points d'impact possible des PT	46
Tableau.9. Description de la moyenne d’âge en fonction de l’histologie	62
Tableau.10. Classification de l’Indice de Masse Corporelle (IMC) (kg/m ²).	70

.
.
.

Liste des abréviations

ADA : l'association américaine du diabète

ADN : acide désoxyribonucléique

Afssps : agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé

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

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BBP : benzylbutyle

B-RAF: Rapidly Accelerated Fibro-sarcoma B1

CDT : cancers différenciés de la thyroïde

CE : Cancer et Environnement

CHO : Cellules ovariennes de Hamster Chinois

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CIR : Cosmetic Ingredient Review

CISMEF : Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langues Françaises

CISMEF : Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langues Françaises

CIV : Cancer Incidence in Five Continents

CPP : Comité de la Prévention et de la Précaution

CPT: Cancer Papillaire de la Thyroïde

CT : Cancer Thyroïdien

DanThyr : the Danish investigation on iodine intake and thyroid disease

DBP : dibutyle

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DEHP : di-2-éthylhexyle

DIDP : di-isodécyle

DINP : di-isononyle

DIT : Di-iodotyrosine

ERO ou ROS : Reactive Oxygen Species

FCT : Fondation Canadienne de la Thyroïde

FDA : Food and Drug Administration

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

HOCl : 'acide hypochloreux

HPT : Hypothalamus-Hypophyse Thyroïde

HSDB : Hazardous Substance Database

HT : Hormone Thyroïdienne

HT : Hormone Thyroïdienne

IARC : International Agency for Research on Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle

INVS : Institut de Veille Sanitaire

LH : Luteinizing Hormone

MASSDF : Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

MEDDE : Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie

MGG : May- Grünwald-Giemsa

MIT : Mono-iodotyrosine

NHANES II : Third National Health and Nutrition Examination Survey

NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey

NIS : Symport Na/I

NTP : National Toxicology Program

OC : Organochlorine compound

OMC : octyl methoxycinnamate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PCB : Polychlorobiphényles

PE : Perturbateur Endocrinien

PT : perturbateur thyroïdien

PTU : Propylthiouracyle

RAS: Rat Sarcoma

RES : Réseau Environnement Santé

RET: Rearrangement during Transfection Gene

rT₃ : rT₃ inverse

SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

SCCS: Scientific committee on consumer safety

SCN : Anion Thio cyanate

SU.VI.MAX : Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants)

SWAN : Study of Women's Health Across the Nation

T₃ : Triiodothyronine

T₄ : thyroxine

TBG : Thyroxine Binding Globulin

TDM : tomodensitométrie

TPO : Thyropéroxydases

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TSHr : Thyroid Stimulating Hormone receptor

UIC : Concentration en Iodine Urinaire

USA : United State of America

UV : Ultra-Violet

Remerciements

Résumés

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Table des matières

CHAPITRE I : LA SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
1. La glande thyroïde	3
1.1. Embryologie	3
1.2. Anatomie.....	3
1.3. Vascularisation.....	4
1.4. Histologie.....	6
1.5. Physiologie.....	6
1.5.1. Apport et métabolisme de l'iode.....	6
1.5.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
1.5.2.1. Captation active de l'iode par la thyroïde.....	7
1.5.2.2. Oxydation de l'iode.....	7
1.5.3. Sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	8
1.5.4. Transport des hormones	8
1.5.5. Catabolisme des hormones thyroïdiennes.....	9
1.5.6. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.....	11
1.5.7. Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme.....	11
1.5.7.1. Effets généraux.....	11
1.5.7.2. Effets cellulaires.....	12
1.5.8. Régulation de la fonction thyroïdienne (axe Hypothalamus-Hypophyse Thyroïde HPT)....	12
1.5.9. Perturbation endocrinienne de l'axe Hypothalamus Hypophyse Thyroïde (HPT).....	13
2. Les pathologies thyroïdiennes.....	14
2.1. Hypothyroïdie.....	14
2.1.1. Physiopathologie.....	14

2.1.2. Epidémiologie.....	15
2.2. Hyperthyroïdie.....	16
2.2.1. Physiopathologie.....	16
2.2.2. Epidémiologie	17
2.3. Maladie de Basedow.....	17
2.4. Goitre et nodule thyroïdien.....	18
2.4.1. Goitre.....	18
2.4.2. Nodule thyroïdien.....	19
2.4.3. Epidémiologie.....	19
2.5. Les tumeurs.....	20
2.5.1. Adénome folliculaire.....	20
2.5.2. Les carcinomes différenciés.....	20
2.5.2.1. Carcinome papillaire.....	20
2.5.2.2. Carcinome vésiculaire (folliculaire).....	21
2.5.2.2.1. Carcinome vésiculaire encapsulé.....	21
2.5.2.2.2. Carcinome vésiculaire largement invasif.....	21
2.5.3. Carcinome anaplasique (non différencié/indifférencié).....	22
2.5.4. Carcinome médullaire.....	22
2.5.5. Epidémiologie des CT	22
2.6. Thyroïdites.....	25
2.6.1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain	26
2.6.2. Thyroïdite lymphocytaire d'Hashimoto.....	26
2.6.3. Thyroïdite silencieuse.....	27
2.6.4. Thyroïdite chronique ligneuse de Riedel.....	27
3. Les explorations biologiques des pathologies thyroïdiennes.....	29
3.1. Bilan fonctionnel.....	29
3.1.1. TSH.....	29
3.1.2. Les hormones thyroïdiennes.....	29
3.2. Marqueurs tumoraux.....	30
3.2.1. Calcitonine.....	30
3.2.2. Thyroglobuline.....	30

3.3. Bilan immunologique.....	30
3.3.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO.....	30
3.3.2. Anticorps anti récepteur de l'hormone thyroestimuline.....	31
4. Les facteurs de risque des pathologies thyroïdiennes.....	31
4.1. Age et poids corporel.....	31
4.2. Thyroïde et facteurs hormonaux et reproductifs.....	32
4.3. Lieu de résidence, Iode et les habitudes alimentaires.....	33
4.4. Les antécédents familiaux.....	36
4.5. Thyroïde et maladies chroniques.....	37
4.6. Secteur d'activité professionnelle et exposition environnementale.....	38
4.6.1. Exposition radio induites.....	39
4.6.1.1. Définition des radiations ionisantes.....	39
4.6.1.2. Accident de Tchernobyl.....	40
4.6.2. Perturbateurs endocriniens.....	42
4.6.2.1. Produits cosmétiques.....	47
4.6.2.1.1. Définition.....	47
4.6.2.1.2. Les PT retrouvés dans les produits cosmétiques.....	47
4.6.2.2. Le tabac.....	50
4.6.4. Le stress.....	50
4.6.5. Le stress oxydatif.....	51

CHAPITRE II : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADIES THYROÏDIENNES

1. Introduction.....	53
2. Matériels et méthodes.....	54
2.1. Type d'étude.....	54
2.2. Méthodes.....	54
2.2.1. Paramètres recueillis.....	54
2.2.2. Analyse statistique.....	54
3. Résultats.....	55
3.1. L'échantillon des trois années (2013-2015).....	55
3.2. Répartition en fonction du sexe.....	55

3.3. Répartition en fonction de l'âge.....	56
3.4. Répartition en fonction du type de lésion.....	57
3.5. Répartition en fonction de l'origine géographique.....	59
4. Discussion.....	61
4.1. Cohérence avec la littérature.....	61
4.1.1. Sexe.....	61
4.1.2. Age.....	62
4.1.3. Type histologique.....	64
4.1.4. Origine géographique.....	64
4.2. Forces et limites de l'étude	65
5. Conclusion.....	65

CHAPITRE III : ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES THYROÏDIENNES

1. Introduction.....	67
2. Individu et méthodes.....	68
2.1. La population étudiée et sélection des cas.....	68
2.2. Recueil des données.....	68
2.3. Les facteurs étudiés.....	69
2.3.1. Facteurs sociodémographiques, anthropométriques, et antécédents familiaux.....	69
2.3.2. Facteurs menstruels.....	70
2.3.3. Facteurs reproductifs.....	70
2.3.4. Secteur d'activité et exposition environnementale.....	71
2.3.5. Consommation du tabac, alcool, exposition à la fumée de cigarette et habitudes alimentaires.....	71
2.4. Analyses statistiques.....	71
3. Résultats.....	72
3.1. Caractéristiques de l'échantillon.....	72
3.1.1. Sexe.....	72
3.1.2. L'âge.....	72
3.1.3. Statut matrimonial.....	73
3.2. Facteurs cliniques.....	73

3.2.1. Répartition des sujets selon le type de pathologie.....	73
3.2.2. Répartition selon l'âge au diagnostic.....	74
3.2.3. Répartition selon l'IMC.....	74
3.3. Répartition en fonction d'autres facteurs.....	75
3.3.1. Répartition selon l'antécédent familial.....	75
3.3.2. Répartition selon le lieu de résidence.....	76
3.3.3. Répartition selon l'alimentation.....	77
3.3.4. Facteurs menstruels.....	78
3.3.4.1. Répartition selon cycle menstruel.....	79
3.3.4.2. Répartition selon l'âge de 1 ^{ière} règle.....	80
3.3.4.3. Répartition selon la longueur du cycle menstruel.....	80
3.3.4.4. Répartition selon le statut ménopausique.....	81
3.3.4.5. Répartition selon la prise de contraceptifs.....	81
3.3.5. Facteurs reproductifs.....	82
3.3.5.1. Répartition selon le nombre de grossesse à terme.....	82
3.3.5.2. Répartition selon l'antécédent de fausses couches.....	82
3.3.5.3. Répartition selon le statut d'allaitement.....	83
3.3.5.4. Répartition selon l'antécédent d'une pathologie reproductive.....	83
3.3.6. Facteurs médicaux.....	84
3.3.6.1. Répartition selon l'exposition aux radiations médicales.....	84
3.3.6.2. Répartition selon l'association avec d'autres pathologies chroniques.....	85
3.3.7. Exposition aux radiations électromagnétiques.....	85
3.3.7.1. Téléphone portable.....	85
3.3.7.2. Autres appareils électroniques.....	86
3.3.8. Exposition aux PT.....	87
3.3.8.1. Produits cosmétiques.....	87
3.3.8.2. Tabac.....	87
4. Discussion.....	89
4.1. Caractéristiques de l'échantillon.....	89
4.1.1. Sexe.....	89
4.1.2. Age.....	89

4.1.3. Statut matrimonial.....	89
4.2. Cohérence avec la littérature.....	90
4.2.1. Facteurs cliniques.....	90
4.2.1.1. Type de pathologie thyroïdienne.....	90
4.2.1.2. Age au diagnostic.....	90
4.2.1.3. IMC.....	91
4.2.2. Autres facteurs.....	93
4.2.2.1. Antécédents familiaux.....	93
4.2.2.2. Lieu de résidence, Iode, les habitudes alimentaires.....	94
4.2.2.3. Facteurs hormonaux.....	97
4.2.2.4. Facteurs reproductifs.....	100
4.2.2.5. Facteurs médicaux.....	102
4.2.2.5.1. Exposition aux radiations médicales.....	102
4.2.2.5.2. Association d'autres maladies chroniques.....	103
4.2.2.6. Exposition aux radiations électromagnétiques.....	104
4.2.2.7. Utilisation des produits cosmétiques.....	105
4.2.2.8. Tabac.....	108
4.3. Forces et limites de l'étude.....	110
5. Conclusion.....	110
Conclusion générale.....	112
Recommandations et perspectives.....	114
Références Bibliographiques.....	116
Annexes	
Productions scientifiques	

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La thérapeutique endocrinienne est née en **1891** avec l'utilisation, pour la première fois, d'un extrait thyroïdien par l'anglais Murray, mais ce n'est qu'en **1902** que le terme **hormone** est proposé par Ernest H. Starling et R. Babylliss. Le mot « hormone » imaginé quelques années auparavant par William Hardy de Cambridge, est cité officiellement par Starling en 1905 dans ses **Croonian Lectures**. Le titre de sa communication est sur la corrélation chimique des fonctions du corps humain (***On the chemical correlation of the functions of the human body***) : « ces messages chimiques... ou hormones (de **hormao**, j'excite, je stimule) comme nous pouvons les appeler, doivent être transportés de l'organe ou elles ont été produites à l'organe qu'elles affectent, par le moyen du courant sanguin, et les besoins physiologiques de l'organisme qui se reproduisent continuellement doivent provoquer de façon répétée leur production et leur circulation dans le corps ». Plus tard ils ont pu montrer que ces substances peuvent agir en très petites quantités et provoquer sur l'organisme des effets généralisés (**Perlemuter et Thomas, 2003**). C'est le cas de la glande thyroïde, ce petit organe se situe à la base du cou et agit sur tout l'organisme grâce à ses deux hormones.

Ce petit organe envahit graduellement tout l'espace corporel, durant le **XIX^{ème} siècle**, lorsque les grandes entités cliniques de sa pathologie se constituent et que la fonction de la glande émerge. Avec la naissance de l'endocrinologie, au début du **XX^{ème} siècle**, l'espace thyroïdien se réduit à son unité microscopique, le follicule thyroïdien. Le regard médical se centre sur une molécule, l'hormone thyroïdienne, dont l'originalité est de contenir un élément chimique minéral, l'iode, qui est présent seulement à l'état de traces dans l'atmosphère et les surfaces terrestres (**Perlemuter et Thomas, 2003**).

Le système thyroïdien joue un rôle primordial dans la croissance, la reproduction, le métabolisme ou encore le développement des tissus (osseux, musculaire, nerveux). Dès la période utérine et, tout au long de la vie, l'organisme est exposé à différents facteurs pouvant altérer son fonctionnement. Des dommages de la glande, des protéines de transport, du métabolisme périphérique de la « clairance » des hormones vont affecter le fonction thyroïdienne (Boas et *al.*, 2012). Les mécanismes impliqués dans l'homéostasie thyroïdienne sont multiples et complexes, et certaines substances peuvent y interférer à plusieurs niveaux depuis la synthèse, le métabolisme, la régulation ou le transport des hormones thyroïdiennes, l'action cellulaire et l'atteinte des voies de signalisation, la tumorigenèse, ou encore une atteinte indirecte par un dérèglement dysimmunitaire.

Les sources d'exposition aux perturbateurs thyroïdiens (PT) sont très diverses et de niveaux très variées ; l'évaluation de la contamination de la population reste très complexe.

Depuis quelques années les maladies thyroïdiennes ne cessent de s'accroître, beaucoup d'hypothèses ont été suggérées afin de cerner les facteurs qui peuvent jouer un rôle important ou peu important dans cette augmentation et leurs développement.

Notre travail de thèse repose sur une étude épidémiologique sur les maladies thyroïdiennes au Nord-Est Algérien, dans une tentative d'évaluation du risque de l'exposition environnementale, professionnelle et alimentaire dans ces pathologies, aussi celui des antécédents familiaux de pathologies, des caractéristiques de la vie hormonale et reproductive.

Le travail présenté dans ce manuscrit est divisé en trois chapitres :

Le premier chapitre consiste en un état de l'art sur la glande thyroïde, sa physiologie, son rôle, sa régulation, ainsi qu'un aperçu sur les perturbateurs endocriniens et les facteurs environnementaux pouvant déclencher les pathologies thyroïdiennes.

Dans le deuxième chapitre, nous retraçons la première enquête de notre étude avec une description de la méthode utilisée qui consiste en un dépouillement des données des patients présentant une maladie thyroïdienne, ces données étaient disponibles au niveau du Laboratoire d'Anatomie Pathologie l'Hôpital Ibn Rochd Annaba, les résultats ont fait l'objet d'une discussion ainsi que d'une conclusion.

Le troisième chapitre est consacré à une deuxième enquête élargie sur les facteurs de risque des pathologies thyroïdiennes par le biais d'un questionnaire bien détaillé soumis aux patients, le dépouillement a fait l'objet des résultats, suivit d'une discussion faisant état des connaissances actuelles sur leur implication dans la perturbation de l'homéostasie de cette glande. Les études concernant l'impact de l'environnement sur la thyroïde ne représentent là encore qu'une très faible partie de la littérature à ce sujet. Ce travail fait donc état des connaissances actuelles.

Le document est bouclé d'une conclusion générale, de recommandations et de perspectives.

Chapitre I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. La glande thyroïde

1.1. Embryologie

La glande thyroïde humaine est reconnaissable dans un embryon de quatre semaines. Le primordium se développe à partir du plancher du pharynx embryonnaire par un diverticule qui migre de façon caudale sous forme de tige tissulaire constituant un canal thyroïdienne. Ce diverticule se développe latéralement et fusionne avec les parties ventrale des quatrièmes paires de poches pharyngées au cours de sa migration caudale ; l'ensemble des tissus prend progressivement un aspect bilobé avec une connexion isthmique et un lobe centrale pyramidal connecté au canal thyroïdienne. A partir des cellules des poches pharyngées, des cellules spécifiques, reconnaissables par leur production de la calcitonine (cellule C) migrent aux alentours des cellules folliculaires de l'épithélium thyroïdien et dans l'interstitium de la glande.

Le tissu glandulaire a achevé sa migration au troisième mois de la vie fœtale. A ce moment, les follicules sont bien développés et la glande devient anatomiquement et fonctionnellement semblable à la glande adulte. L'axe hypophyse-thyroïde est actif; la T_4 du fœtus est désiodée pour former de la façon préférentielle la 3,3',5'- T_3 (triiodothyronine reverse, rT_3). Le transfert maternel de T_4 aux tissus fœtaux est substantiel et pourvoit un rapport hormonal essentiel au développement normal du fœtus. Un nouveau-né athyréotique présente des quantités significatives de T_4 dans son sang, quantités qui ne peuvent être procurées que par le transfert des hormones maternelles dans la circulation fœtale; ceci prévient l'installation de signes cliniques évidents d'hypothyroïdie reconnaissable à la naissance. (Hazard et Perlemuter, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter, 2003 et Morjan, 2014).

1.2. Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis ensemble par un Isthme. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. Son poids est d'environ 20 à 30 g, le volume de la glande dépend des variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur est rougeâtre (Hazard et Perlemuter, 2000 ; Hennen, 2001; Idelman et Verdeti, 2000; Braverman et Utiger, 2005; Brouet, 2011; Leux, 2012).

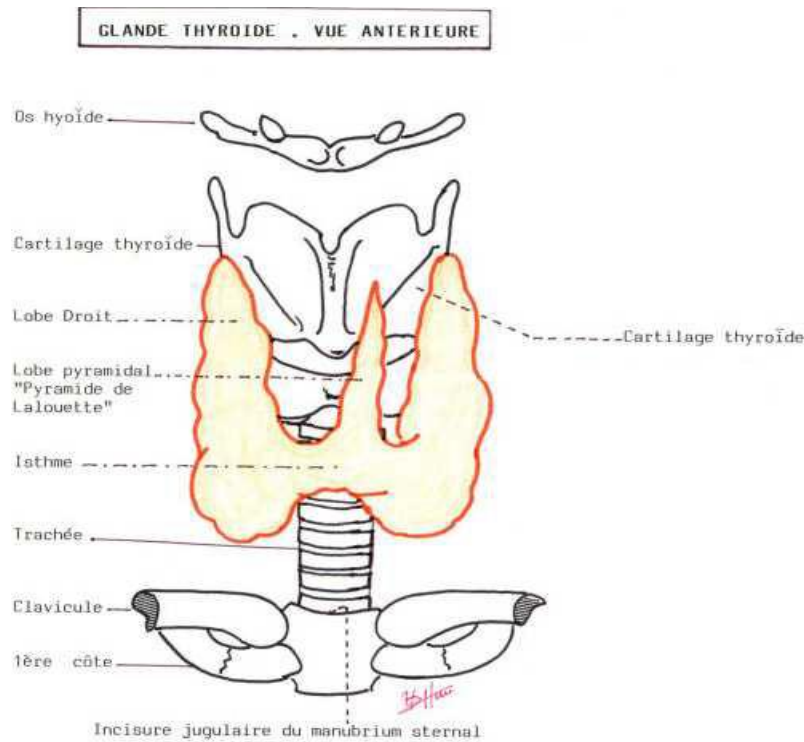


Figure.1. Emplacement et structure de la glande thyroïde (Brouet, 2011 d'après Gallois, 2008).

1.3. Vascularisation et Innervation

La thyroïde est richement vascularisée, on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe, et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervico-scapulaire. Dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne, issue de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique.

- **L'artère thyroïdienne supérieure**, la plus volumineuse, naît de la carotide externe, aborde le pôle supérieur du lobe latéral et se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe.
- **L'artère thyroïdienne inférieure**, branche la plus interne du tronc bi-cervicoscapulaire, naît de l'artère sous-clavière, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.
- **L'artère thyroïdienne moyenne**, inconstante, naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

Par leurs anastomoses sus-, sous-isthmique et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel péri-thyroïdien. Les artères thyroïdiennes participent également à la vascularisation des parathyroïdes (Chapuis, 1997 ; Hazard et Perlemuter, 2000; Gallois, 2008; Beddouche, 2008; Brouet, 2011; Youn et *al*, 2014).

Les veines sont regroupées en 3 groupes :

- Les veines thyroïdiennes supérieures,
- Les veines thyroïdiennes moyennes,
- Les veines thyroïdiennes inférieures.

Le corps thyroïdien reçoit :

- Une innervation sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux supérieur et moyen accompagnant les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure.
- Une innervation parasympathique par des filets des nerfs laryngés supérieur et inférieur (Beddouche, 2008; Norjan, 2014).

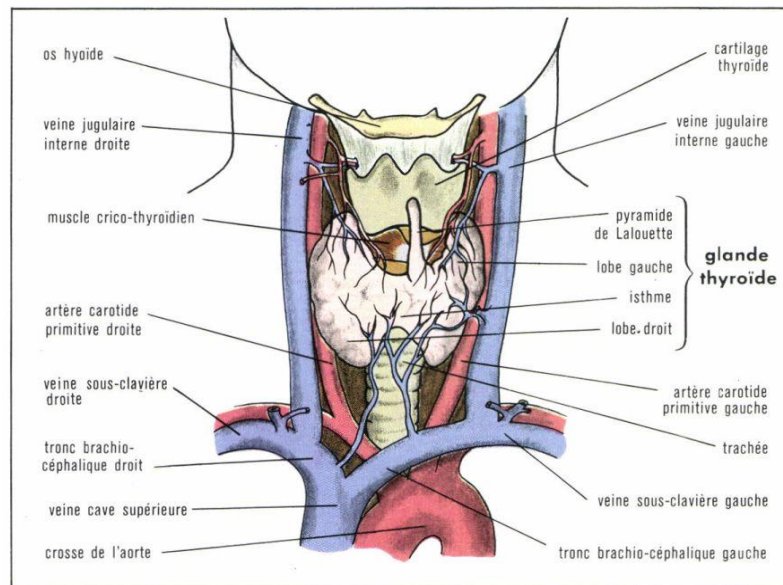


Figure.2. Vascularisation de la thyroïde (GEL, 1976).

1.4. Histologie

Les vésicules (ou bien les follicules) sont composées de groupement sphérique de cellules appelées **principales**. Ces cellules sécrètent la T₄ et accessoirement la T₃. La cavité folliculaire contient une

substance dite colloïde, composée essentiellement d'une glycoprotéine, la thyroglobuline ou Tg (figure 3) (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001).

La thyroïde comporte aussi les cellules para folliculaires (synonyme cellule C), qui constituent un deuxième contingent cellulaire qui sécrètent de la **thyrocalcitonine**, impliquée dans le métabolisme osseux par son action **hypocalcémiante** (Hazard et Perlemuter, 2000; Fischer-Ghanassia et Ghanassia, 2014).

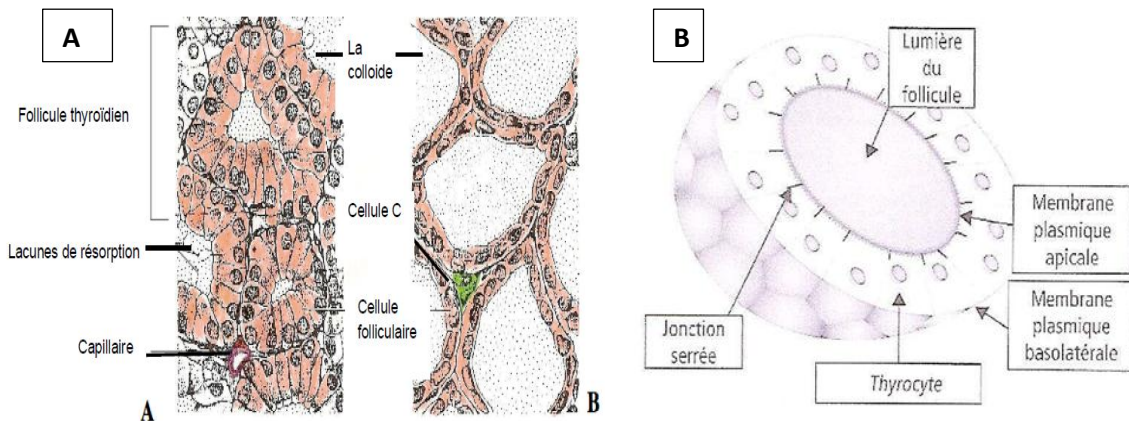


Figure.3. A. Schéma de l'histologie d'une glande thyroïdienne (Boufraqueh, 2011).

B. Structure schématique d'un follicule thyroïdien (Brouet, 2011 d'après Normand Blanchard, 2009).

1.5. Physiologie

1.5.1. Apport et métabolisme de l'iode

Les besoins en iode pour l'organisme sont évalués à 150-200 µg/ jour (Perlemuter, 2003), les boissons et les aliments apportent environ 50 à 200 µg/ jour d'iode. Il est absorbé par l'intestin sous forme d'iodure. L'iode aussi peut être endogène par désiodation tissulaire des hormones thyroïdiennes (HT) (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001).

Les iodures (anions d'iode) sont transportés activement du sang vers les cellules folliculaires par les symporteurs sodium iodure et seront par la suite oxydés et convertis en iode qui se liera à la tyrosine de la thyroglobuline sous l'action des enzymes thyroperoxydases (TPO). L'union de l'iode à la tyrosine mène à la formation de la triiodothyronine et de la thyroxine communément appelées T₃ (3 iodes) et T₄ (4 iodes). Par la suite, les HT seront soit stockées au niveau le colloïde à l'intérieur de la glande thyroïde ou libérées dans la circulation sanguine (Hazard et Perlemuter, 2000, Idelman et Verdeti, 2000; Dallaire, 2009).

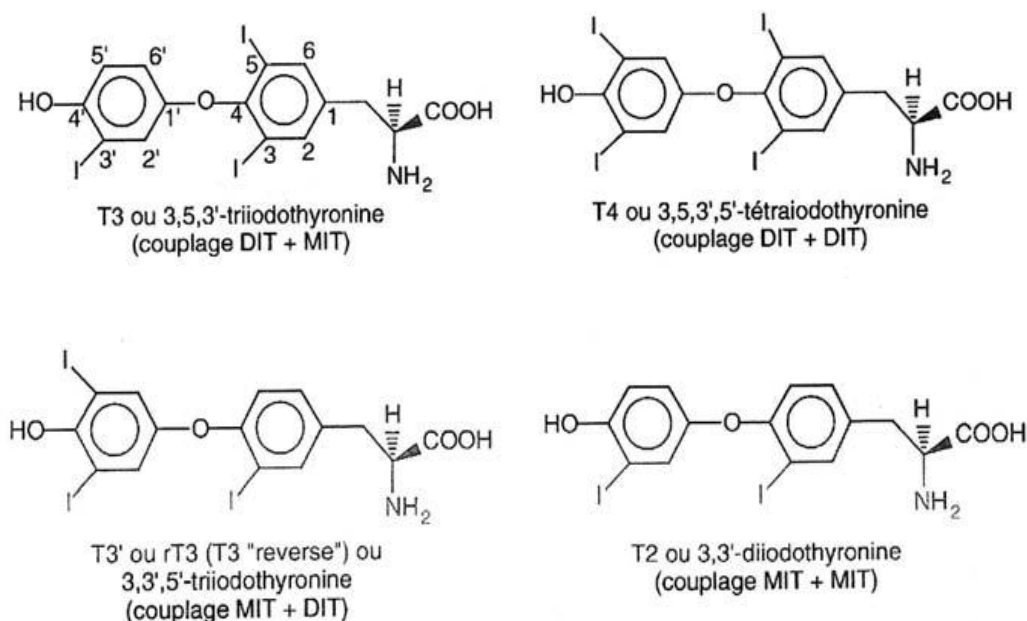


Figure.4. Structure des HT (Brouet, 2011 d'après Normand Blanchard, 2009).

1.5.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

1.5.2.1. Captation active de l'iode par la thyroïde

La thyroïde met en jeu une pompe à iode et à sodium couplée à une ATPase. Il s'agit d'un système comportant une glycoprotéine ayant 12 acides aminés transmembranaires, appelé : *symporteur* d'iode. Il est codé par le gène situé sur le chromosome 19. Ce symporteur fonctionne contre un fort gradient de concentration, réclament ainsi une quantité importante d'énergie. Il capte environ 115mg/jour d'iode dont 75 mg sont consacrés à la synthèse des hormones. Le stock intra thyroïdien d'iode est environ 8 à 10 mg (Hazard et Perlemuter, 2000; Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003).

1.5.2.2. Oxydation de l'iode

L'iode peut ainsi être concentré dans les thyrocytes, diffuse vers la lumière des follicules et il est ensuite oxydé à la surface de l'épithélium par peroxydase (TPO). La forme oxydée de l'iode s'incorpore aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour donner une mono-iodotyrosine (**MIT**) et la di-iodotyrosine (**DIT**). La peroxydase accomplit également le couplage des iodotyrosines en tri-iodothyronine (MIT+DIT) et une tétraiodothyronine (appelé aussi thyroxine : DIT+DIT). Les

hormones synthétisées restent à l'interface épithélium-colloïde, fixées à la thyroglobuline stockée dans le colloïde (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003).

1.5.3. Sécrétion des hormones thyroïdiennes

D'abord il y a l'internalisation des gouttelettes de colloïde dans les thyrocytes, avec formation de vésicules d'endocytose. La thyroglobuline est ensuite hydrolysée, ce qui libère les acides aminés : MIT, DIT, T₃, T₄. Les iodotyrosines MIT et DIT sont désiodées sur place, l'iode libéré sera réutilisé pour la synthèse hormonale. Par contre les T₃, T₄ sont libérées par pinocytose dans les capillaires sanguins (50µg/j pour T₄ et 40µg/j pour la T₃) (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003; Dallaire, 2009).

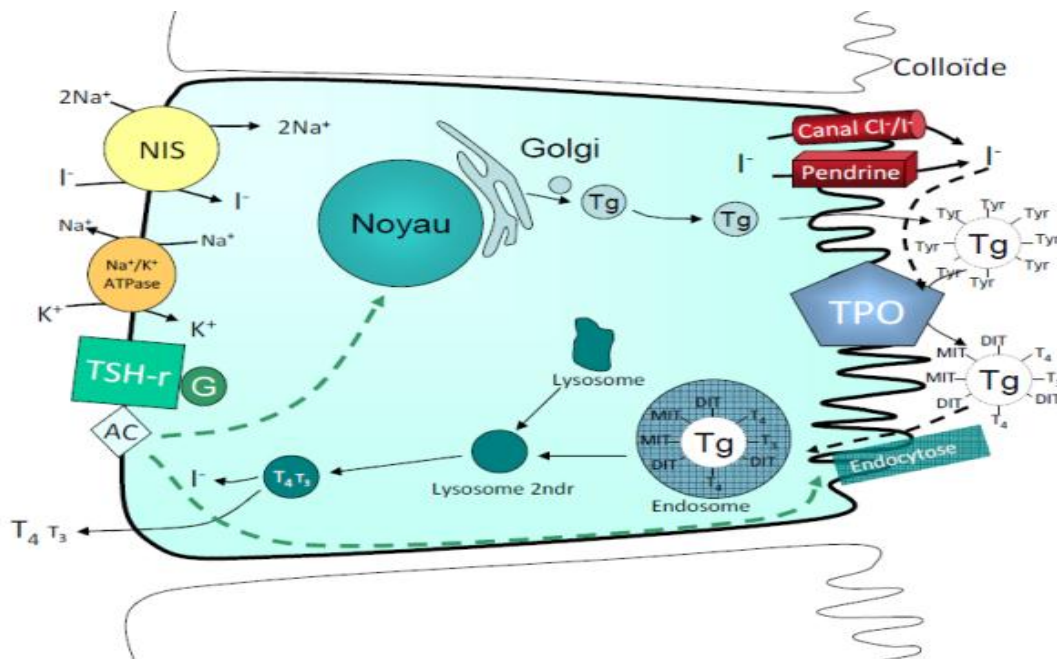


Figure.5. Schéma de la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes (Dallot, 2016).

1.5.4. Transport des hormones thyroïdiennes

Les HT plasmatiques circulent liées à des protéines de transport : la TBG (Thyroxine Binding Globulin), albumine et le pré albumine : Thyroxine Binding Prealbumin (tableau 1), la fraction libre des hormones thyroïdiennes ne représente que 0.03% de T₄ et 0.4% de T₃.

Tableau.1. Protéines plasmatique de transport des hormones thyroïdiennes (Perlemuter, 2003).

Protéines porteuses	PM	Concentration plasmatique	T4	T3	Totale des hormones transportées en %
Thyroxine Binding Globulin	50 000	1µg/100mL (0.25µmol/L)	+	+	60
Thyroxine Binding Prealbumin	70 000	30µg/100mL (5µmol/L)	+		30
Albumine	65 000	0.7 mmol/L	+		10

Du fait de leur liaison très importante aux protéines plasmatiques, les HT ont une *demi-vie* plasmatique très longue : 7 jours pour la T₄ et 36 heures pour la T₃ (Schussler, 2000; Idelman et Verdeti, 2000; Perlemuter et Thomas, 2003; Dallaire, 2009).

1.5.5. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

Pratiquement 50% de la T₄ circulante est converti au niveau du foie en rT₃ par un processus de désiodation. C'est un mécanisme très important pour l'activation et la désactivation des HT (Noris et Carr, 2006).

La déiodation se fait par l'enzyme 5' désiodase, au niveau du foie, du rein et d'autres tissus cibles en conséquence 100µg d'iode sont libérés par jour et atteignent le compartiment de l'iodure, qui provient pour moitié de l'alimentation et pour l'autre moitié du catabolisme des hormones, où ils sont éliminés dans les urines. La T₃ circulante, ne peut pas pénétrer dans le cerveau car la barrière hémato-méningée est relativement imperméable à la T₃. La T₄ franchit cette barrière, et elle est désiodée en T₃ par la Déiodase 2 (D₂), une enzyme exprimée seulement dans le système nerveux, l'hypophyse, le tissu adipeux brun et le placenta. Dans tous les tissus, la T₄ et la T₃ sont dégradées en dérivés triiodés (rT₃) ou diiodés (T₂) par la Désiodase3 (D₃) (Kohrle 2000; Perlemuter, 2003; Quignodon, 2007; Dallot, 2015).

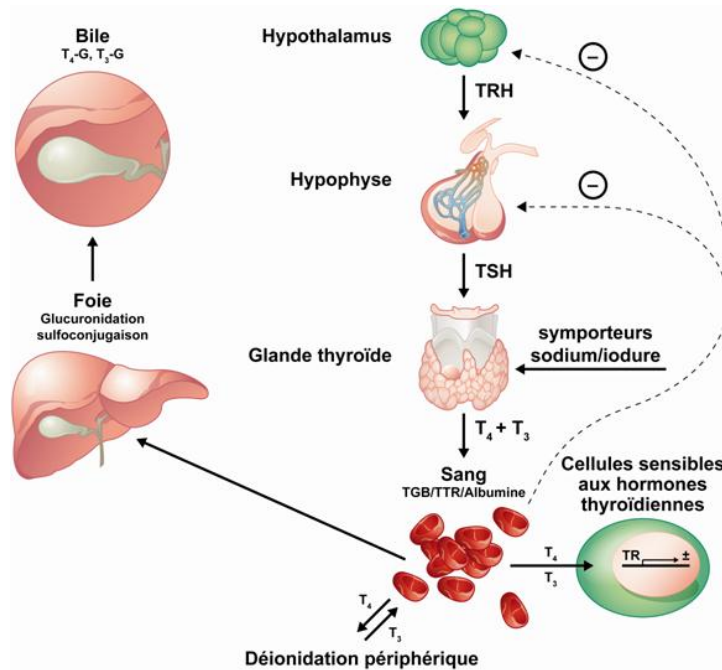


Figure.6. Métabolisme des hormones thyroïdiennes (Boa et *al.*, 2006).

Au cours de sa désiodation et selon la position de l'atome d'iode perdu, la T_4 donne naissance :

- Soit à la T_3 (3,5,3' triiodothyronine) hormone active.
- Soit à la T_3 reverse (3,3',5 triiodothyronine) dépourvue d'activité biologique. Ainsi, la T_3 provient qu'en partie de la thyroïde (20%), la majeure partie (80%) étant produite au niveau des cellules cibles par désiodation de T_4 . C'est pourquoi T_3 est considérée comme la véritable hormone active et T_4 comme une prohormone (Perlemuter et Thomas, 2003).

Tableau.2. Origine de la Triiodothyronine liée spécifiquement aux récepteurs nucléaires de divers tissus (Perlemuter et Thomas, 2003).

Tissus	% d'origine plasmatique	% produit par la cellule
Adénohypophyse	50	50
Cortex cérébral	20	80
Cervelet	40	60
Rein	90	10
Foie	75	25

1.5.6. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

T₃ et T₄ sont lipophiles, interagissant facilement avec les lipides au niveau de la membrane plasmique où bénéficient d'un transport actif et /ou facilité. La concentration intracellulaire peut ainsi être dix fois supérieure à la concentration circulante selon les tissus. Les transporteurs membranaires facilitent leur diffusion dans le cytosol permettant leur liaison à des protéines et enfin à des récepteurs nucléaires. Ces derniers sont essentiellement des récepteurs à T₃ et la T₄ n'est qu'une prohormone qui sera désiodée et transformée en T₃, une forme active des HT capable de se lier aux récepteurs nucléaires présents dans la plupart des tissus et d'y exercer ses fonctions de facteur de transcription (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003; Dallot, 2015).

1.5.7. Effets des hormones thyroïdiennes sur l'organisme

1.5.7.1. Effets généraux

- Chez le fœtus et le nourrisson, les HT jouent un rôle fondamental dans la maturation du système nerveux central, dans l'apparition des points d'ossification, puis dans la croissance (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003).
- Sur les hydrates de carbone, accélération de leurs absorption intestinale, en même temps qu'une augmentation du catabolisme glucidique (augmentation de la glycogénolyse par stimulation des phosphorylases et inhibition de la glycogénosynthèse) : la glycémie reste normale.
- Elles provoquent un accroissement de la lipolyse avec un abaissement de la cholestérolémie.
- Les HT favorisent aussi la biosynthèse des GH (hormone de croissance ou bien « growth hormone »).
- Elles favorisent la croissance par action sur les chondrocytes. Mais elles ne provoquent pas seules le gigantisme.
- Elles interviennent dans la thermorégulation.
- Elles accélèrent le rythme cardiaque et provoquent l'hypertrophie du cœur.
- Au niveau des muscles, elles provoquent un raccourcissement de la phase décontracté.
- Il y a aussi l'augmentation de la diurèse et l'élimination urinaire et fécale de calcium (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003).

1.5.7.2. Effets cellulaires

Les tissus périphériques et en particulier le foie, sont capable de désioder la T_4 pour produire soit la T_3 soit la rT_3 (rT_3 inverse ou « reverse » = T_3 non active). La production périphérique de T_3 est bien plus importante que la sécrétion thyroïdienne. Par ailleurs l'activité biologique de la T_3 est de cinq à huit fois plus forte que la T_4 , en raison de la diffusibilité beaucoup plus grande dans les tissus (T_3 est moins fixée que la T_4 par les protéines de transport plasmatiques) et d'une affinité des sites récepteurs nucléaires plus élevée (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001).

- Les HT accroissent la calorigénèse.
- Les HT semblent avoir pour principale fonction de catalyser ou d'amorcer les principales réactions oxydatives de la cellule : elles stimulent la concentration des oxydases cellulaires par :

- ❖ Une action relativement lente sur la transcription.
- ❖ Une action relativement rapide sur la traduction.

1.5.8. Régulation de la fonction thyroïdienne (axe Hypothalamus-Hypophyse Thyroïde HPT)

L'hypothalamus est la structure située le plus en amont de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde. Il module l'activité de l'hypophyse via la sécrétion de TRH (Thyrotropin releasing hormone). La régulation par voie nerveuse de la sécrétion de TRH est conditionnée par divers paramètres physiologiques, tels que la disponibilité en nourriture, la température corporelle, ou le fonctionnement cardiovasculaire (Zoeller et al, 2007; Dallaire, 2009). Cette hormone est acheminée vers l'hypophyse par un système porte. Elle a pour fonction la stimulation de la synthèse de TSH (Thyroid stimulating hormone ou thyrotropine) au niveau de l'antéhypophyse.

L'hypophyse est le second élément de la chaîne de régulation de l'axe HPT. Elle influe sur la thyroïde afin de synthétiser les HT par le biais de la sécrétion de TSH. La TSH est un hétérodimère formé des sous-unités α et β . La sous-unité α est commune à la TSH, la FSH, la LH, et la HCG. La sous-unité β confère à la TSH sa spécificité pour son récepteur. Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale.

La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus (figure 8), puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). La T_3 et la T_4 exercent quant à elles un rétrocontrôle

négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (Hazard et Perlemuter, 2000; Zoeller et *al*, 2007; Dallaire, 2009 ; Gallois, 2008; Dallot, 2015).

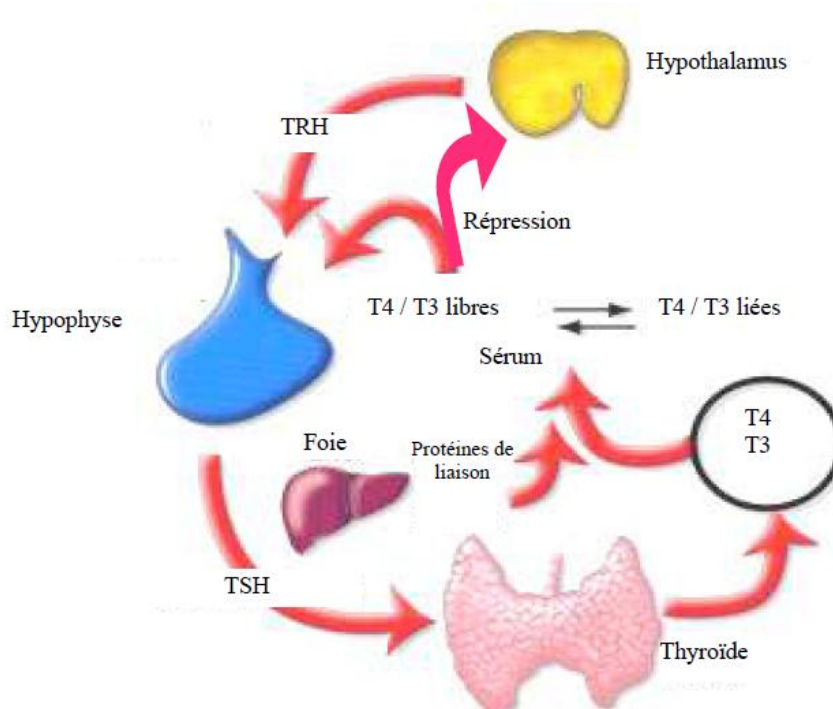


Figure.7. Système d'autorégulation thyroïdienne (Quignodon, 2007).

1.5.9. Perturbation endocrinienne de l'axe HPT

Les biomarqueurs utilisés afin de déterminer l'existence d'une perturbation de l'axe HPT sont les concentrations de T₄ et TSH dans le sang. L'analyse de ces paramètres et les événements qui proviennent de leur dérégulation ont permis d'établir des corrélations entre l'exposition à des PE et l'apparition d'une perturbation de l'axe HPT (Dallot, 2016).

Les PE dont la perturbation agit sur les concentrations circulantes des HT sont susceptibles de moduler la sécrétion de la TRH et de la TSH par le mécanisme de rétrocontrôle que les hormones exercent sur l'hypothalamus et l'hypophyse. De même, il ne serait pas surprenant que les PE qui ont une action directe sur les récepteurs des HT peuvent provoquer une perturbation de la sécrétion de TRH et TSH (Patrick, 2009 ; OECD, 2012a). Les PE peuvent avoir la capacité d'altérer la production de TRH au niveau de l'hypothalamus, résultant en une hypothyroïdie (Patrick, 2009 ; OECD, 2012a). En plus, l'Aroclor 1254, le 1,1-bis-(4-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane, ou

DDT ont montré leur capacité à inhiber la production d'AMPC induite par la TSH dans le modèle cellulaire CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) (Santini et *al.*, 2003). Aussi le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) exerce, dans les cellules CHO, un effet inhibiteur sur la signalisation de la TSH en empêchant la mobilisation du TSHr (récepteur de TSH) (De Gregorio et *al.*, 2011).

Les PE peuvent agir au niveau de la glande thyroïde, plus précisément au niveau cellulaire. En particulier, le symport Na/I (NIS) voit son activité inhibée par de nombreux composés anioniques comme le perchlorate, le thiocyanate, le bromate, ou le nitrate (Groef et *al.*, 2006). Ces Agents entrent en compétition avec les ions iode pour la fixation au NIS, et diminuent ainsi l'incorporation de l'iode par le thyrocyte. Les Polychlorobiphényles (PCB) diminuent l'expression génique du NIS (Miller et *al.*, 2009). Le propylthiouracyle (PTU), l'amitrole, l'éthylenthionurée diminuent la synthèse des HT, en ciblant et perturbant la fonction des TPO (Freyberger and Ahr, 2005).

La perturbation au niveau du transport sanguin des HT a été mise en cause (Brouwer et *al.*, 1998), mais n'a pas été démontrée. Ce mécanisme d'action reste cependant à surveiller puisque le pentachlorophénol, les retardateurs de flamme, les PCB et les phtalates se lient à la TBG et entrent en compétition avec les HT (Boas et *al.*, 2006).

Les PE (PBDE, retardateurs de flammes) peuvent agir directement sur l'expression du transporteur MCT8 (Richardson et *al.*, 2008), et d'autres PE ciblent également d'autres transporteurs de la famille des OATP (Patrick, 2009).

2. Les pathologies thyroïdiennes

2.1. Hypothyroïdie

2.1.1. Physiopathologie

L'hypothyroïdie est due à une carence en T₃ et en T₄ par destruction ou inhibition de la glande thyroïde (Hazard et Perlemuter, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter, 2002). Elle peut être due soit à une affection de la thyroïde dite hypothyroïdie périphérique dont Environ 50 % sont d'origine auto-immune comme la thyroïdite d'Hashimoto, mais aussi, secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie par l'iode radioactif, la chirurgie ou les antithyroïdiens de synthèse dans environ 40 % d'entre elles ; soit, plus rarement et dans des cas particuliers, à un déficit de stimulation

hypophysaire causant un déficit en TSH ce qu'on appelle hypothyroïdie centrale (Hennen, 2001; Duranleau et *al.*, 2012). Les symptômes de l'hypothyroïdie sont :

- Fatigue, lassitude, épuisement, lenteur intellectuelle
- Sécheresse cutanée, fragilité des ongles, perte de cheveux
- Frilosité
- Constipation
- Prise de poids
- Douleurs musculaires, syndrome du canal carpien
- Voix basse et rauque
- Dépression
- Troubles menstruels, infertilité
- Goitre (augmentation de volume de la glande thyroïde) (Idelman et Verdeti, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter et Thomas, 2003)

2.1.2. Épidémiologie

Différentes études se sont intéressées aux cas de l'hypothyroïdie. Une prévalence qui s'étendait entre 0.6 et 12 per 1000 femmes et entre 1.3 et 4.0 per 1000 hommes a été menée en nord d'Europe, USA et au Japon. La prévalence était plus élevée chez les sujets âgés. 7 % de 558 sujets étaient âgés entre 85 et 89 en Leiden, Netherlands (Gussekloo et *al.*, 2004) et une prévalence diminuée dans les régions connaissant une déficience en iode (Aghini-Lombardi et *al.*, 1999; Knudsen et *al.*, 1999). En plus, une autre étude menée en Suède portant sur 320 femmes dont l'âge est compris entre 70 et 79 ans, l'hypothyroïdie a été estimée à 2,4/1 000 par an (Sundbeck et *al.*, 1991). Aussi en Grande-Bretagne, l'étude de **Whickham** sur une population âgée de plus de 40 ans, l'incidence de l'hypothyroïdie chez les femmes est de 4,1/1 000 par an (Vanderpump et *al.*, 1995). En Écosse, après un suivi de 4 ans (1993-1997), l'incidence de l'hypothyroïdie a été estimée chez les femmes (tous âges confondus) de 4,98/1 000 par an, et chez les hommes de 0,88/1 000 par an (Flynn et *al.*, 2004). Au Danemark, entre 40-49 et 50-59 ans, les incidences annuelles de l'hypothyroïdie sont respectivement de 0,29/1 000 et 0,56/1 000 chez les femmes résidant à Aalborg, et de 0,30/1 000 et 0,86/1 000 chez celles de Copenhague (Pedersen et *al.*, 2002).

L'incidence de l'hypothyroïdie chez les hommes aux mêmes âges dans ces deux dernières populations, est pratiquement nulle. Toutefois, ces études ne sont pas comparables car les individus

étudiés sont assez différents en termes d'âge d'inclusion : personnes âgées pour la première (Sundbeck et *al.*, 1991); personnes âgées de plus de 40 ans pour la seconde (Vanderpump et *al.*, 1995); et tous âges confondus pour les deux dernières : données d'un registre (Flynn et *al.*, 2004) et population générale (Pedersen et *al.*, 2002).

2.2. Hyperthyroïdie

2.2.1. Physiopathologie

Hyperthyroïdie ou bien thyrotoxicose se manifeste par une imprégnation excessive des tissus en HT provoque leur hyper métabolisme ainsi qu'une augmentation de la consommation en O₂ expliquant la symptomatologie cardiaque (Hennen, 2001). Les causes de l'hyperthyroïdie sont diverses, on distingue :

- La maladie de Basedow (60 % des cas) avec anticorps anti récepteurs de la TSH positifs
- Le nodule toxique et le goitre multi nodulaire toxique
- L'hyperthyroïdie induite par l'amio - darone
- La thyroïdite de De Quervain (virale)
- La thyroïdite subaiguë lymphocytaire (auto-immune) et celle du post-partum qui peuvent - évoluer vers une hypothyroïdie avec anticorps anti peroxydases ou anti-TPO positifs.
- La maladie d'Hashimoto peut se révéler également par une hyperthyroïdie transitoire (Hennen, 2001)

Les symptômes de l'hyperthyroïdie sont :

- Perte de poids malgré un appétit conservé (polyphagie)
- Diarrhée
- Chaleur ressentie comme insupportable (thermophobie) avec soif
- Asthénie
- Signes cardiaques, palpitations, tachycardie, pouls irrégulier pouvant correspondre à une fibrillation auriculaire,
- Diminution de la force musculaire (myopathie endocrinienne) avec, parfois, diminution de la taille des muscles (atrophie musculaire)
- Tremblements fins des extrémités
- Dépression ou irritabilité
- Peau luisante, chaude et humide, mains moites, perte de cheveux, démangeaison isolée

- Impuissance chez l'homme ou troubles des règles chez la femme (Hennen, 2001).

2.2.2. Epidémiologie

Plusieurs études ont été réalisées sur l'incidence des hyperthyroïdies; elles rapportent des incidences assez homogènes, chez les femmes, il a été noté que l'incidence des hyperthyroïdies est de l'ordre de 0,4 à 0,8/1 000 par an, alors que chez les hommes, elle est estimée à moins de 0,1/1 000 par an (Mogensen et Green., 1980; Barker et phillips, 1984; Haraldsson et *al.*, 1985; Berglund et *al.*, 1990; Vanderpump et *al.*, 1995). Une étude sur des populations Américaine et européenne a montré que la prévalence de l'hyperthyroïdisme chez les femmes est estimée entre 0.5 et 2% et qu'elle est 10 fois plus retrouvée chez les femmes que chez les hommes dans les communautés riches en sources d'iode. Dans l'étude **NHANES III** (Third National Health and Nutrition Examination Survey), chez les sujets qui ne prenaient pas des médicaments de la thyroïde et qui n'ont pas un historique de pathologies thyroïdiennes 2 sur 1000 ont un hyperthyroïdisme cliniquement significatif, défini par la concentration du sérum de TSH 0.1 mIU/l et la concentration totale de T₄ 170 nmol/l (Hollowell et *al.*, 2002).

2.3. Maladie de Basedow

Décrite en 1840 sous le terme « goitre exophtalmique » par Von Basedow en Europe; une affection multifocale associant une hyperthyroïdie et exophtalmie manifestant dans 40% des cas de la maladie. C'est une maladie auto-immune caractérisée par des changements de l'immunité cellulaire et humorale qui pourrait être altérée par des facteurs environnementaux (Perlemuter et Thomas, 2003).

La maladie de Basedow est caractérisée par la production des immunoglobulines thyroïdostimulines par des lymphocytes B au niveau de la glande thyroïde. Les plus courantes sont des *anticorps anti récepteurs de la TSH* car elles entrent en concurrence avec l'hormone TSH au niveau de ses récepteurs membranaires. Les immunoglobulines de type G sont responsables de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des thyrocytes (Wémeau, 2010).

La maladie de Basedow peut être provoquée par :

- Un stress ou bien un traumatisme psychologique
- Un coup, surtout sur la loge thyroïdienne
- Un surcroît en iode

- Une infection virale, fongique ou bactérienne
- Un changement hormonal par exemple : la puberté, la ménopause ou une grossesse

Elle touche généralement les femmes et les fumeurs, et elle peut être déclenchée par un traumatisme psychologique, même s'il existe un caractère héréditaire. Bien que cette maladie puisse survenir à tout moment, on observe un pic d'incidence entre 40 et 60 ans (Normand Blanchard, 2009; Willem, 2010).

2.4. Goitres et nodules thyroïdiens

2.4.1. Goitre

On entend sous le terme de goitre toute hypertrophie diffuse ou localisée du corps thyroïde. L'origine du mot « guttur » qui signifie gorge : un goitre est un symptôme, en aucun cas une maladie définie. L'examen clinique a pour but de répondre à la question de savoir si l'augmentation du volume du corps thyroïde est en rapport avec une pathologie définie : sécrétoire (hyper- ou hypothyroïdie), inflammatoire (thyroïdite), tumorale (bénigne ou maligne) (Perlumeter, 2000). Un goitre se développe lorsque les cellules thyroïdiennes se multiplient. Au départ, il s'agit d'une hypertrophie diffuse et homogène, avec un parenchyme souple. A ce stade, il est partiellement ou totalement réversible, et le sujet reste euthyroïdien, c'est-à-dire avec un fonctionnement normal de la thyroïde, donc une concentration de TSH dans les normes. On dit qu'il y a un goitre lorsque la surface de chacun des lobes est plus importante que celle de la dernière phalange du pouce du patient (Léger, 2001; Wémeau, 2010).

Il existe une classification du goitre établie par l'OMS :

Tableau.3. Classification des goitres selon l'OMS (Wémeau, 2010).

Stade	Critères
0	A : pas de goitre (surface des lobes inférieure à celle de la dernière phalange du pouce)
	B : goitre palpable mais non visible
1	Goitre visible, avec un cou en légère hyperextension
2	Goitre visible a distance

2.4.2. Nodule thyroïdien

Le nodule thyroïdien est indiqué comme une hypertrophie délimitée, souvent bénigne (95% des cas). Ils sont rarement isolés, et engendrent dans la plupart des cas des dystrophies thyroïdiennes diffuses. On différencie les nodules chauds, des nodules froids. Les premiers ne sont pratiquement jamais malins, mais peuvent induire une surproduction des HT, alors que les nodules froids risquent d'être malins.

Les nodules chauds représentent 10% des nodules (Willem, 2010). Ils fixent mieux l'iode que le parenchyme proche. Les nodules froids ne secrètent pas d'HT, ils fixent moins d'iode que le parenchyme thyroïdien, voire ne le fixent pas. Ils représentent la majorité des nodules, avec un risque de malignité de 10% (Léger, 2001 ; Wémeau, 2010).

2.4.3. Epidémiologie des goitres et nodule thyroïdien

Selon Lind *et al.*, (1998) les nodules et les goitres sont les pathologies thyroïdiennes les plus fréquentes et la pathologie la plus connue dans une communauté est bien le goitre simple autrement appelé diffus (Vanderpump *et al.*, 2005). Des recherches menées sur des maladies thyroïdiennes ont observé que la prévalence des goitres diffus diminue avec l'âge, et la grande prévalence est perçue chez les femmes ménopausées, le ratio hommes et femmes était au moins 1:4 (Tunbridge *et al.*, 1977). Contrairement aux nodules, leur prévalence augmente avec l'âge. Dans l'étude Framingham portant sur 5234 sujets âgés dans les 60^{aines} des nodules thyroïdiennes sont présent chez 6.4% des femmes et 1.5% chez hommes (Vander *et al.*, 1968). La prévalence d'un nodule seul était de 3% alors que celle du goitre multinodulaire était de 1%. En Allemagne, dans une région avec une déficience en iode, les nodules et les goitres thyroïdiens ont été trouvés dans 33% des 96278 adultes travailleurs âgés entre 18-65 ans (Reiners *et al.*, 2004).

Dans la cohorte **SU.VI.MAX** (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) menée par Estaquio *et al.*, (2009), parmi un sous-échantillon aléatoire de 3 599 sujets ayant eu une échographie thyroïdienne (Valeix *et al.*, 2001) en 1995-1996, 14,5 % des cas étaient des femmes entre 35-60 ans et 11,0 % étaient des hommes entre 45-60 ans avaient une thyroïde multinodulaire ou bien une pathologie nodulaire (nodules uniques ou multiples d'un diamètre ≥ 3 mm) (Estaquio *et al.*, 2009).

2.5. Les tumeurs

2.5.1. Adénome folliculaire

Il s'agit d'une tumeur thyroïdienne bénigne s'exprimant par une faible capacité de capter l'iode lors d'une scintigraphie (nodule « froid ») pouvant évoluer vers la malignité dans presque 5% des cas. Plus rarement, la lésion s'exprime comme adénome toxique, avide d'iode, hyper sécrétant (nodule « chaud ») et systématiquement bénin (Hennen, 2001).

2.5.2. Les carcinomes différenciés

Ce sont des souches vésiculaires productrices de thyroglobuline, ils sont de deux types :

2.5.2.1. Carcinome papillaire

C'est une tumeur maligne épithéliale de souche vésiculaire spécifiquement constituée de formations papillaires et vésiculaires et comportant des changements nucléaires caractéristiques (OMS, 2004). Sur un aspect macroscopique, le plus souvent, ces tumeurs sont manifestement invasives et dépourvues de capsules. Elles apparaissent en général dures et blanchâtres parfois grenues. Sur un aspect microscopique, la tumeur dessine des papilles faites d'un axe conjonctif bordé d'une couche unique de cellulite épithéliale, mais aussi en proportion variable, voire prédominance des vésicules et/ou des travées cellulaires, les cellules possèdent des noyaux caractéristiques chevauchants, ovalaires à contours irréguliers, vitreux à l'intérieur dits « en verre dépoli ». Le stroma est fibreux et contient de petites calcifications feuilletées : les psammomes ou calcosphérites, ces deux faits ne sont pas constants (Delisle, 1992; Franc et Demicco, 1993). Ce type de cancer désigné différencié car les cellules gardent leur structure glandulaire d'origine et continuent de fixer l'iode (Willem, 2010).

Le cancer papillaire est le cancer le plus fréquent avec un taux de 80% des cas de cancers thyroïdiens (CT), d'une évolution lente, et très souvent découverts à un stade précoce. Son pronostic est bon et le taux de mortalité est inférieur à 10% (Degroot, 1990). L'âge moyen de survenue de ce type de cancer est de 45 ans. (Willem, 2010).

Ces dernières décades, l'incidence des cancers papillaires de la thyroïde a connu une augmentation importante. Selon des études, un accroissement de l'incidence des cancers a été trouvé de 6,2% et 8,1% par an respectivement chez l'homme et chez la femme, sur une période allant de 1978 à 1996

sur l'ensemble du territoire français (Chlumberger, 1998), ces auteurs attribuent cet accroissement particulièrement à l'effet de l'amélioration des pratiques diagnostiques (échographie, cytoponction).

2.5.2.2. Carcinome vésiculaire (folliculaire)

Il s'agit d'une tumeur maligne épithéliale de souche vésiculaire qui ne possède pas les caractéristiques diagnostiques des cancers papillaires (OMS, 2004).

2.5.2.2.1. Carcinome vésiculaire encapsulé

Sur l'aspect macroscopique, c'est un nodule isolé ferme, charnu, de coloration beige ou blanc, bien circonscrit, mais dont la capsule est souvent épaisse, il peut être kystique. Sur l'aspect microscopique, la tumeur dessine des vésicules et/ou des travées et peut même ressembler à la thyroïde normale. Il n'existe aucun critère cellulaire qui à lui seul permet d'affirmer la malignité, bien que les cellules du carcinome vésiculaire ne soient jamais strictement identiques aux cellules normales (Delisle, 1992; Franc et Demicco, 1993).

2.5.2.2.2. Carcinome vésiculaire largement invasif

La malignité ne fait plus aucun doute, la tumeur peut être multifocale et dépasse la capsule thyroïdienne. Elle peut rester histologiquement bien différenciée comme le carcinome dit insulaire. L'évolution du carcinome est lente et le pronostic est plutôt un peu moins bon que pour les cancers papillaires, il dépend de son degré de différenciation. Il est plus fréquent après 40 ans.

Les carcinomes folliculaires appelés aussi vésiculaires ont un taux de 10 à 15% des cas des tumeurs. On les retrouve plutôt vers 50 ans, plus fréquent dans les zones de carence iodée (Duron, 2006).

2.5.3. Le Carcinome anaplasique (non différencié/indifférencié)

Il s'agit d'une tumeur hautement maligne composée en partie ou en totalité de cellules indifférenciées (OMS, 2004). Sur l'aspect macroscopie, la tumeur d'emblée massive envahit la thyroïde voire les structures cervicales adjacentes. Elle est grisâtre ou hémorragique plus ou moins nécrosée. Sur l'aspect microscopie, il n'y a aucune figure particulière dessinée. Les cellules se disposent en nappes diffuses et peuvent être fusiformes, polygonales ou géantes (Delisle, 1992; Franc et Demicco, 1993).

Les carcinomes anaplasiques ou indifférenciés sont des carcinomes agressifs (Leux, 2012), correspondent à moins de 10% des CT, et touchent plutôt les femmes de plus de 70 ans. Leurs cellules ont gardé peu de propriétés des cellules folliculaires normales. Ils sont très étendus et invasifs, et se présentent comme une masse cervicale dure, fixée. La contrainte des tissus autour induit une dysphonie, une dysphagie, et/ou une dyspnée. Ils sont de très mauvais pronostic, surtout qu'ils surviennent le plus souvent chez des personnes du 3 et 4^{ème} âge (Duron, 2006; Willem, 2010).

2.5.4. Carcinome médullaire

Ce sont des tumeurs malignes avec les caractères de différenciation des cellules C (OMS, 2004). Sur l'aspect macroscopie : la tumeur est encapsulée ou invasive habituellement charnue et jaunâtre. Sur l'aspect microscopie, leur architecture variable, soit typiquement en cordons ou travées soit en disposition vésiculaire papillaire ou en plages diffuses. Les cellules arrondies ou ovalaires contiennent dans leur cytoplasme de la calcitonine. Le stroma est particulier, infiltré de substance amyloïde dans 80 % des cas (Delisle, 1992; Franc et Demicco, 1993).

Les cancers médullaires dérivent des cellules C ou para-folliculaires et représentent 5 à 10% des cancers. C'est une tumeur de taille variable, entre les tiers moyens et supérieurs des lobes. Ces cancers ne fixent pas l'iode (Léger, 2001; Wémeau, 2010).

2.5.5. Épidémiologie des CT

Le CT est considéré comme le cancer le plus commun des cancers malins endocriniens (Vanderpump, 2011). La prévalence de l'incidence du cancer thyroïdien a été considérablement augmentée dans beaucoup de pays à travers le monde. Le taux d'incidence des CT semble lié aux variations ethniques et géographiques dans le monde (**Figure 8**). Selon des études, le CT représente environ 1% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées dans le monde, avec environ 140 000 cas et 35 000 décès survenus en 2002 (Ferlay et *al.*, 2004) alors que au cours de l'année 2008 il était estimé à 212 000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde, soit un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 3,7 pour 100 000 (Ferlay et *al.*, 2010). La plupart des cancers indolents sont des CT avec environ cinq ans de survie relative d'environ 85 % en Europe (Verdecchia et *al.*, 2007) et 95 % aux États-Unis (Kosary, 2007). Le Nord de l'Afrique prend la 12^{ème} position avec un âge standardisé estimé (ASR) de plus de 3,3 par 100 000 les deux sexes, et l'Algérie occupe la

3^{ème} place dans l'Afrique du Nord concernant le CT après l'Egypte et l'Ethiopie avec un taux d'incidence de 12 par 100 000 pour les deux sexes (Globocan, 2012).

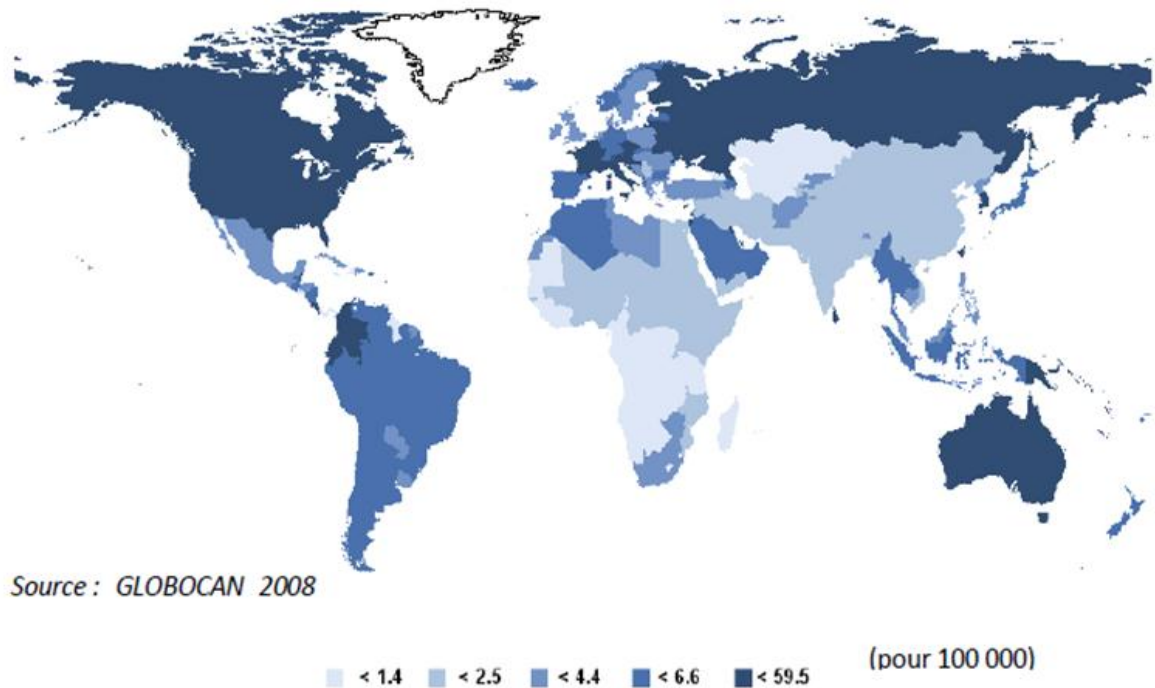


Figure.8. Taux d'incidence standardisé des CT chez la femme dans le monde (Globocan, 2008).

Chez la femme, le CT prend la 7^{ème} place des cancers dans le nord de l'Afrique et la 4^{ème} place en Algérie (**figure9 et 10**) (Globocan, 2012). Le risque cumulatif de développer un CT avant l'âge de 64 ans est estimé de 0,2 % chez les femmes et 0,1 % chez les hommes. Le taux d'incidence standardisé était estimé à 4,7 pour 100 000 chez les femmes (163 000 cas incidents) et 1,5 pour 100 000 chez les hommes (49 000 cas incidents) en 2008. La fréquence relative des CT était estimée à 1,7% de l'ensemble des cancers : 2,7% chez les femmes et 0,7% chez les hommes (Leux, 2012).

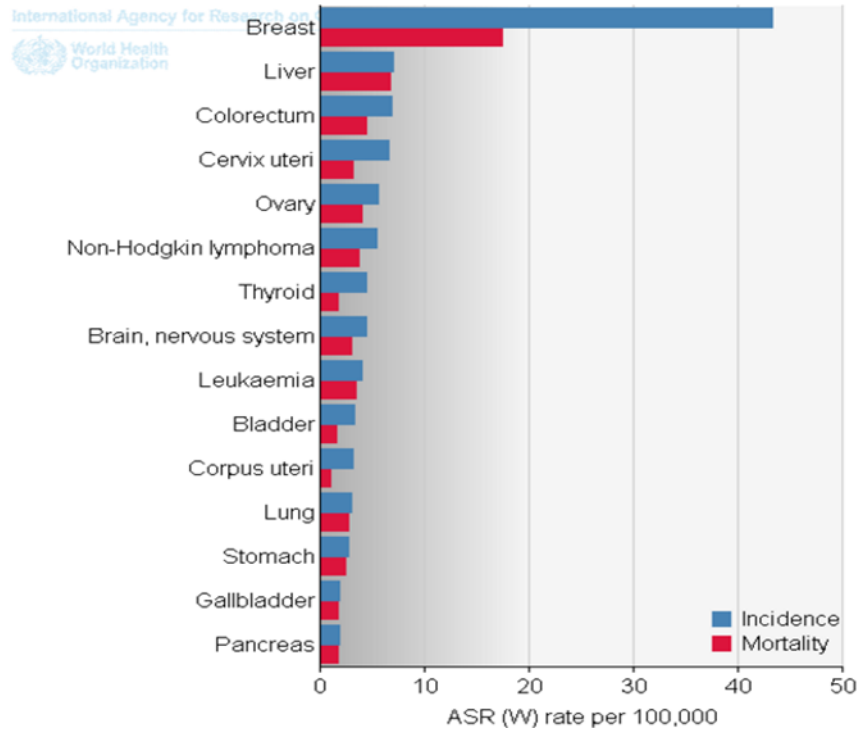


Figure.9. Situation du CT chez la femme dans le Nord de l'Afrique (Globocan, 2012).

Chez l'Homme, les CT proviennent principalement d'éléments épithéliaux de la glande, habituellement à partir des cellules folliculaires (De Lellis et *al.*, 2004). La séparation traditionnelle des CT dans les principaux groupes de différenciés (y compris, papillaire, folliculaire et médullaires) et indifférenciée (carcinome anaplasique), basée sur la morphologie et les caractéristiques cliniques, est fortement soutenue par les progrès dans les études moléculaires (De Lellis et *al.*, 2004). Les carcinomes papillaires représentent environ deux tiers des CT chez les hommes et chez les femmes ; 10 à 20 % pour les carcinomes folliculaires, 5-10 % pour les carcinomes médullaires, et moins de 5% pour les carcinomes anaplasiques, tandis que d'autres sous-types représentent moins de 1% de tous les CT (De Lellis et *al.*, 2004). La distribution des sous-types histologiques de CT, tel qu'ils sont rapportés par la surveillance épidémiologique dans plusieurs pays, est indiquée dans le **tableau 4** (Curado, 2007).

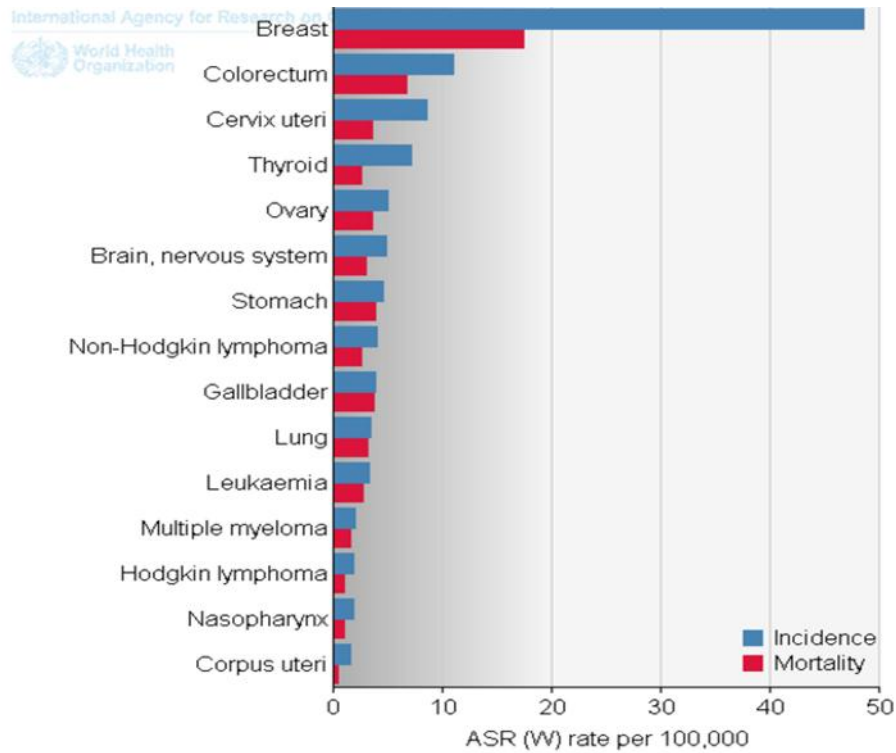


Figure 10. Emplacement de CT chez la femme en Algérie (Globocan, 2012).

Bien qu'une partie de cette augmentation peut être expliquée par l'amélioration de la détection des tumeurs papillaires de très petite taille et le développement des condition de diagnostic, les changements dans les facteurs de risque environnementaux, ont été suggérés pour jouer un rôle dans cette considérable augmentation (Verkooijen et *al.*, 2003; Navarro et *al.*, 2005; Peterson et *al.*, 2012 ; Leux, 2012).

2.6. Thyroïdites

Le terme thyroïdite implique la présence d'un processus inflammatoire envahissant le tissu thyroïdien avec un degré variable de destruction folliculaire. On distingue quatre variétés de thyroïdites (Hazard et Perlemuter, 2000; Hennen, 2001; Perlumeter et Thomas, 2003; Willem, 2010).

Tableau.4. Taux d'incidence standardisée de la population mondiale pour 100 000 de CT et le pourcentage de répartition selon le sexe et le sous-type histologique dans des régions précises selon le registre du cancer (Curado, 2007).

Pays	Femmes						Hommes					
	ASR	Type histologique (%)					ASR	Type histologique (%)				
		Pap	Fol	Méd	Ana	Autres		Pap	Fol	Méd	Ana	Autres
Belarus	12.2	86	7	2	1	4	3.3	85	6	3	1	6
Corée	12.2	89	7	1	1	2	2.3	81	9	3	2	5
Philippine	11.1	85	17	1	3	3	2.9	73	18	2	3	4
USA	9.1	85	11	2	1	2	3.0	79	13	4	2	3
Italie, Nord Est	8.9	71	13	2	3	11	2.8	59	15	5	6	15
Costa Rica	8.2	89	6	1	1	3	1.7	82	7	4	5	2
Japon, Nakazaki	7.4	82	14	0	1	3	2.0	74	15	3	4	5
New Zélande	5.1	70	21	4	3	3	1.6	67	20	7	2	5
Suisse	3.3	67	16	5	9	4	1.3	57	18	10	9	6
Brazil, Sao Paulo	2.6	66	15	1	1	16	3.6	62	15	4	2	18
Egypte, Ghariba	2.6	63	15	1	12	8	1.1	56	17	6	15	6
Inde, New Delhi	2.6	44	18	7	3	28	1.0	41	15	14	5	25

Pap : Papillaire, **Fol** : Folliculaire, **Méd** : Médulaire, **Ana** : Anaplasique

2.6.1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Elle est probablement d'origine virale ; aucun facteur auto-immun n'a été mis en évidence dans le développement de cette thyroïdite.

La thyroïdite de de Quervain se caractérise par deux phases :

*** Phase hyperthyroïdie** : destruction rapide des thyrocytes (thyroxicose), entraînant la libération plasmatique des HT dont T₃ et T₄ élevé et la TSH diminuée. Durant cette période, la captation d'iode ainsi que la synthèse hormonale sont inexistantes vu que la thyroïde ne fonctionne plus.

*** Phase hypothyroïdie** : les HT sont graduellement éliminées par l'organisme, T₃ et T₄ se standardisent tandis que la TSH augmente de nouveau en surpassant souvent la valeur supérieure. Ce qui explique une hypothyroïdie fréquente transitoire (Perlumeter et Thomas, 2003).

2.6.2. Thyroïdite lymphocytaire d'Hashimoto

Cette thyroïdite a été décrite pour la première fois en 1912 par Haraku Hashimoto, un chirurgien Japonais (Perlumeter et Thomas, 2003). C'est une maladie immunitaire, elle atteint exclusivement

les femmes (90%) ; elle touche généralement les femmes âgées entre 30 et 50 ans. Il existe souvent une prédisposition familiale (antécédents familiaux thyroïdiens fréquents). Les signes histologiques de la maladie se différencient en fonction de si la maladie d'Hashimoto revêt une forme goitreuse, ou bien atrophique (Hennen, 2001; Perlumeter et Thomas, 2003).

Dans la forme goitreuse, la thyroïde apparaît augmentée de volume avec une capsule épaissie et un parenchyme blanc jaunâtre assez homogène. Les cellules folliculaires sont diminuées en nombre mais hyperplasiques avec un peu de colloïde, les cellules parenchymateuses sont vacuolaires et très éosinophiles avec un noyau hyperchromatophile. Cette forme est marquée par une infiltration diffuse des cellules lymphocytaires et plasmocytaires dans la glande.

Dans la forme atrophique, c'est la fibrose qui domine, alors que l'infiltration lympho-plasmocytaire est minime. Dans les deux cas on peut remarquer des anticorps fixés sur la membrane basale des cellules qui peuvent être mises en évidence par immunofluorescence (Hennen, 2001; Perlumeter et Thomas, 2003).

2.6.3. Thyroïdite silencieuse

D'une étiologie inconnue. La thyroïdite silencieuse est souvent confondue avec une forme asymptomatique de la thyroïdite de Quervain. La maladie a un début assez rapide; soit cliniquement et biologiquement, elle se caractérise par :

- une hyperthyroïdie transitoire
- Un goitre ferme mais non douloureux
- Un syndrome inflammatoire biologique constant mais modéré
- Les anticorps antithyroïdiens sont absents
- Une incapacité de la thyroïde à capter l'iode (Perlumeter et Thomas, 2003)

2.6.4. Thyroïdite chronique ligneuse de Riedel

Cette thyroïdite est exceptionnelle car elle ne représente que moins de 1% des thyroïdites. Elle est ni inflammatoire, ni auto-immune. Elle se développe chez la femme à l'âge moyen de la vie.

Elle est caractérisée histologiquement par une fibrose du corps thyroïde et des structures adjacentes. Elle est parfois associée à une fibrose d'autres territoires : fibrose rétro péritonéale, médiastinale, rétro-orbitaire ou des glandes lacrymales.

La maladie débute par l'atteinte d'un lobe qui s'hypertrophie légèrement et s'indure. Le processus s'étend à toute la glande, puis la déborde, touchant surtout les muscles antérieurs du cou. Ainsi va être réalisée une gauge extrêmement dure, ligneuse, enserrant la moitié antérieure du cou, gênant les mouvements, entraînant des troubles de compression de la trachée, l'œsophage, des récurrents provoquant des troubles respiratoires, de la dysphagie, une raucité de la voix (Perlumeter et Thomas, 2003).

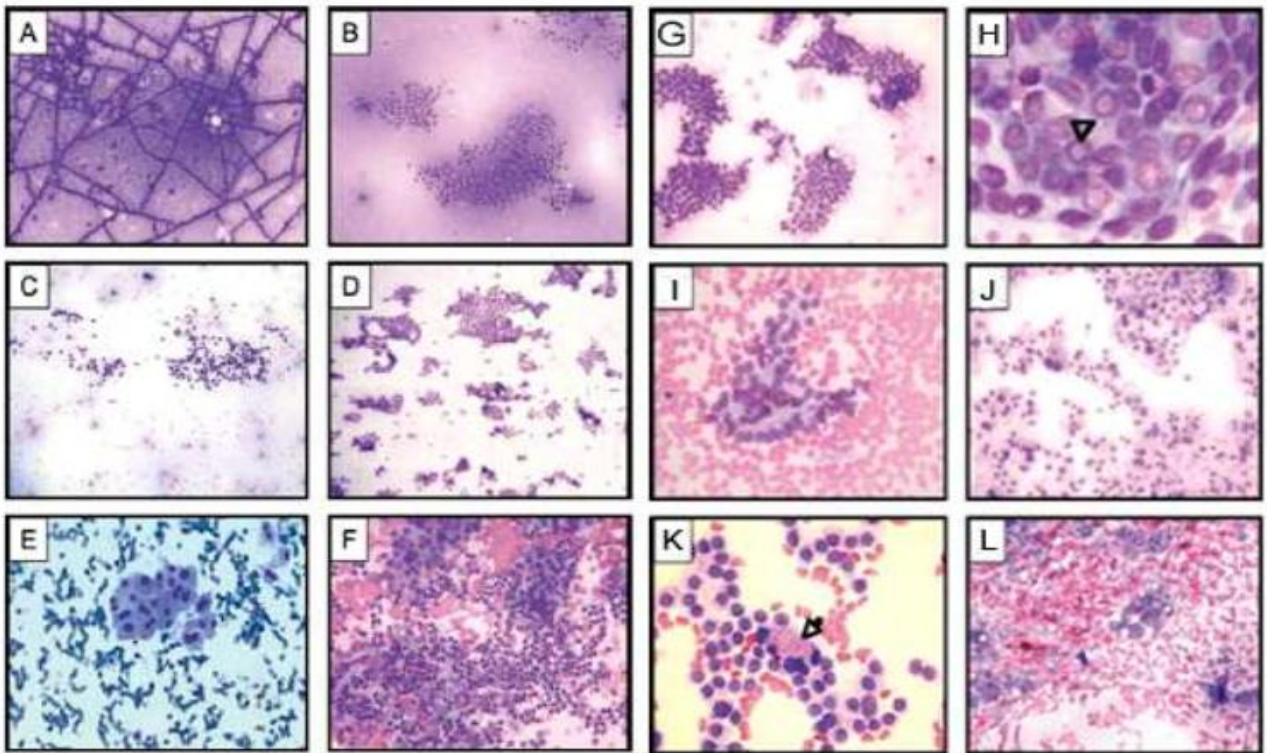


Figure.11. Aspect cytologique

A. Goitre multinodulaire : colloïde bleu/violet, avec un aspect caractéristique en mosaïque (MGG x 40). **B-C. Goitre multinodulaire** : colloïde abondante ; avec des amas monostratifiés de cellules vésiculaires à bords irréguliers, avec un aspect « en rayon de miel » (MGG x 40). **D. Carcinome papillaire** : large plage de cellules à bords rigides et nets (MGG x 40). **E. Adénome oncocyttaire** : amas cohésif de cellules oncocytaires avec une anisocaryose modérée (MGG x 400). **F. Thyroïdite de Hashimoto** : cellules vésiculaires oncocytaires intimement mêlées à de nombreux lymphocytes (MGG x 100). **G. Carcinome papillaire** : amas à bords nets (MGG x 100). **H. Carcinome papillaire** : pseudoinclusion nucléaire (flèche) (MGG x 1 000). **I. Adénome vésiculaire** : amas de cellules vésiculaires avec une architecture micro vésiculaire (MGG x 200). **J. Carcinome médullaire** : cellules isolées avec des noyaux très volumineux, et présence d'une multi-nucléation (MGG x 100). **K. Carcinome médullaire** : granulations rouges cytoplasmiques (flèche) (MGG x 200). **L. Carcinome anaplasique** : cellules malignes pléomorphes avec un fond « sale » et hémorragique (MGG x 100) (Lassalle et *al.*, 2008)

3. Les explorations biologiques des pathologies thyroïdiennes

Le bilan thyroïdien inclus trois parties :

3.1. Bilan fonctionnel

3.1.1. TSH

La TSH ou bien thyroïdostimuline active toutes les étapes du métabolisme iodé, depuis la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale, ainsi que la synthèse de la peroxydase et de la thyroglobuline. Sa demi-vie est de 60 minutes (Hazard et Perlemuter, 2000; Zoeller et *al*, 2007; Gallois, 2008; Dallaire, 2009; Dallot, 2015).

Le dosage de la TSH, très sensible et spécifique, occupe une place fondamentale dans la détection de dysfonctions thyroïdiennes. La première chose que font les médecins en cas de doute perturbation thyroïdienne est de demander au patient de faire un dosage TSH.

Les valeurs de référence admises en Europe sont de 0,4 à 4 mUI/L. Des études récentes ont montré la variabilité de la norme supérieure de ce dosage, influencée par de nombreux facteurs comme l'Index de Masse Corporelle (IMC), la présence d'anticorps anti-TPO, le diabète, l'hypertension artérielle. Les séquelles du vieillissement sur le statut thyroïdien ont été diversement estimées. Les changements hormonaux attribués aux effets de l'âge sont le plus souvent la conséquence de pathologies ou traitements associés. Le contexte médical et nutritionnel aussi y jouent un rôle essentiel (Labourea-soares Barbosa et *al* 2007; D'herbomez, 2009; Weneau, 2011).

3.1.2. Les hormones thyroïdiennes

La T₄ est produite en totalité par la glande thyroïde. Dans le sang, la proportion de T₄ libre est très faible (0,02%). La grande partie de T₄ circulante sont liée à des protéines plasmatiques, principalement la **thyroxine binding globuline** (68 %), **l'albumine** (20%), *pré albumine* appelée aussi la **transthyréline** (11 %) (Quignodon, 2007). Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne.

La T₃ est l'hormone la plus active. 80% de la T₃ circulante dans le sang provient de la désiodation de la T₄ au niveau des tissus périphériques (Perlumeter et Thomas, 2003; Barral et Croibier, 2009). Quand la TSH est abaissée, l'élévation de la T₄ permet de quantifier l'hyperthyroïdie (Ingrand, 2002 ; Labourea-soares Barbosa et *al.*, 2007; D'herbomez, 2009).

3.2. Marqueurs tumoraux

3.2.1. Calcitonine

La calcitonine est le marqueur du cancer médullaire de la thyroïde et utilisé dans le dépistage et le suivi de ce cancer (Chabre, 2003; Calmettes, 1991). C'est le marqueur le plus spécifique et le plus sensible de cette variété de cancers pour le patient lui-même et pour les membres de sa famille dans le cadre d'une enquête familiale ou en présence d'une néoplasie endocrinienne multiple (Murat, 1998; Nouedoui et *al.*, 1999; Leboulleux et Baudin, 2003). Cependant le surcroît de la calcitonémie n'est pas spécifique du cancer médullaire de la thyroïde, et peut être observé dans d'autres cas. Les surcroîts des calcitonémie sont soit tumorales, soit fonctionnelles liées à une hyperplasie des cellules C (physiologiques ou réactionnelles). Les principaux facteurs pouvant influencer un taux de calcitonine sérique sont l'insuffisance rénale chronique, l'hypergastrinémie, l'existence d'une autre tumeur endocrine et le tabac (Weneau, 2011).

3.2.2. Thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde dont la séquence est connue depuis 1985, elle est stockée dans la lumière folliculaire ou elle constitue jusqu'au 95% du colloïde (Leclère et *al.*, 2001 ; Hennen, 2001 ; Perlemuter et Thomas, 2003). Elle ne doit pas être détectée chez les patients ayant subis une thyroïdectomie totale (Perlemuter et Thomas, 2003 ; Radi, 2016).

3.3. Bilan immunologique

Comporte le dosage des anticorps antithyroïdiens (anti-thyroglobuline, anti-microsomes et anti-péroxydase) ainsi que les anti-récepteurs de la TSH (Radi, 2016).

3.3.1. Anticorps antithyroperoxydase ATPO

Ce sont généralement des immunoglobulines de type G (IgG) dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont retrouvés dans les maladies d'Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du postpartum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc.) (Duron et Dubosclard, 2003; Perlemuter et Thomas, 2003).

3.3.2. Anticorps anti récepteur de l'hormone thyroïdostimulante

Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces anticorps réagissent comme des anticorps stimulants et constituent un marqueur de diagnostic et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils développent une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande. La présence de ces anticorps à l'arrêt d'un traitement par antithyroïdiens, peut être prédictive de récurrence (Léger, 1999 ; Sadoul, 2005).

4. Les facteurs de risque des pathologies thyroïdiennes

4.1. Age et poids corporel

Il se trouve que la prévalence des pathologies thyroïdiennes s'accroît chez la personne âgée qu'il s'agisse d'une hypothyroïdie et hyperthyroïdie ou bien des modifications de l'anatomie de la glande (goitre, nodules, cancer) (Retornaz et *al.*, 2013). D'autres études pareillement s'intéressent à la relation entre l'âge et la thyroïde, qui ont montré que plus les personnes vieillissent plus la synthèse des HT sera altérée (Dayana, 2011).

La prévalence des nodules a été estimée à 90 % chez les femmes de plus de 70 ans et à 60 % chez les hommes âgés de plus de 80 ans (Denham et Wills, 1980). Dans une étude, la prévalence des nodules est de 76 % dont 40 % d'un diamètre supérieur à 5 mm dans la tranche âgée de plus de 60 ans, significativement plus élevée qu'avant l'âge de 40 ans où elle est évaluée à 42 % dont 12 % d'un diamètre supérieur à 5 mm (Guth et *al.*, 2009).

Dans des observations microscopiques, le vieillissement est associé généralement à une dilatation des follicules avec la formation des kystes colloïdes et à un accroissement du nombre de microfollicules dont les capacités fonctionnelles sont variables (Blumenthal et Perlstein, 1987 a). Encore plus, l'infiltration lymphocytaire en foyers ou diffuse et la fibrose accroissent avec l'âge (Blumenthal et Perlstein, 1987b). Ces modifications sont à l'origine d'une divergence anatomique et fonctionnelle de la glande thyroïdienne et peuvent expliquer l'augmentation des cas de dysthyroïdie chez les sujets âgés : l'hypothyroïdie avec l'infiltration lymphocytaire et l'hyperthyroïdie avec l'autonomisation de nodules au sein d'un goitre multi nodulaire (Retornaz et *al.*, 2013).

La taille, le poids (mesuré en surface corporelle ou bien en Indice de Masse Corporelle « IMC » : calculer comme suit : poids en kilogrammes dérivé par la taille en mètre carré: $IMC = Poids /$

Taille²) ont été considéré comme des facteurs de risque (Dal Maso et *al.*, 2000; Brindel et *al.*, 2009 Engeland et *al.*, 2006; Cléro et *al.*, 2010; Peterson, 2012).

La relation entre le poids et la thyroïde reste encore indéfini et une question à poser est ce que le poids affecte le fonctionnement de la glande thyroïdienne ou bien la glande thyroïdienne affecte la masse corporelle de l'individu ? Une étude a montré une prévalence de 19,5% d'hypothyroïdie chez des sujets obèses (Michalaki, 2006). Différents études menées sur des enfants, adolescents et adultes ont démontré une augmentation significative du taux de TSH chez les sujets obèses par rapport aux sujets au poids normal (Kiortis et *al.*, 1999; Stichel et *al.*, 2000; Tagliaferri et *al.*, 2001; Reinehr et Andler, 2002 ; Knudsen et *al.*, 2005; Moulin de Moraes et *al.*, 2005; Nyren et *al.*, 2006; Reinehr et *al.*, 2006; Bastemir et *al.*, 2007a), aussi, une augmentation modérée de taux de TSH est associé avec une augmentation modérée de T₃ libre, aussi une augmentation du volume de la glande thyroïde chez les individus obèses (Reinehr, 2010). Selon les différents auteurs, une association positive entre l'obésité et le risque du CT a été observée chez les femmes dans plusieurs études cas-témoins (Dal Maso et *al.*, 2000; Guignard et *al.*, 2007; Brindel et *al.*, 2009) et prospectives (Tulinius et *al.*, 1997; Clavel-Chapelon et *al.*, 2010), cependant d'autres études ne constatent pas une relation significative (Rapp et *al.*, 2005; Suzuki et *al.*, 2008; Leitzmann et *al.*, 2010).

4.2. Thyroïde et facteurs hormonaux et reproductifs

Comme le CT et la majorité des affections thyroïdiennes bénignes sont significativement plus fréquente chez les femmes, un effort important a porté sur l'examen de l'influence des facteurs hormonaux et de la reproduction dans l'étiologie des maladies de la glande thyroïde (Yijuan et *al.*, 2015). En 2003, une étude a montré que l'œstrogène est associé à un risque minime d'un dysfonctionnement thyroïdien (Strieder et *al.*, 2003). Dans l'étude **SU.VI.MAX**, le volume de la glande thyroïdienne était plus déficitaire chez les femmes qui prennent des contraceptions orales oestroprogestatifs que chez celles qui n'en prennent pas (Barrere et *al.*, 2000). La cohorte **DanThyr** (the Danish investigation on iodine intake and thyroid disease) a rapporté le même résultat (Knudsen et *al.*, 2002), ainsi qu'une tendance, non significative, de réduction du risque de nodules chez les femmes sous contraception hormonale par rapport à celles qui n'en ont pas. La TSH était plus élevée chez les femmes prenant des contraceptifs oraux oestroprogestatifs ainsi que chez celles qui suivent un traitement hormonal substitutif (Derumeaux et *al.*, 2003) ; la même observation est

marqué dans une autre cohorte **SWAN** (Study of Women's Health Across the Nation) (Sowers et *al.*, 2003). Cependant, une autre étude a trouvé une prévalence élevée des pathologies thyroïdiennes chez les femmes en statut pré ménopausique (Bunevicius et *al.*, 2008).

Le CT est une forme relativement rare de cancer qui se produit 3 fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes, et l'incidence diminue chez les femmes ménopausées (Yijuan et *al.*, 2015). Le taux comparatifs d'incidence du CT est de 1,5 pour 100 000 personnes par année chez les hommes et 4,7 pour les femmes, représentant environ 1 % de tous les nouveaux cas de cancer (Sherman, 2003; IARC, 2010). D'autres travaux ont rapporté que l'incidence du CT chez les femmes atteint son maximum au cours de leurs années de conception (Mack et *al.*, 1999; Iribarren et *al.*, 2001; Truong, 2005), et le ratio femme/homme atteint 5 à 1 chez les adolescents et les jeunes adultes (Bleyer et *al.*, 2006). Les causes de l'augmentation du taux d'incidence du CT chez les femmes par rapport aux hommes ne sont toujours pas claires. Le rôle des facteurs hormonaux et reproductifs féminins pour le développement des CT a été démontré *in vitro*, mais n'a pas été clairement établi dans des travaux épidémiologiques (Dal Maso et *al.*, 2009; Peterson et *al.*, 2012).

En 2012, le CT est considéré l'un des rares cancers non spécifiques au sexe avec un pourcentage de 77% des cas survenant chez les femmes. Il y avait 230 000 nouveaux cas chez les femmes représentant le 8^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes, comparativement à 68 000 cas chez les hommes, représentant le 18^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes (Stewart et Wild, 2014). Peu d'études ont été réalisées sur la relation entre le risque des pathologies de la thyroïde et le fait d'avoir allaité, certaines d'entre elles ont montré que allaitement pourrait être un facteur dans l'augmentation du risque du CT et que le cancer papillaire est deux fois plus élevé chez les femmes ayant allaité durant les cinq ans précédant le diagnostic que chez les femmes n'ayant jamais allaité (Rossing et *al.*, 2000 ; Leenhardt et *al.*, 2005).

4.3. Lieu de résidence, Iode et habitudes alimentaires

En général, chez les vertébrés, l'iode est considéré un composé essentiel dans la synthèse des HT (Hazard et Perlemuter, 2000; Gallois, 2008; Dallaire, 2009; Yuqian et *al.*, 2014; Dallot, 2015). Chez l'être humain, les besoins en iode sont de 60 à 100 µg/j pour les enfants jusqu'à 10 ans, 100 à 150 µg/j pour les adolescents et les adultes et de 200 µg/j pour les femmes enceintes et allaitantes selon les normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004). Plusieurs études ont prouvé

que la déficience ou bien l'excès en iode peut engendrer une augmentation dans la prévalence des troubles thyroïdiennes; pour cela, depuis 1996, un programme obligatoire a été introduit dans tous les pays du monde afin d'éliminer le problème de déficience d'iode. (Xin et *al.*, 2014). Malgré cela, la déficience en iode est toujours présente à des degrés divers (Zimmermann, 2012). Des zones naturellement riches en iode peuvent contribuer à un excès en iode; par exemple dans quelques provinces en chine, en Somalie et en Europe l'eau potable avec des niveaux élevés en iode a été identifié comme un contribuant principale (Sui et *al.*, 2011; Kassim et *al.*, 2014; Henjum et *al.*, 2010 ; Andersen et *al.*, 2009).). Dans les pays d'Asie comme le Japon, la Corée, l'algue est considéré un aliment très populaire, notamment dans les régions côtières; sachant que ces algues comestibles sont riches en iode (Teas et *al.*, 2004; Zava et Zava, 2011) et qu'elles sont identifiées comme un facteur de risque unique pour l'excès en iode dans ces régions

Tableau.5. Critères de l'OMS définissant l'adéquation des apports alimentaires en iode à partir de la médiane des concentrations en iode urinaire (Estaquio et *al.*, 2009).

Médiane des concentrations en iode urinaire (µg/l)	Indicateur d'adéquation de l'apport alimentaire
<20	Apports insuffisants : déficience sévère
20-49	Apports insuffisants : déficience modérée
50-99	Apports insuffisants : déficience légère
100-199	Apports couvrant les besoins
200-299	Apports supérieurs aux besoins
>300	Apports en excès

Dans les régions où l'apport en iode est **<50 mg**, le goitre est généralement endémique, et lorsque l'apport quotidien devient **<25 mg**, on peut observer une hypothyroïdie congénitale. Une prévalence de 80% du goitre est aussi observée dans des régions présentant une importante carence en iode. Les populations à risque en particulier, ont tendance à être dans des zones isolées ou bien dans les régions montagneuses de l'Asie, l'Amérique latine et d'Afrique Centrale (Vanderpump, 2011).

Certains aliments et végétaux crucifères comme les choux fleurs, radis, rutabagas sont considérés comme éventuellement goitrigènes, leur consommation entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de SCN ((Bjoro et *al.*, 2000; Estaquio et *al.*, 2009) et les patients présentant une pathologie thyroïdienne sont conseillés de réduire leur consommation. Ces aliments sont riches en précurseur de l'anion thiocyanate « SCN ». Leur consommation exerce une élévation des concentrations plasmatiques de SCN (Estaquio et *al.*, 2009) et par suite bloque l'absorption, l'utilisation de l'iode (Kiranmayi et *al.*, 2005) et son transport ainsi que l'assimilation des iodures en thyroglobuline, provoquant ainsi une augmentation de la sécrétion de TSH et la prolifération cellulaire, encore dans des expérimentations animales, il a été montré que ces substances mènent à l'apparition des carcinomes thyroïdiens (Truong et *al.*, 2010).

Le poisson et surtout les poissons et les fruits de mer des eaux salées sont les majeures sources en iode dans l'alimentation des individus, et il a été rapporté que certaines régions côtières avec une alimentation riche en poisson et autres fruits de mer peut entraîner un effet antagoniste sur la glande thyroïde (Fransceshi et *al.*, 1990 ; Teas et *al.*, 2004).

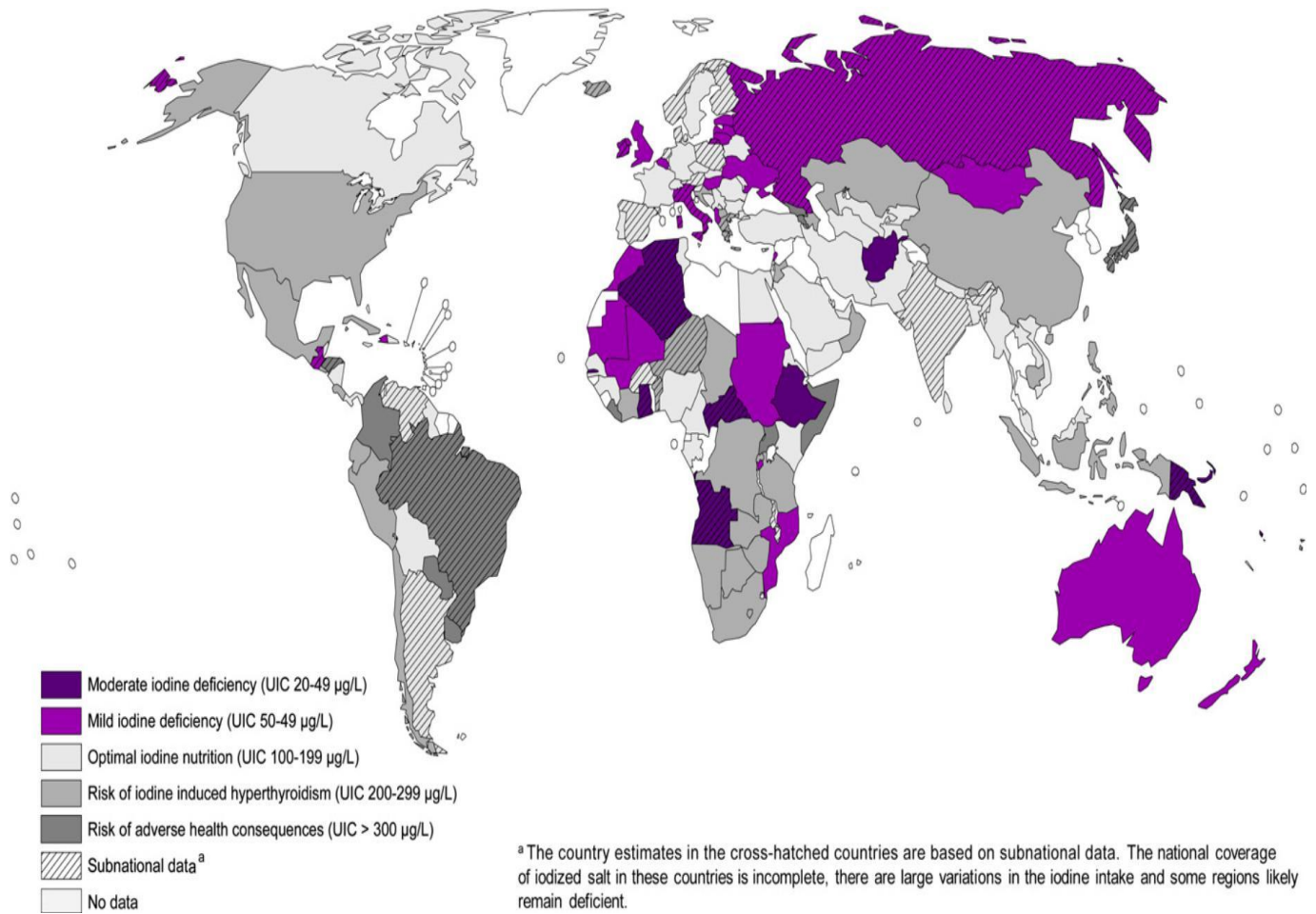


Figure.12. La classification des pays par l'apport alimentaire en iode basée sur la médiane de la concentration en iode urinaire (UIC) (Andersson et *al.*, 2012).

Apport en iode est inadéquat dans 32 pays, adéquat dans 71, plus adéquat dans 36, et excessif dans 11. De 32 pays présentant une carence en iode, 9 sont classés dans le groupe déficiences modérées, 23 déficiences légères et zéro déficience sévère.

4.4. Les antécédents familiaux

Différents études ont noté une association entre les pathologies thyroïdiennes et le fait d'avoir un antécédent familial, certaines études ont trouvé que les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) ont plus de membres familiaux que d'autres cancers non héréditaires, avec des estimations relatives de 3-4 (ou plus) pour les apparentés du 1^{er} degré des personnes avec CDT (Brindel et *al.*, 2010 ; Xu et *al.*, 2012). 40-50% des sujets présentaient une pathologie de la thyroïde indiquaient qu'ils ont au moins un membre dans la famille (Brix et *al.*, 1998). Il a été aussi montré que des patients

jeunes présentant une hyperthyroïdie et des goitres ont plus ou moins des antécédents familiaux de la maladie thyroïdienne (Allahabadia et *al.*, 2000 ; Manji et *al.*, 2006). En plus dans l'étude Manji et *al.*, (2006), approximativement la moitié de leur cohorte rapporte un parent avec un dysfonctionnement thyroïdien : hyperthyroïdisme ou hypothyroïdisme.

Le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie des pathologies de la thyroïde semble particulièrement important. Les anomalies génétiques mises en évidence dans les cancers sont les réarrangements chromosomiques PPAR γ -PAX8 et RET/PTC, et des mutations ponctuelles des gènes RAS et BRAF, qui provoquent une activation permanente de la voie MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). Ces mutations représentent 70 à 80% des mutations oncogéniques des cas de cancers, ce qui met en évidence l'importance de la voie MAPK dans le développement de ces tumeurs (Nikiforou et *al.*, 2011; Xing, 2013; Cailloux, 2014).

4.5. Thyroïde et maladies chroniques

Le diabète et les désordres thyroïdiens sont les pathologies endocriniennes les plus observés chez l'homme adulte; les études récentes suggèrent que ces deux pathologies endocriniennes s'influencent mutuellement (Duntas et *al.*, 2011) . Perros et *al.*, (1995) a démontré une prévalence de 13.4% des pathologies thyroïdiennes chez les diabétiques. Une pathologie thyroïdienne non reconnu peut empirer le contrôle métabolique et la gestion du diabète (Elebrashy et *al.*, 2016).

Une étude libyenne sur 218 patients rapportait que la prévalence des pathologies thyroïdiennes chez les diabétiques était plus élevée par rapport à la population générale (Ghawil et *al.*, 2011). Des patients avec une pathologie thyroïdienne sont susceptibles d'avoir une pathologie diabétique (Radaideh et *al.*, 2004, Al-Geffari et *al.*, 2013). Ce lien fort entre le diabète et les maladies thyroïdiennes a encouragé l'association américaine du diabète (ADA) de proposer aux patients diabétiques de faire un examen périodique afin de s'assurer de l'état de la glande (ADA, 2013). Aussi, les patients présentant une anomalie thyroïdienne devraient être examinés pour la possibilité de métabolisme anormal de glucose, puisque la cause excessive d'hormones thyroïdiennes peut augmenter la production de glucose dans le foie, absorption rapide de glucose par l'intestin, et augmenter la résistance à l'insuline (Johnson, 2006)

4.6. Secteur d'activité professionnelle et exposition environnementale

L'environnement est par définition même « ce qui entoure », « ce qui constitue un voisinage ». C'est un ensemble des éléments naturels ou artificiels qui conditionnent et peuvent modifier la vie d'un être vivant ou d'une espèce (Wailly, 2002). Il n'est donc que des multiples facteurs de nature chimique ou physique et d'origine endogène ou exogène qui interagissent avec les cellules qui peuvent, elles-mêmes, être un environnement les unes pour les autres (Stewart et Wild, 2014). L'environnement rassemble de nombreux secteurs (industrie, agriculture, collectivités locales, santé publique...etc.). Selon des études, 30% des facteurs de risque altérant le fonctionnement thyroïdien sont des facteurs environnementaux ((Brucker-Davis, 1998; Zoeller et *al.*, 2002; Prummel et *al.*, 2004, Brent et *al.*, 2007; Pearce et Braverman, 2009). Une exposition environnementale indique généralement des expositions physiques, chimiques et biologiques auxquelles un individu peut être exposé sur son lieu de vie ou bien sur son lieu de travail.

Le milieu professionnel constitue un terrain d'étude privilégié des différentes pathologies, les expositions y sont généralement plus fortes que dans l'environnement général. En Suède, Une augmentation du risque de CT a été rencontrée chez les femmes travaillant dans l'industrie de la chaussure et qui sont exposées aux solvants, En chine, une augmentation du risque de CT été trouvé chez les femmes travaillant dans les industries de textiles et qui sont exposées pendant au moins de 10 ans au benzène et au formaldéhyde (Wong, Ray et *al.*, 2006). Aux Etat Unis d'Amérique, une augmentation de l'incidence de CT est trouvée chez les agriculteurs et leurs épouses par rapport à la population générale, en particulier en cas d'exposition à l'Alachlor qui est un herbicide (Lee, Hoppin et *al.*, 2004).

Les agents environnementaux altèrent le fonctionnement normal de la glande thyroïdienne sur différents sites, y compris la synthèse, l'action, le métabolisme et l'excrétion des HT (Brucker-Davis, 1998; Zoeller et *al.*, 2002; Prummel et *al.*, 2004, Brent et *al.*, 2007; Pearce et Braverman, 2009). À une dose significative, la majorité de ces agents qui interviennent dans le bon fonctionnement de la glande thyroïdienne peut être repérée par une augmentation du taux de TSH ou bien une diminution de T₄ ou T₃ (Brent, 2010).

4.6.1. Exposition radio induites

4.6.1.1. Définition des radiations ionisantes

Les rayonnements ionisants trouvent leur origine dans un phénomène physique naturel : la radioactivité. Ils sont capables de produire des ions au contact de la matière. Elles comprennent les rayons X provenant de sources artificielles et les radiations alpha, bêta et gamma provenant de matériaux radioactifs (Boufraqueh, 2011).

La relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et les pathologies thyroïdiennes biologiques (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) et morphologiques (goitre, nodule), aussi le rapport entre cette exposition et l'augmentation du risque du CT a été amplement étudié par différents chercheurs (Miller et Agrawal, 2009, Jereczek-Fossa, 2004; Ron, 2003). Il est le seul facteur établi et confirmé du CT selon des études réalisées après les retombées des bombes atomiques, les accidents nucléaires, et la radiothérapie des pathologies bénignes et d'autres cancers (Schneider et *al.*, 1993; Ron et *al.*, 1995, Schottenfeld et Fraumeni, 2006, Fauconnier, 2006; Boufraqueh, 2011). De nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance était associée à une augmentation de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes (Shore, 1992). L'étude des patients ayant reçu des doses importantes de rayonnements ionisants lors du traitement de la maladie d'Hodgkin pendant l'enfance rapporte des risques significatifs de cancers de la thyroïde (De Vathaire et *al.*, 1999).

Les effets des rayonnements ionisants et leurs conséquences biologiques résultent principalement des dommages causés sur la cible critique qui est la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique). En effet les atomes de la molécule d'ADN peuvent directement être excités par le rayonnement, ce qui peut être à l'origine de l'initiation d'un effet biologique. Ce processus est appelé effet direct des radiations. Les radiations ionisantes peuvent interagir avec d'autres molécules de la cellule particulièrement la molécule H₂O, qui représente 80% des constituants cellulaires. La radiolyse de l'eau engendre la production de radicaux libres, qui peuvent endommager la molécule de l'ADN : ce processus est appelé effet indirect de l'irradiation (Boufraqueh, 2011) (Figure 13).

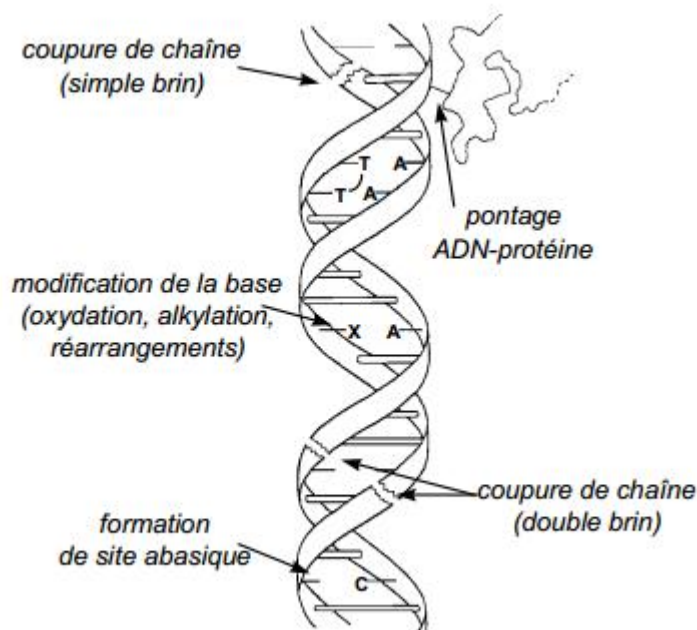


Figure.13. Lésions radio-induites de l'ADN (Pouget, 2000).

4.6.1.2. Accident de Tchernobyl

L'accident de Tchernobyl a eu lieu le 26 avril 1986 dans le nord de l'Ukraine (Fauconnier, 2006; Boufraqueh, 2011). L'explosion d'un réacteur de la centrale nucléaire a entraîné la dissémination dans l'atmosphère de fines poussières et gaz radioactifs qui ont atteint le sud-est de la France le 30 avril 1986. 12 exabecquerels ($12 \cdot 10^{18}$) de particules radioactives ont été émises dans l'atmosphère soit 7000 fois plus que lors de l'explosion d'Hiroshima. Le nuage radioactif était constitué principalement de 46% d'iode 131, 36% de tellure 132/iode 132, 7% de baryum 140, 4% de césium 137 et 2% de césium 134 (Brissaud et Lestournelle, 2000); mais aussi de strontium, de ruthénium, de rhodium, de cérium, de zirconium, de tritium (CEA-IPSN, 1986).

Pendant les 10 jours qui ont suivi, des quantités considérables de radionucléides ont été rejetées dans l'atmosphère. La contamination a été plus importante à l'est qu'à l'ouest de la France en raison d'un anticyclone situé sur l'Atlantique qui a bloqué la progression du nuage. Le sud de la France et la Corse se sont trouvés durablement exposés. Dans le rapport réalisé en 2001 par l'Institut de Veille Sanitaire (INVS) sur les conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl (Verger et Chérié-Challine, 2000), La dose moyenne à la thyroïde pour les enfants de la zone I à l'est de la France, la plus contaminée, a été estimée (Verger et Chérié-Challine, 2000). Une des hypothèses

retenues pour le calcul est une contamination au sol en iode 131 maximale de 60 000 Bq par m². La dose à la thyroïde et le nombre de cancers en excès ont été sous-estimés. En effet, la contamination maximale a été 4 fois plus importante que celle prise en compte.

Après cet accident, plusieurs études et recherches ont été menées en Europe et dans le monde afin d'en évaluer les conséquences sanitaires et, notamment, de déterminer si les rejets radioactifs ont provoqué certaines pathologies telles que le CT, les affections thyroïdiennes bénignes, des leucémies, des tumeurs cancéreuses solides et des malformations congénitales).

Des hypothèses ont été suggérées que l'augmentation des CT pourrait être d'une partie due à l'exposition de la population aux rayonnements ionisants des retombées radioactives, aussi les diagnostics et traitements des affections bénignes et malignes (Zhu et *al.*, 2009; Ward et *al.*, 2010). Plus particulièrement, l'exposition aux rayonnements durant l'enfance entraîne des changements dans la fonction endocrinienne de la thyroïde et augmente le risque des nodules thyroïdiens bénins et malins (Schneider et *al.*, 1993; Ron et *al.*, 1995, Dal Maso et *al.*, 2009), et ceci parce que la glande thyroïde de l'enfant est considérée comme l'organe le plus sensible aux radiations (Boice, 2006; Ward et *al.*, 2010 ; Leux, 2012). Les effets des rayonnements sur la glande thyroïde ont été observés pour la première fois dans les années 1920, chez des patients sous radiothérapie thyrotoxique (Cannon, 1994). Les 1^{iers} rapports d'un hypothyroïdisme marqué après une radiothérapie du crâne et le cou ont été publiés dans les années 1960 (Felix, 1961; Markson et Flatman, 1965; Einhorn et Wilkholm, 1967) ; dans la même période, les expositions aux radiations ionisantes d'origine médicale à visée thérapeutique ont été signalées, un facteur de la forte augmentation d'incidence du CT a suivi entre les années 1950 et 1980. Encore, une considérable augmentation de l'incidence du CT c'est observée au Japon chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki, 25 ans après l'explosion en 1945 (Leux, 2012).

A l'échelle mondiale, il se trouve qu'il y a une augmentation de l'exposition des populations aux radiations médicales attribuées en grande partie à l'utilisation croissante de scanner qui est aussi connue sous le nom de tomodensitométrie (TDM) ou bien scannographie (United Nations, 2008). De même, les rayons X médicaux et dentaires constituent le type le plus commun des expositions médicales (United Nations, 2008). Aux Etats Unis, le nombre annuel des scanners (TDM) a considérablement augmenté passant de 3 millions examens en 1980 à 62 million en 2006 (NCRM,

2009). Une augmentation similaire est observée dans d'autres pays développés (United Nations, 2008). En grande Bretagne, le nombre a passé de 1.7 million en 1995-1996 à 3.8 million en 2006-2007 (DHSC, 2010). En général, les examens médicaux aux rayons-X du cou et de la tête, surtout les rayons-X des examens dentaires sont une source d'exposition importante pour la glande thyroïde, et ceci pour son emplacement anatomique et sa sensibilité aux radiations (Roth, 2006; Memon *et al.*, 2009, Williams, 2009; Schlumberger *et al.*, 2011).

Les mécanismes des radiations ionisantes déclenchant le développement d'un cancer de la glande thyroïdienne sont assez nombreux et ne sont pas totalement connus, les mécanismes les plus étudiés sont ceux qui provoquent des altérations à l'ADN et entraînent un déséquilibre génétique favorisant l'accumulation des lésions indispensables à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse (Williams, 2009). Les cellules thyroïdiennes se multiplient pendant la croissance, mais lorsque la croissance est terminée les mitoses sont rares. L'accumulation des lésions génétiques survenant lors des divisions cellulaires, peut se produire pendant l'enfance mais sera beaucoup moins importante à l'âge adulte car les mitoses sont très rares, ce qui peut expliquer les différences de radiosensibilité avec l'âge (Williams, 2009; Schlumberger *et al.*, 2011).

4.6.2. Perturbateurs endocriniens

Le concept de perturbation endocrinienne est récent. Le terme « endocrine disruption » est apparu pour la première fois en 1991, lors du colloque réuni à l'initiative de Theo Colborn, le Wingspread Consensus Statement (vingt et un scientifiques de quinze disciplines différentes : toxicologie, endocrinologie, biologie, immunologie, etc) (Colborn, 1991). Les PE font l'objet d'attentions particulières et sont un sujet à de nombreuses polémiques et interrogations. C'est pourquoi, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus absolu concernant leurs définitions (CCP, 2003 ; ORS, 2013 ; ANSES, 2017). Cependant les PE sont des substances ayant un effet perturbateur sur le système endocrinien et peuvent avoir deux origines : hormonale ou anthropique (CCP, 2003).

A. Les hormones naturelles

Les hormones naturelles sont présentes dans l'organisme humain et animal, telles que les œstrogènes, la progestérone, et la testostérone. Parmi le règne végétal, notamment dans le soja et les germes de luzerne, on retrouve les phyto-œstrogènes qui imitent l'effet des œstrogènes endogènes, le plus souvent, en se liant aux récepteurs oestrogéniques (CISMEF, 2018)

B. Les hormones de synthèse

Les hormones de synthèse, dont la structure chimique est identique ou voisine des hormones naturelles, sont utilisées en thérapeutique pour pallier une carence hormonale en modulant le système endocrinien. Elles comprennent les contraceptifs oraux tels que les œstrogènes de synthèse, les progestatifs, et des stéroïdes utilisés dans les traitements hormonaux de substitution lors de la ménopause (Larousse, 2018 ; Monteiro, 2015).

C. Les composés anthropiques

Certains PE sont des substances chimiques anthropiques et représentent une grande variété de produits. Ils sont utilisés dans l'industrie (produits d'entretien), dans l'agriculture (pesticides), dans les biens de consommation (additifs dans les plastiques), dans les médicaments (conservateurs) et dans les produits cosmétiques (ingrédients) (Duval et Simonot, 2010; Monteiro, 2015).

Récemment, les études épidémiologistes ont mis en avant des phénomènes qui pourraient être liés à des substances ayant des propriétés endocriniennes comme l'augmentation des malformations de l'appareil uro-génital masculin à la naissance l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule ou encore la baisse de la qualité du sperme (CCP, 2003; Multigner et Kadhel, 2008). Cependant, les mécanismes d'interaction avec le système endocrinien sont complexes et encore insuffisamment décrits ce qui pose problème pour affirmer ou infirmer leurs relations directes avec l'augmentation et/ou l'apparition de certains troubles et pathologies (Monteiro, 2015).

Il existe des PE (tableau 6) dans l'environnement qui peuvent pousser à l'activation des processus néoplasiques au niveau de la thyroïde par le biais d'une altération du fonctionnement de la glande thyroïdienne. Ces altérations peuvent s'exercer sur différent sites: soit au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en interférant avec la production ou bien la libération de la thyroïdostimuline (TSH); au niveau de la thyroïde en déséquilibrant la synthèse ou la libération des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4); ou encore à un niveau périphérique en perturbant le transport, l'action et/ou le catabolisme des hormones thyroïdiennes (tableau 8) (Leux, 2012).

Tableau.6. Potentiels des PE présents dans des produits chimiques ou industriels (Inserm -Afsset, 2008)

Molécules identifiées	Usage	Sources potentielles
Butyl-hydroxyanisole	Conservateur : additif alimentaire et cosmétique	Alimentation, produits cosmétiques
Phtalates	Plastifiants (notamment du PVC)	Emballages plastiques, cosmétiques
Benzophenone	Produits pharmaceutiques, crèmes solaires, parfums	Cosmétiques
Bisphenol A	Fabrication de plastiques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques
Benzo(a)pyrene	Peu d'usages mais produit par l'activité humaine	Combustion incomplète, raffinage du pétrole, goudron, kérosène, fumée de cigarette, aliments (graisses, margarines...)
Perfluorooctane sulfonates	Hydrofuges de moquettes et tissus, emballages alimentaires	Contamination environnementale : air, eau, sol
Alkylphenols	Base de production de détergents, élastomères, additifs de carburants	Détergents, cosmétiques, produits de nettoyage
Resorcinol	Réactif des réactions de condensation	Adhésifs, colorants, cosmétiques, antiseptiques
Styrènes	Fabrication de plastiques	Plastiques, emballages
Dioxines et furanes	Produits indésirables des procédés de fabrication	Contamination de la chaîne alimentaire
Octachlorostyrène	Raffinage de l'aluminium, recyclage du PVC	Contamination environnementale
PolyChloroBiphényles (PCBs)	Isolant électrique, conducteur thermique	Transformateurs électriques
PolyBromoDiphénylEthers (PBDEs)	Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques
Pentachlorophenol	Agent de conservation du bois et insecticide	Bois traité, eau et aliments contaminés
TetraBromoBisPhenolA (TBBPA)	Retardateur de flamme	Plastiques, résine

Tableau.7. les différents classes de PT (liste non exhaustive) (Brucker-Davis *et al.*, 2016).

SUBSTANCES NATURELLES	Alimentaires : thiocyanate, glucosides
GOITRIGENES	Cyanogéniques, disulfides, isoflavones
	Tabac (thiocyanate)
SYNTHETIQUES	
Médicamenteuses	Intentionnels : antithyroïdiens de synthèse, Perchlorate, lithium, iode 131
	Iodés ou interfèrent avec l'iode : amiodarone, produits radiologique, perchlorate, lithium
	Autre : dihydantoin
Environnementales	Pesticides
	Industriels : polluants organiques persistants, Métaux lourds, plastiques
	Cosmétiques
	Perchlorate (fusées, explosifs)
	Pollution nucléaire (centrale nucléaire, bombe atomique)

Certains composés (tableau 7) comme hydrocarbures aromatiques polyhalogénés (dioxines, polychlorobiphényles (PCBs), pesticides organochlorés) ont une structure semblable à celles des HT, ainsi ces composés ont une forte affinité et se lient aux protéines de transport et aux récepteurs des HT. D'autres composés comme le perchlorate, le thiocyanate et les nitrates ont une action inhibitrice de la synthèse des HT en opérant comme des inhibiteurs compétitifs des ions iodure (I⁻) à l'entrée dans les cellules folliculaires (Lamm *et al.*, 1999; Braverman *et al.*, 2005; Brauer *et al.*, 2006). Le perchlorate, les thiocyanates et les nitrates semblent avoir un effet goitrigène chez l'homme, mais paraît être favorisé par une carence en iode dans l'environnement (Below *et al.*, 2008).

Une étude transversale réalisée à partir de données de l'*Agricultural Health Study*, Goldner a mis en évidence une association entre l'apparition d'une hypothyroïdie chez 16 500 épouses d'agriculteurs avec l'exposition aux pesticides OC (Organochlorine compound) et les fongicides (Goldner *et al.*, 2010).

Au sein d'une population rurale, la concentration sérique des pesticides OC (DDT, HCB, aldrine) étaient inversement associées avec celle de la T₄ (Srivastava *et al.*, 1995). Cependant, chez les danois travaillant dans des serres, les pesticides semblent avoir une faible influence, avec une réduction de 10-16 % de la T₄ libre (Toft *et al.*, 2006).

Tableau.8. Points d'impact possible des PT (Brucker-Davis *et al.*, 2016).

Niveau d'action	Produits
Synthèse des HT	
Inhibition du captage d'iode (NIS)	Perchlorate, phtalates Thiocyanate, bromate, Nitrate
Inhibition de l'enzyme TPO	BPA, nonylphénol, amitrole Éthylèthiourée, Isoflavones,
Inhibition du récepteur à la TSH	DDT, PCB
Transport plasmatique	
TTR (TBG)	PCB, dioxine, PBB, BPA, HCB Phtalates, Pentachlorophénol
Métabolisme des HT	
Induction enzymatique hépatique (UGDP/sulfatase)	PCB, dioxine, perfluorés, BPA, PBB Acétochlore
Désiodases tissulaires	PCB, méhoxyclo, plomb, cadmium Perfluorés, dioxine, styrènes, filtres UV
Transport cellulaire	Chlordane, phtalates
Liaison aux récepteurs aux HT	OH-PCB, PBB, BPA, HCB, phénols
Tumorigenèse thyroïdienne	Pesticides (acétochlor) Radiations ionisantes
Processus auto-immun	PBDE, méthylcholantrène, furanes, PCB
« Set-point » hypothalamo- hypophyso- thyroïdien	TétabromoBPA, tributyltin, plomb

Les PE synthétiques environnementaux sont au milieu du problème. Il s'agit de produits de l'industrie phyto-agro-alimentaire ou des produits industriels, déversés en grande quantité dans l'environnement depuis la deuxième partie du XX^{ème} siècle, à l'origine d'une modification récente

de notre environnement sans précédent dans l'histoire de notre planète. La liste de ces produits est étendue et s'enrichit chaque année. Tous les domaines sont affectés : industrie alimentaire, pesticides, produits industriels, peintures, solvants, cosmétiques, plastiques (les phtalates, le bisphénol A), les métaux lourds, retardateurs de flamme, dioxines (provenant des incinérateurs)...etc. (Brucker-Davis *et al.*, 2016).

4.6.2.1. Produits cosmétiques

4.6.2.1.1. Définition

Un produit cosmétique est une « substance ou un mélange destinée à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou d'en corriger les odeurs » (Riou, 2016; Larousse, 2018).

On peut classer les produits cosmétiques en trois classes distinctes (Riou, 2016; MASSDF, 2017):

- Ceux à rincer comme les shampoings, les gels douche ou encore les produits pour le rasage, etc.
- Ceux qui restent sur la peau comme les déodorants ou anti-transpirants, les crèmes, gels ou huile pour la peau ou encore les produits antirides ou solaires, etc.
- Et le maquillage comme les fonds de teint, les poudres, les rouges à lèvres, les mascaras, etc.

4.6.2.1.2. Les PT retrouvés dans les produits cosmétiques

Les parabens sont des conservateurs essentiellement utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques dans les produits cosmétiques (Corre *et al.*, 2009). Ils ont d'abord été utilisés en tant que conservateurs dans les produits pharmaceutiques dans le milieu des années 1920 et ont été utilisés dans les denrées alimentaires et les cosmétiques peu de temps après. En 1981, la FDA (Food and Drug Administration) a signalé l'utilisation du methylparaben, de l'ethylparaben, du propylparaben et du butylparaben, dans plus de 13 200 formulations (Routledge *et al.*, 1998).

Bien que ces noms soient les plus régulièrement utilisés, de nombreux synonymes les désignent. On les appelle aussi para-hydroxybenzoates ou 4-hydroxybenzoates (ex : parahydroxybenzoate de méthyle, 4-hydroxybenzoate de méthyle). Enfin, en alimentation, on les désigne par des codes allant d'E214 à E219 (Corre *et al.*, 2009).

En 2006, selon l'ANSM, les parabènes étaient présents dans plus de 80% des produits cosmétiques. En effet, leur large spectre d'activité sur les bactéries et sur les moisissures, leur efficacité à de faibles concentrations, leur bonne stabilité vis-à-vis du pH et de la température, leur absence d'interactions avec les autres substances du mélange, leur faible apparente toxicité, leur acceptation internationale au vu de la législation, leur biodégradabilité leur effet synergique lorsqu'ils sont utilisés en mélange ainsi que leur faible coût en font les conservateurs les plus employés (Routledge et *al.*, 1998; CE, 2016 ; Riou, 2016).

Le propylparabène ainsi que le butylparabène sont inscrits sur la liste de Substitution Immédiate Nécessaire (SIN) et classés PE par la Commission Européenne. Ils ont des propriétés œstrogéniques et anti-androgéniques et ils affecteraient donc les fonctions et organes sexuels. Le butylparabène aurait en plus une action sur les HT (Chemsec, 2016; Riou, 2016).

Les phtalates sont des composés utilisés en tant qu'additifs dans les matières plastiques et d'autres matériaux afin de leur apporter souplesse et flexibilité. Les phthalates à bas poids moléculaire, et notamment le diéthylphthalate (DEP), sont utilisés comme agents fixateurs dans les produits cosmétiques (parfums, lotions, laques, vernis et dans les produits de soin) afin d'augmenter le pouvoir pénétrant du produit ou encore d'empêcher le vernis de craqueler (Barbier, 2011; Koniecki et *al.*, 2011). Les phtalates se cachent dans nos produits cosmétiques sous d'autres noms comme « parfum » (Koniecki et *al.*, 2011).

L'exposition chez l'homme est très répandue en raison de la présence des phthalates dans les produits cosmétiques et dans les produits de consommation. L'utilisation fréquente de produits de soin personnels peut conduire à de fortes expositions aux phthalates de bas poids moléculaire (Meeker et *al.*, 2009).

Les phtalates ont des demi-vies courtes, de quelques heures à plusieurs jours, et sont éliminés du corps rapidement (Ormond et *al.*, 2009).

Des rapports ont confirmé ultérieurement à savoir que le DBP, le BBP, le DNIP, le DIDP et enfin le DEHP montrent des effets délétères sur la fertilité et le développement (Lachaud Y, 2011). C'est pourquoi une réglementation a été mise en place en 2011 et sont désormais interdits dans les produits cosmétiques la plus part des phtalates (RES, 2013).

Le triclosan, il s'agit d'un composé chloré biphénolique, sa structure chimique est similaire à celle du bisphénol A et des dioxines, et il est dégradé par la chaleur ou les irradiations UV en dibenzo-p-dioxins chlorées (Zorilla et *al.*, 2009). De plus, le triclosan possède une structure chimique semblable à celle des HT. (Cullinan et *al* 2011). Le triclosan est un composé aux propriétés antibactériennes, On le retrouve entre autre dans les dentifrices, les savons, les lotions hydratantes, les crèmes à raser, les déodorants ou encore dans les cosmétiques anti-acnéiques (ANSM, 2012). Depuis quelques années ce produit préoccupe les scientifiques car il induirait des perturbations endocriniennes. En effet, il a été inscrit sur la liste SIN (Chemsec, 2016) et enregistré auprès de REACH en raison de son pouvoir perturbant sur le système endocrinien et de son caractère bioaccumulable. Il aurait des effets œstrogéniques (Foran et *al.*, 2000 ; Stocker et *al.*, 2010) et thyroïdiens (Crofton et *al.*, 2007). Il favoriserait entre autre, le développement de certains cancers, de malformations congénitales et altérerait la fertilité (Crofton et *al.*, 2007; Kumar et *al.*, 2009; Stocker et *al.*, 2010).

Le résorcinol aussi appelé résorcine ou 1,3-benzènediol est utilisé dans les produits cosmétiques et notamment dans les produits et lotions capillaires (teintures en particulier). Cependant, il affecterait la glande thyroïde. Il aurait également des effets sur le métabolisme des œstrogènes et du glucose (RES, 2011). Le résorcinol est inscrit sur la liste SIN et enregistré auprès de REACH et la Commission Européenne l'a qualifié de PE (MEDDE, 2014).

Bisphénol A ou BPA Il n'est pas directement impliqué dans la composition des produits cosmétiques mais il s'agit d'une substance chimique utilisée dans la fabrication des plastiques. Nous sommes donc susceptibles de le retrouver dans les contenants des produits cosmétiques. Le BPA est un œstrogénomimétique, c'est-à-dire une substance apte à mimer l'œstradiol, en raison de la ressemblance structurel. Cependant, plusieurs travaux suggèrent que le BPA agirait également sur les récepteurs androgéniques ou thyroïdiens (ANSES, 2015; CE, 2017).

Les effets du bisphénol A sur un organisme dépendent de sa concentration en forme active et de la durée d'exposition des cellules. Chez le rat comme chez l'homme, son métabolisme et sa clairance sont rapides (élimination en 24 heures chez l'Homme). Il peut être détecté dans le sang peu de temps (quelques minutes) après absorption, et retrouvé dans les urines et les selles (Vandenberg, 2007).

Le méthoxycinnamate d'éthylhexyle est un agent absorbant les UV-B. Il est principalement retrouvé dans les écrans solaires, les crèmes cosmétiques, les lotions, les rouges à lèvres ainsi que les huiles solaires (SCCS, 2015). Le méthoxycinnamate d'éthylhexyle aussi appelé 2-éthylhexyl 4-méthoxycinnamate, octyl methoxycinnamate, octinoxate, OMC ou encore EHMC possède une activité œstrogénique et une action sur la thyroïde, affectant par conséquent les fonctions physiologiques telles que le développement ou encore la reproduction (afssaps, 2012). La Commission Européenne l'a classé comme PE et il est inscrit sur la liste SIN ((afssaps, 2012).

4.6.2.2. Le tabac

Plusieurs études ont montré une liaison entre le tabac et les anomalies thyroïdiennes et que l'exposition à la fumée de la cigarette peut entraîner une altération de la fonction thyroïdienne (Carrillo et *al.*, 2009; Soldin et *al.*, 2009; Flouris et *al.*, 2008; Dhouha et *al.*, 2012).

La fumée du tabac ou l'exposition passive au tabac entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaire de l'anion Thio cyanate (SCN). Ce dernier est un inhibiteur concurrentiel de l'iode au niveau de la pompe à iodure de la thyroïde et constitue de ce fait un facteur "goitrigène" résistant (Estaquio et *al.*, 2009). Le tabac interagit avec l'hormonogénèse de la glande thyroïde (Ericsson et Lindgarde, 1991; Alink et *al.*, 1994; Fukuyama et *al.*, 1992; Fisher et *al.*, 1997) et l'action périphérique des HT (Muller, Zulewski et *al.*, 1995; Utiger, 1995). Plusieurs études menées sur des femmes ont montré que la fumée des cigarettes peut altérer la fonction de la glande thyroïde chez les femmes provoquant une thyroïdite auto-immune par une déficience du taux d'iode. Cependant d'autres études n'ont pas confirmé une association entre la fumée de cigarette et les maladies thyroïdiennes (Prummel M F et Wiersinga, 1993; Fukata et *al.*, 1996; Fernandez-Soto et *al.*, 1997; Brix et *al.*, 2000; Knudsen et *al.*, 2002; Vestergaard et *al.*, 2002; Adjabi et *al.*, 2017). Une étude menée par **NHANES III** a rapporté que l'exposition à la fumée de cigarette peut avoir un grand risque de provoquer une diminution du taux de concentration plasmatique de TSH (Ruth et *al.*, 2004).

4.6.3. Le stress

Parmi les facteurs environnementaux, le stress joue un important rôle dans l'altération du fonctionnement thyroïdien. L'apparition des anticorps anti-TPO est le premier signe dans la

détection des maladies thyroïdiennes auto-immunes. Par la suite, des changements des valeurs de TSH sérique commencent à apparaître (hypo- ou hyperthyroïdie infra clinique) et la maladie se termine dans de nombreux cas avec une hypo- ou hyperthyroïdie. Toutes les études réalisées dans le passé sur la relation du stress et les maladies auto-immunes, ont estimé le stress à partir d'un questionnaire effectué au moment du diagnostic. Cette approche soulève la question de la distinction entre la cause et l'effet, comme les maladies elles-mêmes peuvent générer du stress chez un patient. Si le stress joue un rôle provocateur dans les premiers stades des maladies auto-immunes, on pourrait s'attendre à une association de stress et de l'occurrence des anticorps anti-TPO, car l'apparition de ces derniers est l'un des premières étapes des maladies thyroïdiennes auto-immunes. l'étude transversale longitudinale de Strieder et *al.*, (2005) n'a trouvé aucune association entre des événements stressants, tracas quotidiens et l'humeur et la présence d'anticorps anti-TPO dans femmes euthyroïdiennes (Efthymidis et *al.*, 2012).

4.6.5. Stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS pour Reactive Oxygen Species) sont de petites molécules hautement réactives dérivées de l'oxygène. Elles incluent les radicaux libres possédant un électron célibataire sur la couche périphérique de l'atome d'oxygène, comme l'anion superoxyde (O_2^-) et l'anion hydroxyle (OH), mais aussi certains agents non radicaux libres possédant un potentiel oxydant ou pouvant être convertis en radicaux libres comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'acide hypochloreux (HOCl). Les ROS sont produites de manière physiologique lors des réactions biologiques, dans les peroxysomes par le cytochrome P450 et la mitochondrie où l'oxygène (ou dioxygène, O_2) est indispensable à la production d'énergie dans les formes de vie aérobies (animaux, bactéries, plantes). La réduction de l'oxygène en eau dans la chaîne de transport d'électron localisée dans la membrane interne des mitochondries nécessite plusieurs étapes qui donnent naissance à des intermédiaires plus ou moins réduits qui sont des ROS (Mazat et *al.*, 2010). De par leur instabilité, les ROS interagissent de manière aléatoire avec de très nombreuses molécules, comme les autres molécules inorganiques mais aussi les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques. Ces interactions peuvent altérer voire détruire les molécules cibles (Messarah et *al.*, 2006).

Le stress oxydatif, est considéré comme l'un des facteurs de risque des pathologies thyroïdiennes les plus étudiés, il est défini comme un mécanisme physiopathologique résultant d'un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants et les systèmes de défenses (antioxydants) en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires souvent irréversibles. (Messarah et *al.*, 2006; Haleng et *al.*, 2007; Siliart, 2007). C'est donc le dérèglement de cette homéostasie radicalaire qui est à l'origine du développement de ces pathologies.

Bien que les réactions oxydatives se produisent dans tous les tissus et organes, on estime qu'une grande quantité de ROS, en particulier de H_2O_2 , est produite dans la thyroïde, expliquant l'allégation que la glande thyroïde est un organe de "nature oxydative" (Małgorzata et Agnieszka, 2012). La synthèse des HT fait appel à des réactions chimiques qui comprennent la thyroperoxydase (TPO) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Dolbois, 2017). Ceux-ci intercèdent dans la liaison de l'iode sur la Tg durant l'étape d'iodation puis dans le couplage des iodothyronines pour former la T_4 et T_3 . En conséquence, les interactions entre TPO et H_2O_2 par achèvent à la formation de radicaux libres. Celles-ci entraînent des cassures des chaînes d'acides aminés et des changements des protéines structurales et fonctionnelles. Il se forme notamment des agrégats de thyroglobuline iodée, potentiellement toxique pour la cellule (Emile, 2009; Boufraqueh, 2011; Bekhti, 2017).

Les ROS sont présentes dans la cellule en concentration limitée, celle-ci étant régulée via un équilibre entre leur production et leur dégradation par les systèmes antioxydants. Il existe donc une homéostasie redox qui peut cependant être altérée, soit par une production excessive de ROS, soit par une diminution des capacités antioxydantes. La rupture de l'homéostasie redox est définie comme stress oxydant. Dans certaines situations pathologiques comme le cancer, la production de ROS est souvent plus importante, de manière stable et prolongée, et la réponse antioxydante est alors inefficace, le déséquilibre durable (Emile, 200; Boufraqueh, 2011; Dolbois, 2017).

Chapitre II

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADIES

THYROÏDIENNES

INTRODUCTION

Introduction

Comme nous avons mentionné dans notre littérature le CT est le plus fréquent des cancers endocrinien avec un taux de 95% de tous les carcinomes endocriniens et 2% de tous les cancers enregistrés dans le monde (Ferlay *et al.*, 2010; Ferlay *et al.*, 2015). Les études récentes révèlent un accroissement continu de l'incidence du CT dans le monde (Ferlay *et al.*, 2004 ; De Lellis *et al.*, 2004 ; Ferlay *et al.*, 2010 ; Vanderpump, 2011). L'incidence des cancers thyroïdiens augmente depuis une trentaine d'années tel que le reflète le taux d'incidence internationale ajusté sur l'âge qui a été multiplié par cinq chez l'homme et par dix chez la femme (Do Cao et Wémeau., 2009; Lalmia *et al.*, 2015). La comparaison des taux d'incidence à travers le monde montre que les taux d'incidence augmentent de 1973–1977 à 1998–2002 dans la plupart des populations, à l'exception en Suède où l'analyse confirme que le taux diminue de 18 % aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Dans les autres pays, l'augmentation des taux d'incidence est de 48 % chez les hommes et de 66,7 % chez les femmes. Le taux est relativement faible en Afrique, en particulier en Ouganda, contrastant avec un taux très élevé aux États-Unis (Leenhardt et Grosclaude., 2012), cependant au Maroc, une étude a montré que l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a augmenté de 0,3 à 0,6/100 000 en 20 ans (Ben Rais *et al.*, 2008). En Algérie, les données de Globocan sur l'incidence du cancer dans 5 continent (CIV) nous révèle un taux d'incidence estimé respectivement entre 1.2 et 7.1/ 10⁵ personne/ans chez les hommes et les femmes (Parkin *et al.*, 2010 ; Cossu *et al.*, 2013).

En raison de son caractère souvent indolent, les données sur l'incidence de cancer de la thyroïde dépendent des efforts faits pour son dépistage et des techniques employées. La chirurgie thyroïdienne prend une place privilégiée dans le traitement de multiples pathologies thyroïdiennes, en particulier en cas de cancer thyroïdien, mais aussi les nodules volumineux, d'un goitre compressif, plongeant ou toxique.

Il y a un débat sur l'augmentation de ces incidences, ceci reflète soit une meilleure sensibilisation et un diagnostic plus étendu, ou un changement profond dans la distribution des facteurs des risques qui jouent un rôle dans les CT (Pellegriti *et al.*, 2013; Wartofsky, 2010).

Objectif : Notre étude a pour objectif de dresser un profil épidémiologique des tumeurs de la glande thyroïdienne enregistrés et diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Ibn-Rochd de la ville d'Annaba sur une période de trois ans de (2013-2015).

MATERIEL ET METHODES

2. Matériel et méthodes

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective collectée sur une période de 3 ans (d'avril 2013-avril 2016) au niveau du service d'Anatomo-Pathologie de l'hôpital Ibn-Rochd de la ville d'Annaba sur 311 cas.

Les critères d'inclusion dans l'enquête sont :

- Tous les cas présents dans le registre pendant la durée de l'enquête.

Les critères d'exclusion de l'enquête sont :

- Tous les cas qui n'étaient pas diagnostiqués pendant la durée de l'enquête.
- Tous les cas diagnostiqués au niveau des laboratoires privés.
- Tous les dossiers qui étaient inexploitable.

2.2. Méthodes

Les différentes données cliniques ont été recueillies premièrement à partir des registres du service d'anatomo-pathologie des différentes années étudiées ensuite à partir des dossiers des malades et ont été notés sur des fiches d'exploitation, ce qui nous a permis d'obtenir les résultats dans la partie suivante.

2.2.1. Paramètres recueillis

Les paramètres recueillis sont : le sexe, l'âge, le lieu de résidence du patient dans le cas où il est mentionné ainsi que la conclusion du compte rendu de l'anatomo-pathologie.

2.2.2. Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données ont été recueillies en utilisant epi Info 5.3. Les tableaux et graphiques ont été conçus sur les logiciels Microsoft EXCEL 2013 et Microsoft Word 2013.

RESULTATS

3. Résultats

3.1. L'échantillon des trois années (2013-2015)

La répartition des patients sur une période de trois ans de 2013 au 2015 est représentée dans la figure 14. On remarque que le taux le plus élevé était celui de l'année 2013 avec 117 patients, soit 42.1%, suivi par celui de l'année 2014 avec 107 patients, soit 38.5% et enfin par l'année 2015 avec un nombre de 87 patients représentant 19.4%.

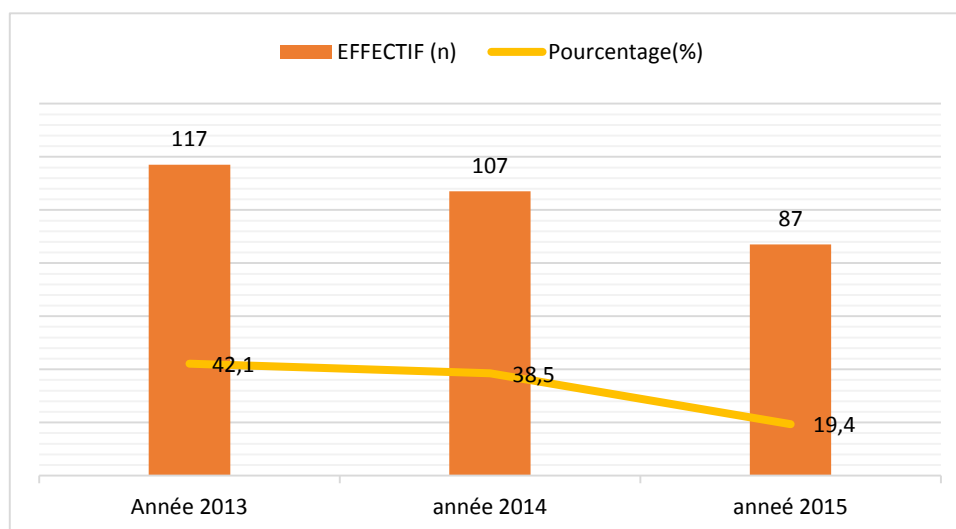


Figure.14. Répartition de l'échantillon sur la période d'étude (2013-2015, n= 311cas).

3.2. Répartition en fonction du sexe

Concernant la répartition par sexe sur l'échelle de trois ans, elle est représentée dans la figure 15. Nous observons une prédominance féminine, notons 77.8% de femmes et 22.8% hommes durant l'année 2013, ensuite 83.2% femmes et 16.8% hommes durant l'année 2014 et enfin 88.5% femmes versus 11.5% hommes durant l'année 2015.

Comme la plupart des patients sont des femmes, Le sex-ratio H/F de l'échantillon total est 0.21 en faveur des femmes. Le sex-ratio de l'échantillon est 0.28, 0.2 et 0.12 respectivement pour l'année 2013, 2014 et 2015.

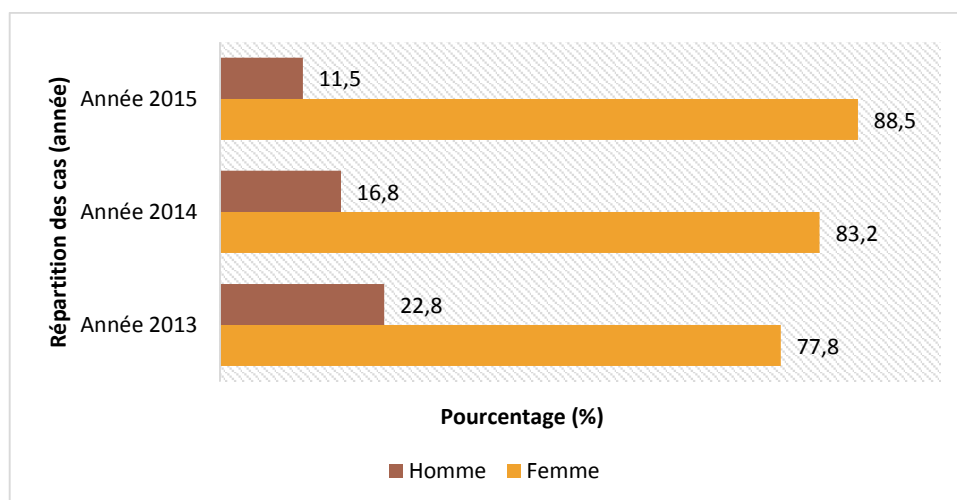


Figure.15. Répartition de l'échantillon total en fonction du sexe (n=311cas).

3.3. Répartition en fonction de l'âge

La répartition des patients selon l'âge est représentée dans la figure 16. On remarque que le taux des cas augmente avec la classe d'âge atteignant un pic de 27.33% dans la tranche d'âge (41-50ans) ensuite le nombre des cas diminue jusqu'à 4.18 % l'âge de ≥ 71 %.

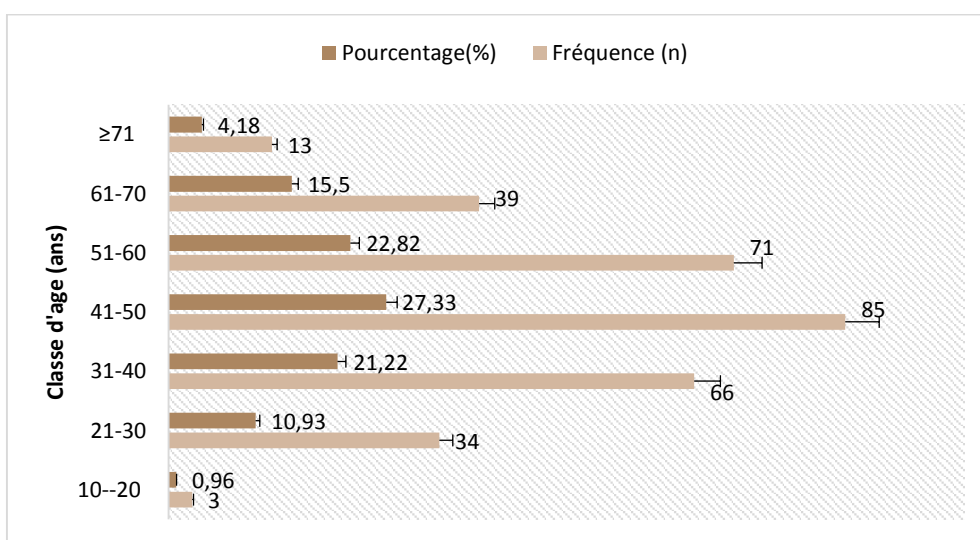


Figure.16. Répartition de l'échantillon total en fonction de l'âge (n=311 cas).

Nous avons par suite réparti les cas de chaque année, 2013, 2014, 2015 dans les figure, 17, 18, 19 respectivement. On observe que la tranche d'âge la plus touchée par les maladies thyroïdiennes dans l'année 2013 et 2014 est celle de (41-50 ans) avec des taux de 26.5% et 32.7% respectivement, alors que dans l'année 2015, la tranche d'âge concernée est celle de (31-40 ans) avec une proportion de 25.28%.

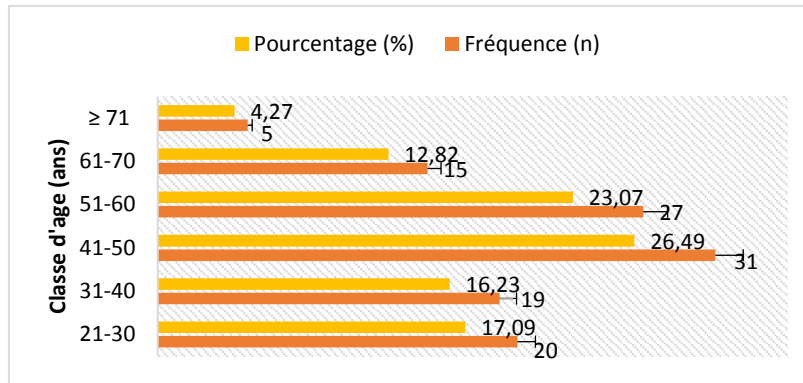


Figure.17. Répartition de l'échantillon de l'année 2013 en fonction de l'âge (n=117 cas).

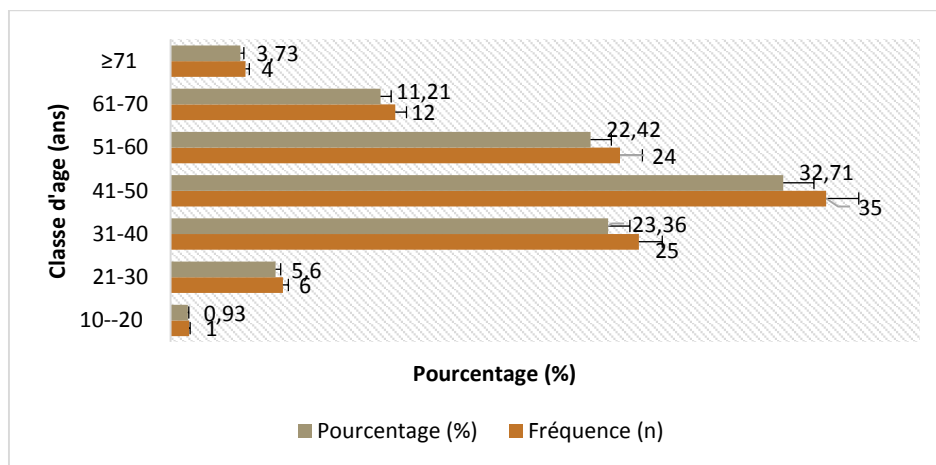


Figure.18. Répartition de l'échantillon l'année 2014 en fonction de l'âge (n=107cas).

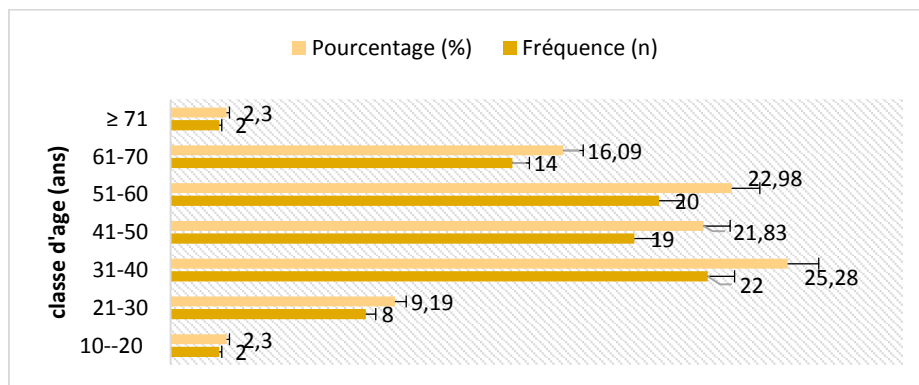


Figure.19. Répartition de l'échantillon l'année 2015 en fonction de l'âge (n=87cas).

3.4. Répartition en fonction du type de lésion

La répartition des patients selon le type pathologique est représentée dans la figure 20 où on observe un taux élevé des cas atteignant 57.2% présentant un adénome vésiculaire, un taux élevé du carcinome papillaire avec une proportion de 19.6%, en revanche le carcinome

vésiculaire représente le taux le plus bas avec une proportion de 1.3%. Concernant les thyroïdites celles-ci représentent 9.6% des patients.

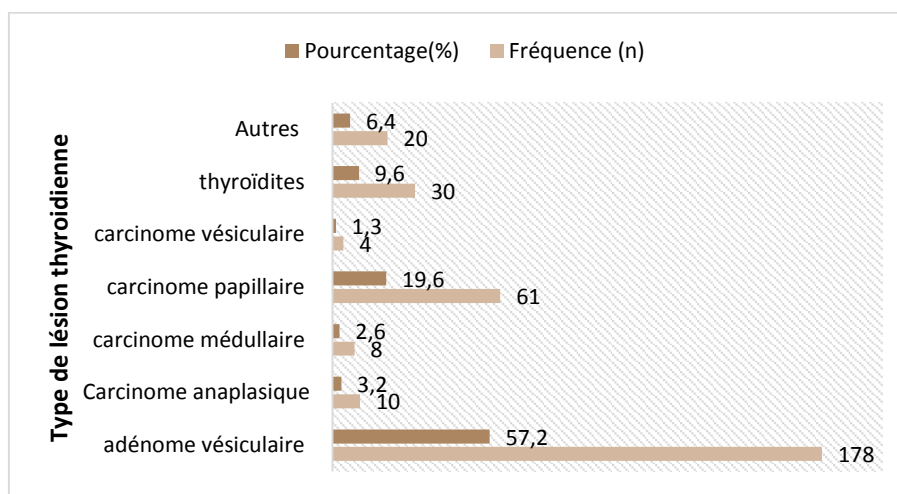


Figure.20. Répartition de l'échantillon total selon le type de lésion thyroïdienne (n=311cas).

Ensuite la répartition des cas de chaque année, 2013, 2014, 2015 sont représentés respectivement dans les figures, 21, 22 et 23. En analysant la répartition des trois années, on remarque une prédominance de l'adénome vésiculaire dans toutes les années, on observe aussi que le taux du carcinome papillaire a augmenté de 16% en 2013, 19,5% en 2014, 24% en 2015.

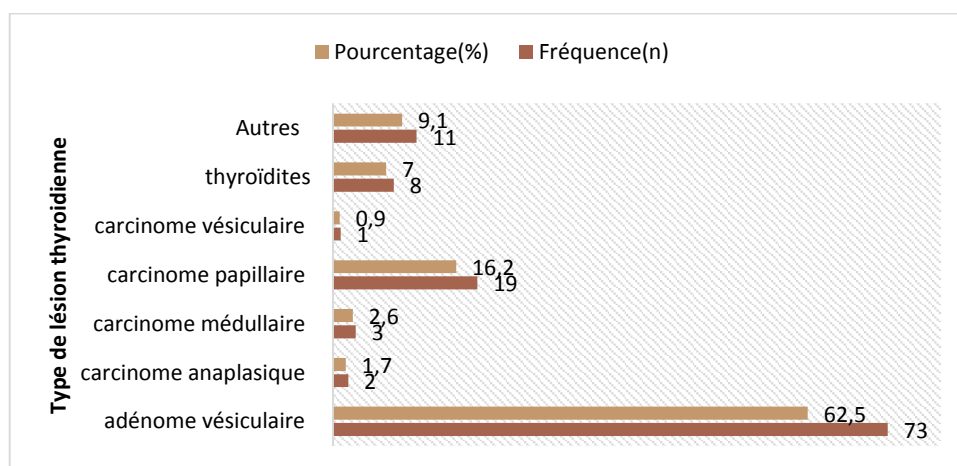


Figure.21. Répartition de l'échantillon de l'année 2013 selon la lésion thyroïdienne (n=117cas).

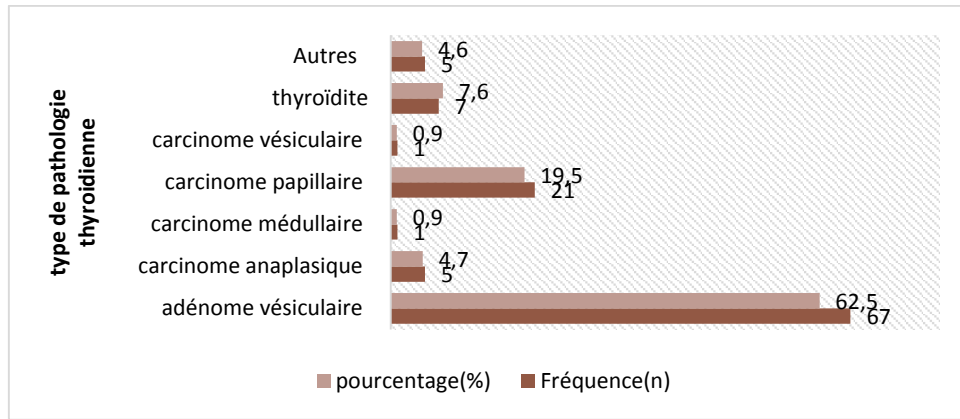


Figure.22. Répartition des cas de l'année 2014 selon la lésion thyroïdienne (n=107).

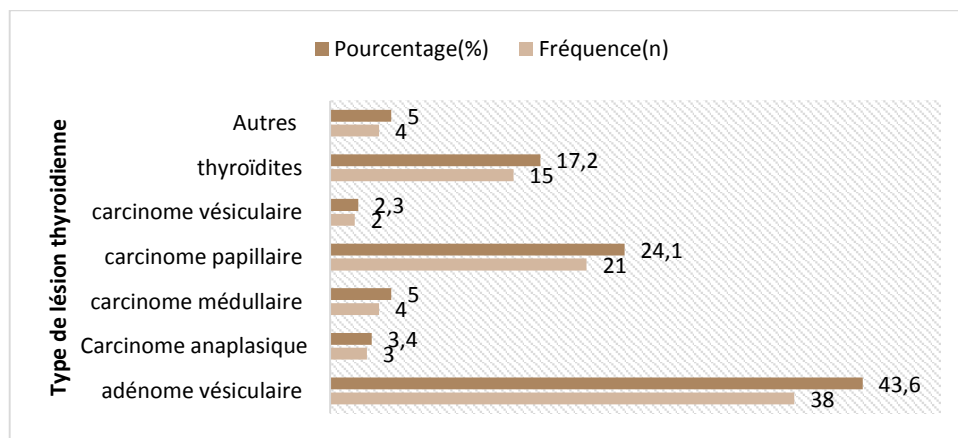


Figure.23. Répartition des cas de l'année 2015 selon la lésion thyroïdienne (n=87cas).

3.5. Répartition en fonction de l'origine géographique

Sur 311 cas dans notre échantillon, seulement 225 cas ont mentionné leur origine géographique, et de ce fait, la répartition des cas est représentée dans la figure 24. On observe que plus de 46% des cas sont de la wilaya d'Annaba, suivie par Skikda avec un taux de 32%, Guelma représente 10.22%, El Tarf 6.6%, Souk Ahras avec 1.7%, et enfin les 2.6% représentant autres wilaya.

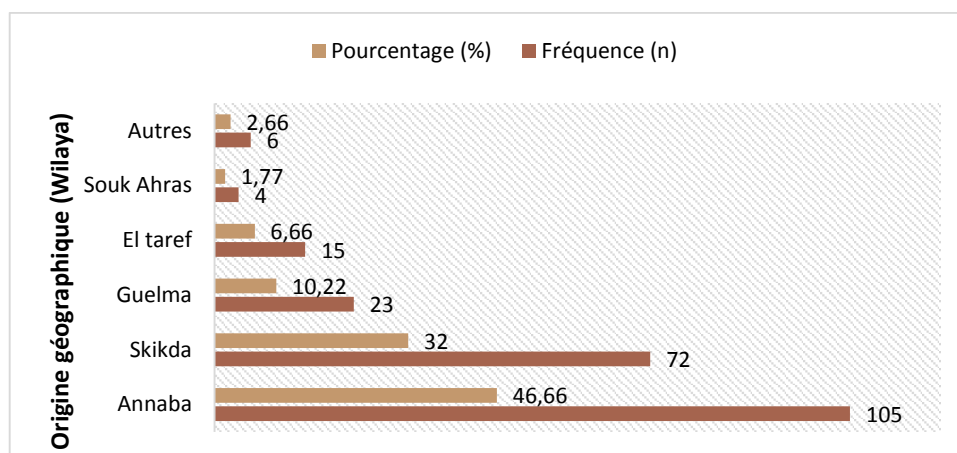


Figure.24. Répartition de l'échantillon total selon l'origine géographique (n=225 cas).

DISCUSSION

4. Discussion

4.1. Cohérence avec la littérature

4.1.1. Sexe

Le sexe ratio H/F de notre échantillon constitué de 311 cas est de 0.21 en faveur des femmes, ce qui reflète une prédominance féminine des pathologies thyroïdiennes. Le sex-ratio de l'échantillon est 0.28, 0.2 et 0.12 respectivement pour l'année 2013, 2014 et 2015.

Nos résultats concordent avec beaucoup d'études épidémiologiques à travers le monde où la prédominance féminine de pathologies thyroïdiennes est si fréquentes et n'est plus à démontrer (Bosettiet *al.*, 2001; Brindel et *al.*, 2010; Blakely et *al.*, 2013; Cossu et *al.*, 2013). Cependant, elle semble variable en Afrique, le sexe ratio (F/H) est de 2,1 au Niger, de 2,5 au Soudan, de 3,5 au Maroc, de 3,7 à Madagascar et de 4,5 à l'Île de la Réunion (Leenhardt et Grosclaude, 2012). Dans une autre étude menée dans l'Est Algérien, sur la ville de Guelma et El teref, le sex ratio était 1/6.1 et 1/12.7 respectivement (Guidoum, 2015) confirmant ces données à l'échelle nationale.

Cette prédominance féminine peut être expliquée par les changements hormonaux qui accompagnent la femme et qui diffèrent d'une femme à une autre (grossesses, allaitement, ménopause...etc.) auxquels s'ajoutent les facteurs environnementaux (prise médicamenteuses, professionnelles...) entraînant des altérations et des anomalies sur le plan cellulaire et histologique favorisant ainsi l'apparition de PT pouvant s'aggraver jusqu'au stade de carcinogène thyroïdienne. Certaines études ont trouvé une association entre un âge tardif aux 1^{ères} règles et le risque du CT (Horn-Ross et *al.*, 2011 ; Leux, 2012). D'autres études ont observé une augmentation du risque de CT chez les femmes durant leur période de fertilité (Key et *al.*, 2001; Bisschop et *al.*, 2006; Tahboub et Arafah, 2009).

La prise des contraceptifs oraux peuvent aussi avoir un effet sur le fonctionnement thyroïdien comme dans l'étude de Knudsen et *al.*, (2002a), où il a été observé que l'utilisation des contraceptifs oraux pourrait avoir un effet à court terme sur le volume thyroïdien et le risque de goitre. D'autres recherches ont trouvé une augmentation modérée du risque de CT chez les femmes avec au moins une grossesse à terme (Mack *al.*, 1999; Negri et *al.*, 1999; Rossing, Voigt et *al.*, 2000 ; Memon et *al.*, 2002; Sakoda et Horn-Ross, 2002; Truong et *al.*, 2005; Brindel et *al.*, 2008; leux, 2012). D'autre résultats constatés dans l'étude de Mack et *al.*,(1999) et celle de Leux, (2012) font état d'un accroissement du risque de CT chez les femmes ayant allaité. Kung et *al.*, (2002) ont lié le développement de la taille des nodules thyroïdiens

préexistants, ainsi que l'apparition de nouveaux nodules chez les femmes enceintes aux changements porté par œstrogène à la glande et aux hormones thyroïdiennes.

4.1.2. Age

Concernant notre échantillon, toutes les tranches d'âge ont été touchées par une tumeur thyroïdienne pendant la période de 3 ans (2013-2015). Le pic est observé dans la tranche d'âge de (41-50 ans) et des extrêmes de 11 et 90 ans avec un taux de plus de 27 % des cas de moins de 41 ans. Cependant en analysant de près les données de chaque année, nous avons observé que dans la 3^{ème} année (année 2015), la prédominance a touché la tranche d'âge de (31-40 ans) avec un taux de 25.28 % des cas de moins de 31 ans en comparant avec les deux précédentes années (années 2013, 2014), où la tranche d'âge touchée est celle de (41-50 ans). On pourrait expliquer cette différence et changement par l'amélioration des méthodes de dépistage des cancers thyroïdiens dans le temps et la prise en charge précoce des malades.

La moyenne d'âge des 311 cas touchés par les pathologies thyroïdiennes durant les trois années est 47 ± 13 ans, ce résultat est cohérent avec le résultat d'une étude antérieure menée au Maroc portant sur les cancers de la thyroïde, qui montre que la moyenne d'âge des patients était de 47 ans, la prédominance était observée dans la tranche d'âge de « 40-60 ans » (Mordjan, 2014). Cependant, nos résultats ne sont pas cohérent avec l'étude de Hussain et *al.*, (2013) menée en Arabie Saoudite de 2000 en 2010 sur 2292 cas présentant une médiane de 38 ans et une tranche d'âge la plus touchée est de 30-39 ans, une tranche d'âge assez jeune en comparaison avec la nôtre ou bien celle de Mordjan (2014). Ce résultat peut-être expliqué par un meilleur dépistage des pathologies thyroïdiennes en Arabie Saoudite par rapport à l'Algérie, aussi, on peut l'expliquer par la différence dans la durée de l'étude et par le nombre total des cas.

Tableau 9. Description de la moyenne d'âge en fonction de l'histologie

Type histologique	Moyenne d'âge dans notre échantillon
Adénome vésiculaire	47.17 $\pm$ 12 ans
Carcinome papillaire	43.83 $\pm$ 14 ans
Carcinome anaplasique	61.30 $\pm$ 13 ans
Carcinome médullaire	59.75 $\pm$ 10 ans
Carcinome vésiculaire	51.75 $\pm$ 17 ans
Thyroïdite	43.27 $\pm$ 14 ans
Autres	48.10 $\pm$ 11 ans

Nous remarquons que la moyenne d'âge la plus basse des carcinomes thyroïdiens est celle du carcinome papillaire 43.83 ± 14 ans, ce qui concorde avec la littérature indiquant que la découverte de cette pathologie est généralement précoce et ne dépasse pas les 45 ans (Willem, 2010). Cependant, ceci diffère des résultats trouvés par d'autres chercheurs. La moyenne d'âge des carcinomes papillaires de notre série est inférieure à celle de Mordjan (2014) qui est de 47.3 ans, alors que dans l'étude de Guidoum (2015), les pics de cancer papillaire observés dans la wilaya de Guelma se trouvent dans la tranche d'âge de (45-55 ans) et celle d'El teref est observée dans les deux tranches d'âges ((25-35 ans) et (65-75 ans) (Guidoum, 2015). Les deux séries de Taouil (1995) et Ben rais (2008) ont marqué des moyennes d'âges plus jeunes que celle de notre série 40 ans et 42,5 ans respectivement. Cependant, selon l'OMS (1994) l'âge moyen touché par le carcinome papillaire se trouve dans la tranche d'âge de (40-50 ans).

Concernant la moyenne d'âge du carcinome vésiculaire, celle-ci est 51.75 ± 17 ans, ce qu'est proche de la moyenne d'âge trouvée dans la série de Mordjan 2014 qui est de 50 ans et l'âge moyen selon l'OMS (1994) « 50 ans », cependant elle est plus étendue que celle du Taouil 1995 (41 ans) et Ben rais (48 ans). Tandis que dans l'étude de Guidoum 2015, l'âge moyen dans la ville de Guelma est dans la tranche d'âge de (15-35 ans) et dans la ville d'El teref se trouve dans la tranche d'âge de (35-45 ans) et (55-65 ans) ce qui diffère complètement de nos résultats.

La moyenne d'âge du carcinome médullaire est 59.75 ± 10 ans, celle-ci ne concorde pas avec des études précédentes. La moyenne d'âge de l'OMS (1994) étant de 50 ans ; celle de la série de Guidoum (2015) observé chez les Guelmois, est dans la tranche d'âge de (45-55 ans), celle d'El teref est de (25-35 ans). Au Maroc, l'étude de Mordjan (2014) montre que le carcinome médullaire touche des patients de 41.20 ans, enfin, la moyenne d'âge de la série du Taouil (1995) est 36 ans.

Quant à l'âge moyen du carcinome anaplasique, il est le plus élevé (61.30 ± 13 ans), un résultat qui diffère de celui de la série Mordjan (2014 et la série de Taouil (1995) où les moyennes d'âge sont respectivement de 52.50 ans et 50 ans.

Concernant les thyroïdites, nous constatons que la moyenne d'âge est la plus jeune que toutes les pathologies thyroïdiennes dans notre série (43.27 ± 14 ans), quant aux adénomes vésiculaires, ils apparaissent une moyenne d'âge de 47.17 ± 12 ans. Enfin, pour les autres pathologies la moyenne d'âge est de 48.10 ± 11 ans.

Les causes pour lesquelles les différentes pathologies touchent des différentes tranches d'âges ne sont pas encore connues mais on pourrait les lier aux différentes expositions des sujets, la résidence et le manque de sensibilisation dans certaines régions rurales et isolées.

4.1.3. Type histologique

Nos résultats mettent en évidence que 57% des cas présentent un adénome vésiculaire. Les carcinomes thyroïdiens représentent 26.7 %, un taux qui est plus élevé par rapport à la série de Guidoum (2015) au niveau des wilayas d'El teref (8%) et de Guelma (15%). Sur 311 cas, nous avons 83 cas de carcinomes thyroïdiens, dont la prédominance est observée dans le cancer papillaire avec un taux de 73% dans tous les carcinomes thyroïdiens, 12% de cancer anaplasique, 9% de cancer médullaire, 5% de cancer vésiculaire. Ces fréquences des cancers thyroïdiens ne concordent pas avec celles trouvées dans la série Guidoum (2015) dans les deux wilayas d'El teref et Guelma où le cancer papillaire domine avec taux de 57.6%, (16.8%) de cancer vésiculaire (folliculaire), (1.5%) médullaire, 0.8% cancer anaplasique, 5.3% autres cancers. Nous remarquons clairement que le taux de cancer vésiculaire est le plus bas dans notre série alors que dans la série de Guidoum (2015) il est classé 2^{ème} après le cancer papillaire avec un taux considérable (Guidoum, 2015). Cependant le cancer anaplasique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent dans notre série, tandis qu'il est le moins fréquent dans la série de Guidoum (2015).

En outre, nos résultats ne vont pas dans le même sens des résultats observés dans la littérature où les cancers thyroïdiens correspondent principalement aux cancers papillaires (80 %), (11%), aux formes vésiculaires, (4 %) médullaire et (1-2%) aux formes anaplasique (Leenhardt et Grosclaude, 2011 ; Suna et *al.*, 2013 ; Leboulleux et *al.*, 2014). La prédominance du cancer papillaire est observée dans les trois années, et elle est plus élevée dans la 3^{ème} année (2015) avec un pourcentage de 24.1% en comparant avec l'année 2014 (19.5%) et 2013 (16.2%) indiquant peut être un développement dans le dépistage surtout si on observe de près la moyenne d'âge qui est plus jeune que dans les autres pathologies et carcinomes.

4.1.4. Origine géographique

Comme nous avons indiqué dans la partie précédente, sur 311 cas, seulement 225 cas avaient mentionné leur lieu de résidence. Plus que 53 % des cas n'étaient pas originaire de la ville d'Annaba et ceci en raison de l'existence d'un seul Centre Hospitalier Universitaire dans le

Nord-Est Algérien. La prédominance observée est celle de la ville d'Annaba avec un taux de plus que 46 %, suivie de Skikda avec 32%, Guelma avec 10.2% et d'El taref avec 6%.

La prédominance de la ville d'Annaba peut être expliquée par le fait que la ville est connue par sa pollution atmosphérique causée non seulement par la circulation automobile, mais aussi en raison de la présence d'un complexe sidérurgique « ARCELOR MITTAL » ainsi que l'usine FERTIAL spécialisée dans la production des produits phytosanitaires.

Le fait de retrouver la moitié des patients d'une origine autre que Annaba s'explique par le fait que le CHU d'Annaba supporte une grande charge des patients de toutes les villes avoisinantes, car à leur niveau, les conditions déplaisantes et le manque de matériels imposent aux patients de se déplacer. Aussi on remarque que, Skikda et Guelma viennent après Annaba dans le classement, ceci pourrait être expliqué par le fait que Guelma à certain temps été considéré comme une zone endémique des goîtres par la déficience de l'iode dans l'eau potable (Guidoum, 2015), et pour la Wilaya de Skikda, par la présence d'une usine de mercure dans la ville (Mezedjri, 2008; Mohamed Ben Ali, 2014 ; Benhamza, et al ; 2015). Également, Souk Ahras pourrait être aussi une ville polluée suite à l'implantation de l'usine de peinture.

4.2. Forces et limites de l'étude

Les patients ayant été inclus dans notre étude ont été identifiés à partir des registres du service anatomie pathologie rattaché au centre anti cancer, seul centre hospitalier de la ville d'Annaba recevant des explorations anatomo-pathologiques, considéré comme centre de référence pour la majorité de la population de la ville et des villes avoisinantes et ceci afin d'évaluer le nombre, la définition histologique et l'âge de distribution des cancers de la thyroïde, ce qui donne une information valide et fiable à l'étude. En plus, le nombre des cas (311 cas) recueillis pendant les trois années est assez significatif pour une étude épidémiologique représentative.

Ce qui a limité notre enquête c'est l'information manquante sur l'origine géographique des cas, mais aussi, la difficulté d'accès aux registres des laboratoires privés d'anatomo- pathologie.

5. Conclusion

Nos résultats montrent une prédominance féminine évidente dans le Nord-Est Algérien avec un sexe ratio H/F : 0.21. La tranche d'âge touchée dans la 3^{ème} année est plus jeune que les deux années précédentes. Le carcinome papillaire est le cancer dominant de tous les carcinomes dans notre étude, et présente une moyenne d'âge la plus jeune parmi toutes les pathologies étudiées

43.83 ans. En ce qui concerne l'origine géographique, plus que 50 % des cas résident hors Annaba, Ce qui place cette dernière en première position au niveau du classement des cas par Wilaya.

D'autres études plus approfondies avec un échantillon plus grand seraient indispensables afin d'établir et améliorer davantage le dépistage des maladies thyroïdiennes surtout dans les régions rurales et isolées du Nord-Est Algérien où il y a un manque des médecins spécialistes et des services d'endocrinologie. L'utilisation et le rapprochement avec des registres d'autres services anatomo-pathologique des CHU des autres villes algériennes seraient d'un apport précieux.

Chapitre III

ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES

THYROIDIENNES

INTRODUCTION

Introduction

La glande thyroïde a notamment pour fonction la régulation de la croissance osseuse, de la température corporelle et du rythme cardiaque. En réponse à une baisse de ces hormones, l'hypophyse secrète la TSH (thyroostimuline) qui, par rétrocontrôle, stimule leur synthèse. Les pathologies thyroïdiennes peuvent donc être d'origine centrale ou périphérique, et les facteurs de risque sont l'auto-immunité, les traitements par irradiation de cancers de la tête et du cou, certains médicaments, l'âge, le déficit en iode, sont incriminés ; les femmes étant les plus touchées.

Il existe de nombreux dysfonctionnements, qui peuvent avoir un retentissement général ou non. Environ 200 millions de personnes dans le monde souffrent d'une forme de maladie thyroïdienne **(FCT, 2016)**, telle que l'augmentation du volume de la glande thyroïde (goitre), les nodules thyroïdiens cancéreux ou non, une hyperthyroïdie (hausse de l'activité de la thyroïde) ou bien une hypothyroïdie (baisse de l'activité de la thyroïde). Dans la plus part des cas le dysfonctionnement de la glande thyroïde est traitable, mais si ce dernier n'est pas traité causera par la suite des problèmes dans d'autres parties dans le corps de l'individu **(FCT, 2016)**. Depuis quelques années beaucoup de recherches ont été menées afin de cerner les facteurs qui peuvent influencer le bon fonctionnement de ce petit organe.

Objectif : dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la compréhension et à l'exploration des facteurs de risque pouvant altérer le fonctionnement thyroïdien, à partir d'une étude épidémiologique. Nous avons réalisé une enquête menée sur des patients présentant une pathologie thyroïdienne. Le questionnaire présenté aux patients était riche, ces derniers ont répondu à diverses questions en rapport avec des différents facteurs possibles déclenchant la pathologie, l'enquête a été conduite au niveau de la ville d'Annaba qui se trouve dans le Nord-Est algérien, et elle a été enchaînée sur une période de 3 ans.

MATERIEL ET METHODES

2. Matériel et Méthodes

2.1. La population étudiée et sélection des cas

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de trois ans de 2013 à 2015 ciblant des individus qui présentent une pathologie thyroïdienne. L'enquête a eu lieu au niveau des cabinets privés d'Endocrinologie au niveau de la wilaya d'Annaba. En raison de la carence en endocrinologues dans les wilayas de l'Est Algérien (El Taref, Skikda, Guelma, Souk ahras, Tebessa...) la majorité des patients se déplacent pour se soigner à la Wilaya d'Annaba. Nous avons soumis les questionnaires qui ont été remplis par nous-même suite à des questions réponses. Les cas éligibles pour cette étude étaient des individus avec une pathologie thyroïdienne. Les cas ont été identifiés à partir du registre d'accueil des patients au niveau des cliniques. Sur 516 patients, seuls 314 individus ont répondu au questionnaire complètement, (160 de ces patients ne voulaient pas répondre et 42 ont répondu partiellement au questionnaire).

2.2. Recueil des données

Les données recueillies dans cette étude examinent essentiellement les informations sociodémographiques, les antécédents familiaux de pathologie de la thyroïde chez les apparentés de premier degré (père, mère, frère, sœur, fils, fille) et chez les apparentés de deuxième ou troisième degré, les caractéristiques de la vie menstruelle et reproductive hormonale, les caractéristiques anthropométriques, les habitudes alimentaires, l'exposition à la fumée du tabac (cigarette), aussi la profession et secteur d'activité des sujets.

***Critères d'inclusion :** - Des patients avec une maladie thyroïdienne

- Tous les questionnaires auxquels les réponses sont complètes

***Critères d'exclusion :** - Tous les questionnaires auxquels les réponses sont incomplètes

- Tous les patients qui n'ont pas un diagnostic final de leur pathologie

- Tous les questionnaires auxquels les réponses sont partielles

2.3. Les facteurs étudiés

2.3.1. Facteurs sociodémographiques, anthropométriques, et antécédents familiaux

Les individus inclus dans l'étude sont interrogés sur leurs lieux de naissance, ainsi que leur actuel et ancien lieu de résidence, leur situation familiale (célibataire, marié, divorcé), sexe, taille, poids, aussi sur le type de pathologies (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre).

Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) au carré. L'IMC a été catégorisé (Voir Tableau 9) selon les catégories définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2018)

Nous avons aussi recueilli les informations sur les antécédents familiaux de pathologies de la thyroïde chez les apparentés de premier degré (père, mère, frère, sœur, fils, fille) et chez les apparentés de deuxième et troisième degré pour chaque sujet (figure 26).

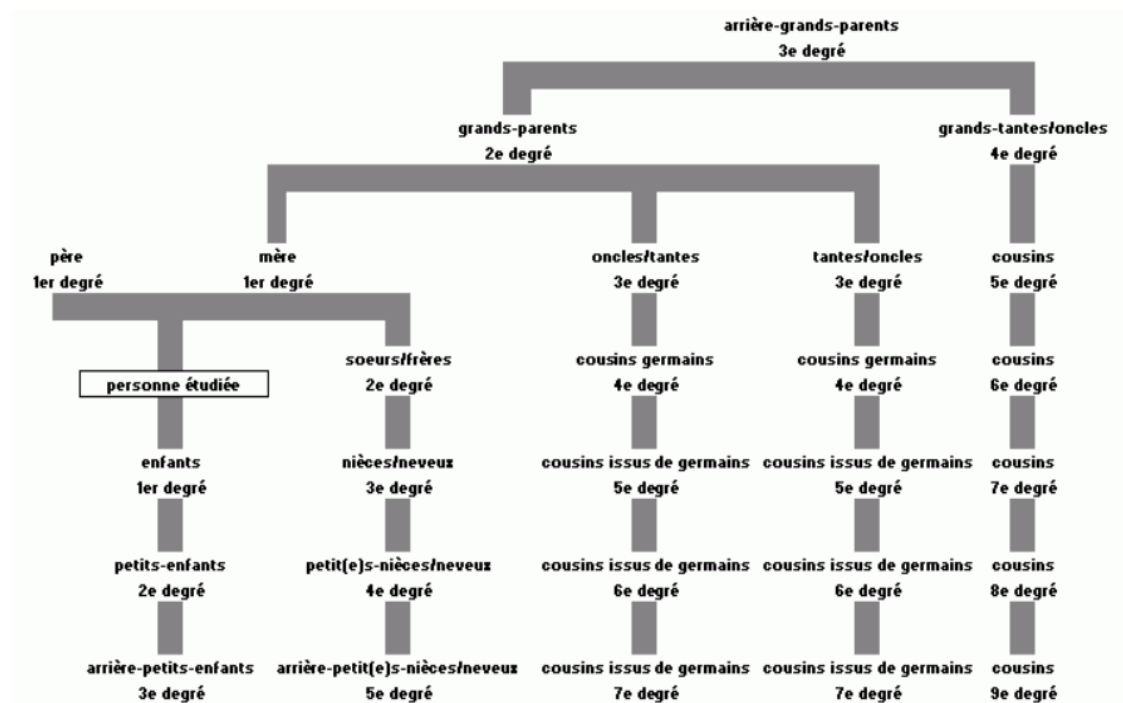


Figure.25. Arbre généalogique de degré de parenté en droit civil (Béziaud, 2017).

Tableau.10. Classification de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (kg/m²) (OMS, 2018)

Classification	IMC
Insuffisance pondérale	<18.50
Corpulence normale	18.50 - 24.99
Surpoids	≥25-29.99
Obésité classe I	30.00 - 34.99
Obésité classe II	35.00 - 39.99
Obésité classe III	≥40.00

2.3.2. Facteurs menstruels

Les caractéristiques de la vie menstruelle que nous avons étudiée sont l'âge aux premières règles des patientes, ainsi que l'irrégularité du cycle, le statut ménopausique et, le cas échéant, l'âge à la ménopause, ainsi que les antécédents de chirurgie gynécologique.

Le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, ont été définis en fonction des informations révélées par les femmes sur leur statut menstruel, sur les antécédents de chirurgie gynécologique et sur la prise de traitements hormonaux de la ménopause.

Les femmes ont été classées selon leur statut ménopausique (femmes non ménopausée et ménopausée). Le statut non ménopausique était attribué aux femmes qui ont un cycle menstruel. Tandis que les femmes qui ont eu un arrêt de cycle menstruel pendant au moins 1 an appartiennent à la classe de statut ménopausique.

2.3.3. Facteurs reproductifs

Nous nous sommes intéressés à la prise de contraception orale, utilisation du stérilet et à la prise de traitements hormonaux de la ménopause. Pour ces deux facteurs, nous avons étudié si le sujet a pris ou non un traitement (contraception et médicament hormonaux).

Pour ce qui concerne les facteurs reproductifs, nous avons recueillis l'historique détaillé de chaque grossesse pour chaque femme incluse dans l'étude : nombre de grossesse (grossesse à terme était définie pour les grossesses aboutissant à une naissance, que l'enfant soit né vivant ou mort-né),

fausse couche, avortement, interruption volontaire de grossesse, la durée de la grossesse, allaitement ou non.

2.3.4. Secteur d'activité et exposition environnementale

Nous nous sommes intéressé à l'exposition environnementale, le sujet a donc été interrogé aussi bien sur son historique de résidence que son historique médicale. D'autres facteurs ont été inclus tel que l'utilisation du téléphone portable et l'exposition aux rayonnements électromagnétiques telles que l'utilisation des tablettes, micro-ordinateur.

Etant donné que les pathologies thyroïdiennes touchent essentiellement des femmes, nous avons inclus d'autres facteurs tels que l'utilisation des produits cosmétiques, teinture des cheveux, les parfums ainsi que l'utilisation des crèmes solaires.

2.3.5. Consommation du tabac, alcool, exposition à la fumée de cigarette et habitude alimentation

Comme nous n'avons pas un nombre important de cas masculins et la majorité des femmes ne consomment pas d'alcool, de ce fait, nous avons éliminé ce facteur. En revanche, nous avons interrogé les sujets sur leur exposition à la fumée de tabac dans leur environnement : fumeurs actif, ancien fumeur et fumeurs passifs.

Nous avons recueilli des informations sur les habitudes alimentaires telles que la consommation des produits contenant de la caféine : et la fréquence de cette consommation par jour. Aussi la consommation des fruits de mer et des végétaux crucifères et la fréquence de leur consommation.

2.4. Analyses statistiques

Les données de l'enquête ont été recueillies en utilisant le logiciel **Epi info® Version2000**. Nous avons utilisé le logiciel **Minitab 16** pour réaliser des différents tests. **Le test de Chi-2** a été utilisé afin d'étudier la dépendance des pathologies thyroïdiennes sur des différents facteurs de risque. Les tableaux et graphiques ont été conçus sur le logiciel **Microsoft Office 2013**.

RESULTATS

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de l'échantillon

3.1.1. Sexe

La répartition de l'échantillon en fonction du sexe est représentée dans la figure 26. Nous avons marqué une prédominance féminine évidente qui est de 96% contre seulement 3.82% d'hommes.

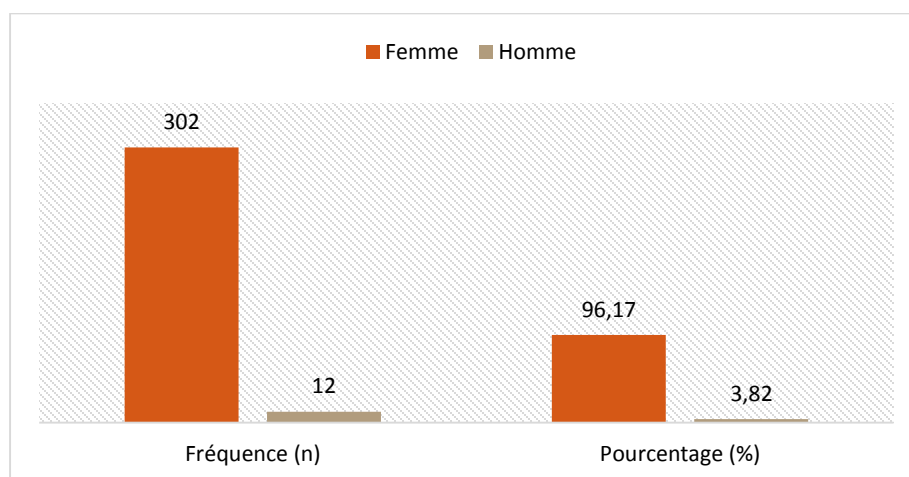


Figure.26. Répartition de l'échantillon selon le sexe (n=314).

3.1.2. L'âge

La répartition des patients en fonction de leur âge au moment de la soumission du questionnaire est représentée dans la figure 27. On observe qu'environ la moitié se situe (49.3 %) dans la tranche d'âge > 45ans suivit par 24.5% des cas âgés entre 36-45 ans, 15.9% dans la tranche de 26-25 ans, 8.6% de dans la tranche 16-25% ans et enfin 2.6% dans la tranche de 0-15 ans.

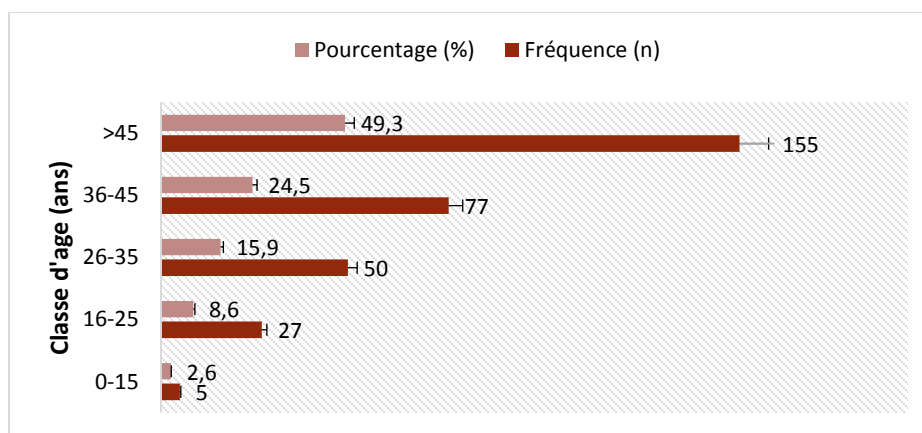


Figure.27. Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge (n=314).

3.1.3. Le statut matrimonial

Nous avons réparti les cas étudiés selon leur statut matrimonial (Célibataire, Marié, Divorcé). La répartition des cas est représentée dans la figure 28. On observe que la plus forte proportion pour chaque pathologie sont des cas mariés, c'est le cas des 34.07% des patients présentant une hypothyroïdie, ce statut est de 28.34% pour les goitres nodulaires et de 14.64% pour les hyperthyroïdies.

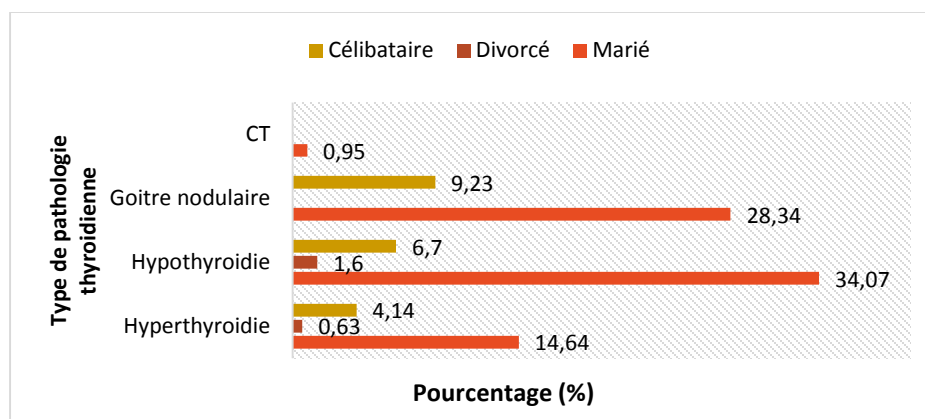


Figure.28. Répartition de l'échantillon selon leur statut matrimonial (n=314).

3.2. Facteurs cliniques

3.2.1. Répartition des sujets selon le type de pathologie

La répartition des patients selon leur pathologie sont présenté dans la figure 29. Nous avons remarqué que sur 314 patients présentant une maladie thyroïdienne, la majorité, à savoir 42% ont une hypothyroïdie, 37.6% ont un goitre nodulaire, 19.4 % restants ont hyperthyroïdie et 1 % des cas cancéreux.

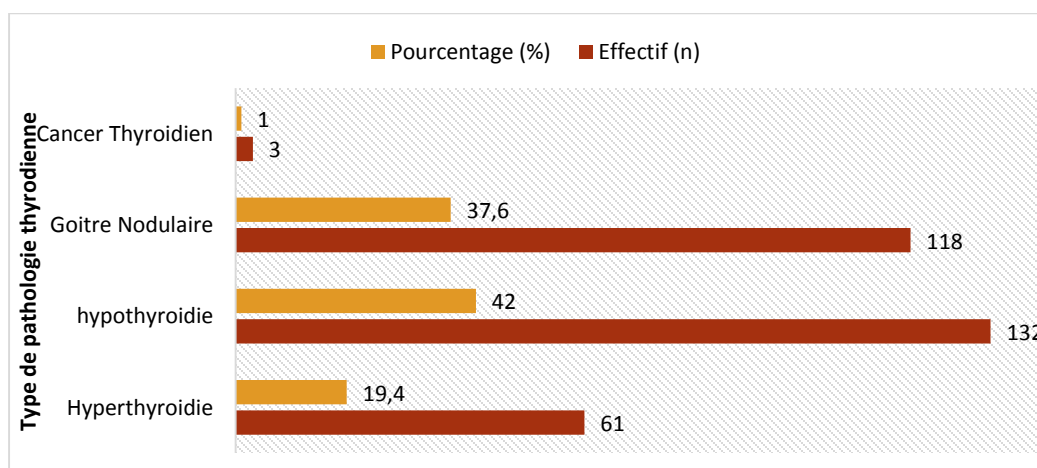


Figure.29. Répartition de l'échantillon en fonction de type de pathologie (n=314).

3.2.2. Répartition selon l'âge au diagnostic

L'âge pendant le diagnostic de la maladie (âge de la découverte de la maladie) a été demandé aux patients. Nous avons défini des fourchettes d'âge selon lesquelles nous avons classé les patients en groupes d'âges ; ceci est illustré sur la figure 30. Nous observons que le taux de goitre nodulaire et l'hypothyroïdie augmente avec l'âge des patients. En effet, ces pathologies sont diagnostiquées à différentes classes d'âge, cependant les extrêmes sont diagnostiqués au-delà de 45 ans pour 0,95% des cas qui sont cancers, 14,64% pour l'hypothyroïdie et 17,51% sont des goitres nodulaires, cependant les hyperthyroïdies sont diagnostiquées plus tôt car elles se situent dans la tranche d'âge de 26-35 ans avec un taux de 6.7%.

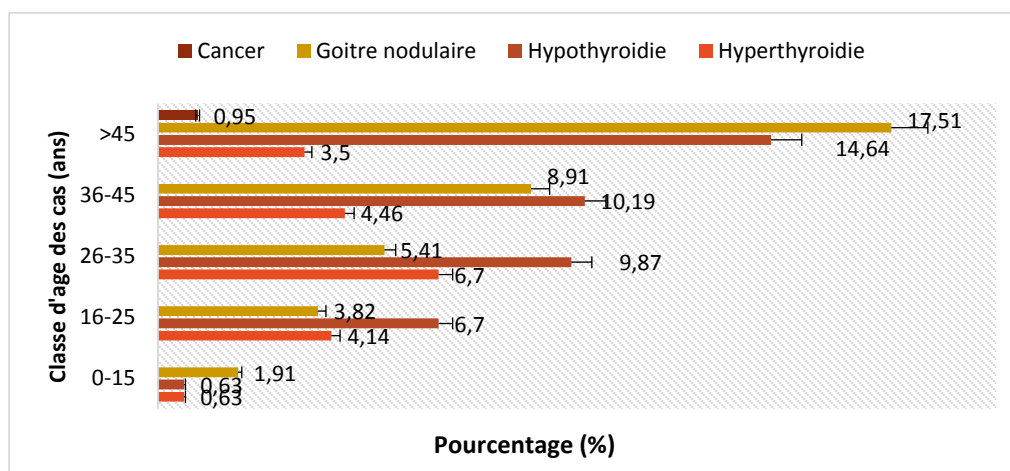


Figure.30. Répartition de l'échantillon selon l'âge de la découverte de la maladie (n=314).

3.2.3. Répartition selon l'IMC

Les patients ont été classés selon la classification mondiale de l'IMC (OMS, 2018), nous avons éliminé les sujets appartenant à la tranche d'âge (0-15ans) qui sont considérés enfants, ceux-ci sont au nombre de 8. La répartition des patients selon l'IMC est représentée dans la figure 31. On remarque des pics d'hypothyroïdies et de goitres nodulaires chez les personnes ayant un IMC de 25-29.99kg/m² avec respectivement des proportions de 16.33 et 15.03%, tandis qu'on observe le pic d'hyperthyroïdie d'une valeur de 8.17% chez les personnes ayant un IMC de 18.5-24.99 kg/m². Toutefois, notons que les plus faibles pourcentages des toutes les pathologies confondues sont observées chez les individus avec un IMC inférieur à 18 kg/m² (0.98% hypothyroïdie, 0.65% hyperthyroïdie, 0.32% goitre nodulaire).

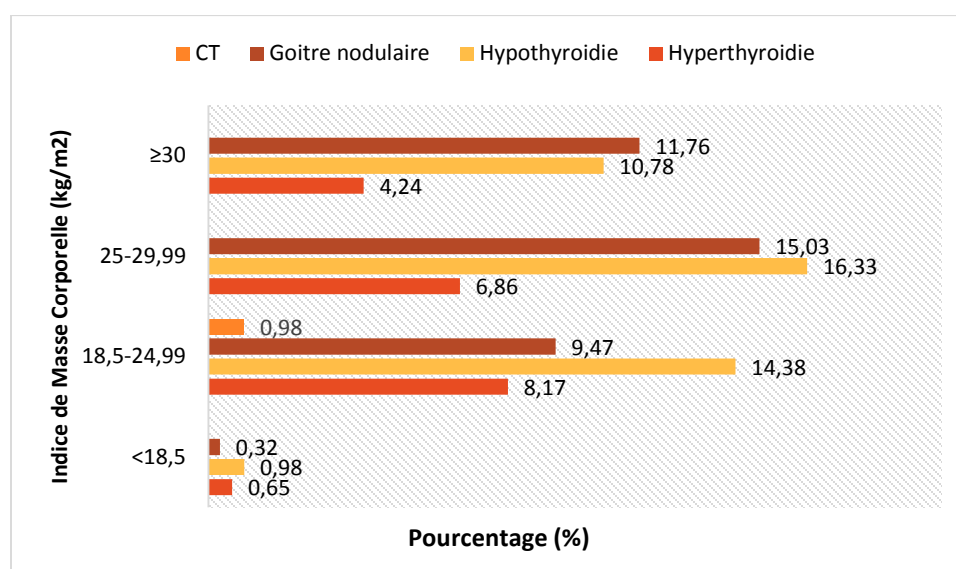


Figure.31. Répartition de l'échantillon selon l'indice de Masse Corporelle (n=306).

3.3. Répartition en fonction d'autres facteurs

3.3.1. Répartition selon l'antécédent familial

Les sujets ont été interrogés sur leurs antécédents familiaux de pathologies bénignes ou malignes de la thyroïde chez les 1^{ier} degrés (père, mère, fils, fille) et chez les 2^{ème} degré (frères, sœurs, grands-parents, petits filles/fils) et 3^{ème} degré (oncles/tantes côté maternel et paternel, nièces, neveux). Nous avons répartis les données selon la présence d'un antécédent familial des pathologies thyroïdiennes ou non ; nous avons ensuite classé ceux ayant au moins un antécédent familial en trois groupes selon le degré de parenté (1^{ier} degré de parenté, 2^{ème} degré de parenté, 3^{ème} degré de parenté). L'arbre du degré de parenté est montré dans la figure 23. La répartition des patients en fonction des antécédents familiaux est représentée dans la figure 32. On remarque que les proportions en ce qui concerne l'existence ou non d'un antécédent familial sont les plus élevées et très proches pour goîtres nodulaires et l'hypothyroïdie avec respectivement 20.38% et 20.70%, cependant la proportion la plus faible concerne les CT avec 0.95%.

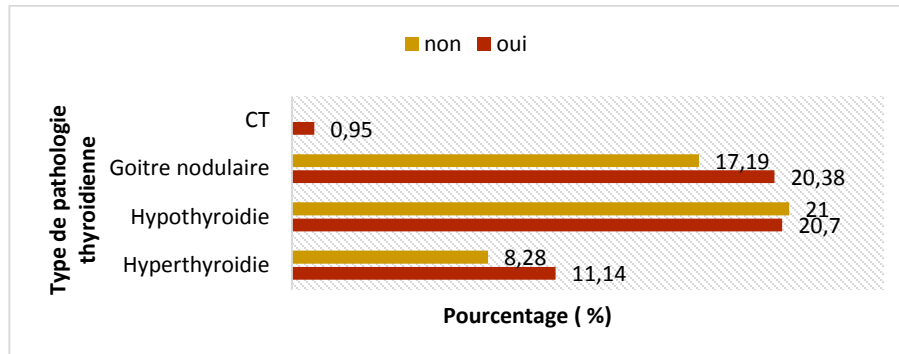


Figure.32. Répartition de l'échantillon selon la présence ou non d'un antécédent familial de la pathologie thyroïdienne (n=314).

Ensuite nous avons sélectionné les personnes avec au moins un antécédent familial qui sont au nombre de 156 cas, afin de faire le lien entre les pathologies et le degré de parenté. Cette répartition est représentée dans la figure 33. On remarque que les proportions des différents degrés de parenté, pour l'hyperthyroïdie sont les plus élevées pour les trois degrés de parenté avec 14.74% pour le premier degré et 13.46 % pour le deuxième et le troisième degré de parenté; cependant les plus faibles proportions sont retrouvées pour les CT pour les trois degrés de parenté.

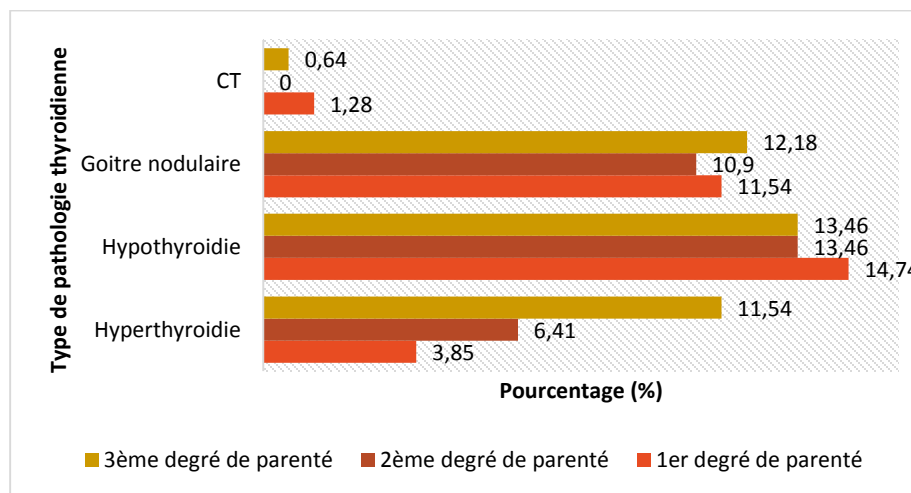


Figure.33. Répartition de l'échantillon selon le type de degré de parenté (n=156).

3.3.2. Répartition selon le lieu de résidence

La répartition des patients en fonction du lieu de résidence est représentée dans la figure 34. On observe un taux élevé des cas originaires de la ville d'Annaba constituant presque la moitié de

l'échantillon avec 47% où l'on observe au sein de cette proportion aussi les plus forte proportions des différentes pathologies thyroïdiennes avec 20,4% présentant une d'hypothyroïdie, 19% présentant un goitre nodulaire, 8% avec hyperthyroïdie et enfin 1.63% avec un CT. Les 53 % des cas constituent le reste et sont originaires d'autres wilayas avoisinantes à savoir dans l'ordre : El Tarf, Guelma, skikda, Souk Ahras et autres.

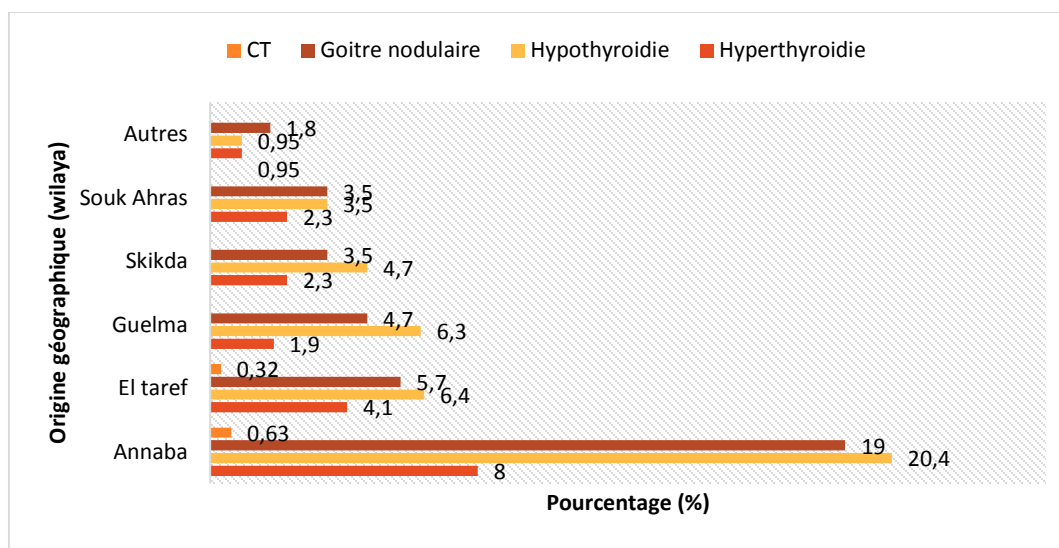


Figure.34. Répartition de l'échantillon selon lieu de résidence (n=314).

3.3.3. Répartition selon l'alimentation

*Consommation des poissons et autres fruits de mer

La répartition des individus en fonction de la consommation des poissons et autres fruits de mer est représentée dans la figure 35A. On observe que 29.29% des cas d'hypothyroïdie consomment des poissons et autres fruits de mer une fois par semaine et 17.51 % des goitres nodulaires en consomment 2 fois/ semaine. Les plus faibles proportions sont celles des CT.

* Consommation des légumes crucifères

La répartition des personnes en fonction de la consommation des légumes crucifères est représentée dans la figure 35B. On remarque des pics des taux de consommation de

2 fois/semaine de légumes crucifères dans toutes les pathologies (27% hypothyroïdie, 19.42% goitre nodulaire, 8.6% hyperthyroïdie et 0.63% CT). Les plus faibles proportions sont celles des CT pour les trois fréquences étudiées.

*Consommation du café

La figure 35C représente la répartition des personnes ayant répondu à notre questionnaire en fonction de la consommation du café. Notons que 9.55% des hyperthyroïdiens, 18.47% des hypothyroïdiens ainsi que 17.20 % goitre nodulaire en consomment contre respectivement 9.87% ; 23.57% et 20.38 % qui n'en consomment pas.

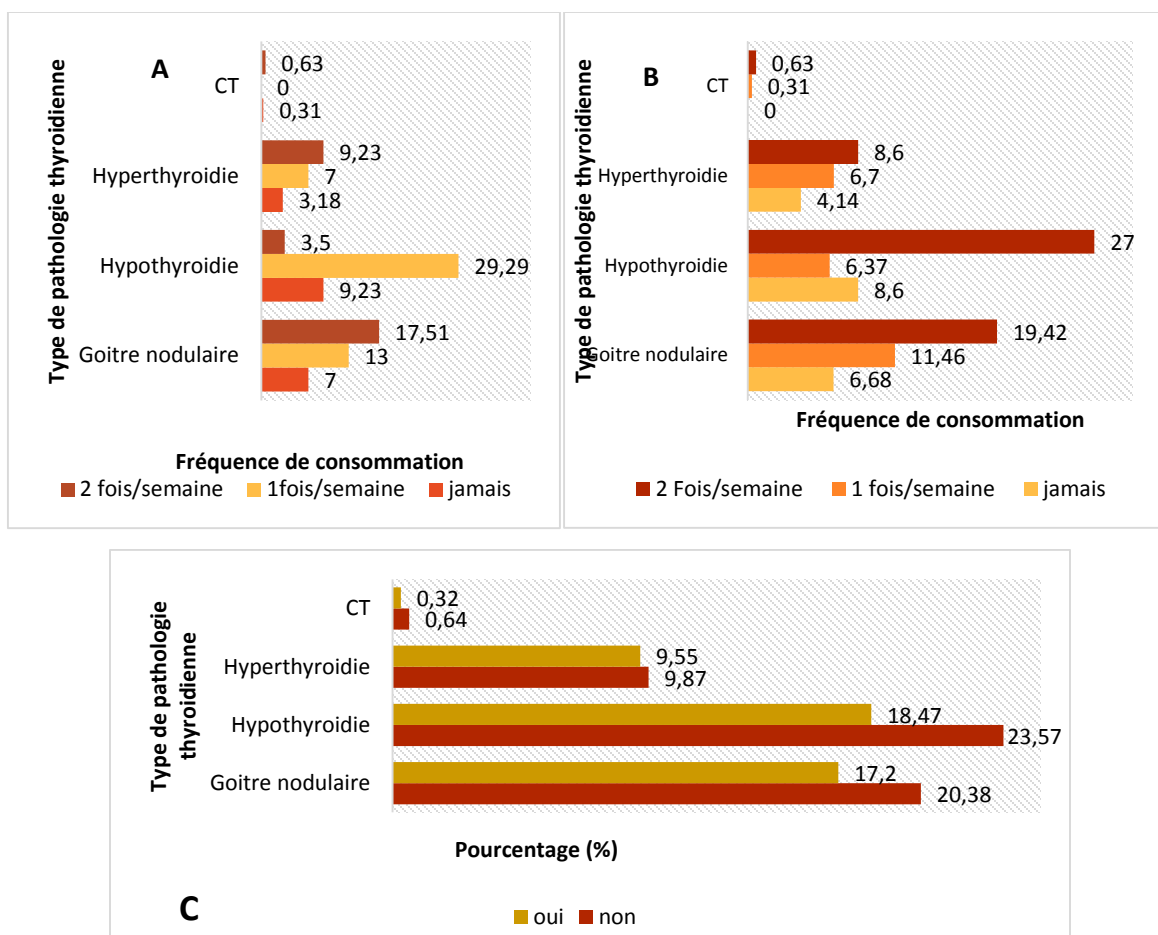


Figure.35. Répartition selon les habitudes alimentaires (n=314)

A- Répartition selon la consommation des poissons et fruits de mer ; **B-** Répartition selon la consommation de légumes crucifères ; **C-** Répartition selon la consommation du café

3.3.4. Facteurs menstruels

Afin d'étudier les facteurs menstruels et reproductifs, nous avons sélectionné les femmes de notre échantillon qui sont de 302 femmes, nous avons éliminé un cas âgé de 6 ans n'étant pas concerné dans la répartition des facteurs hormonaux et reproductifs.

3.3.4.1. Répartition selon cycle menstruel

Nous avons répartis les 301 femmes selon le fait d'avoir un cycle menstruel régulier ou non régulier (irrégulier). Leur répartition est représentée dans la figure 36. En effet, 67.44% ont un cycle régulier et 32.55% ont un cycle irrégulier.

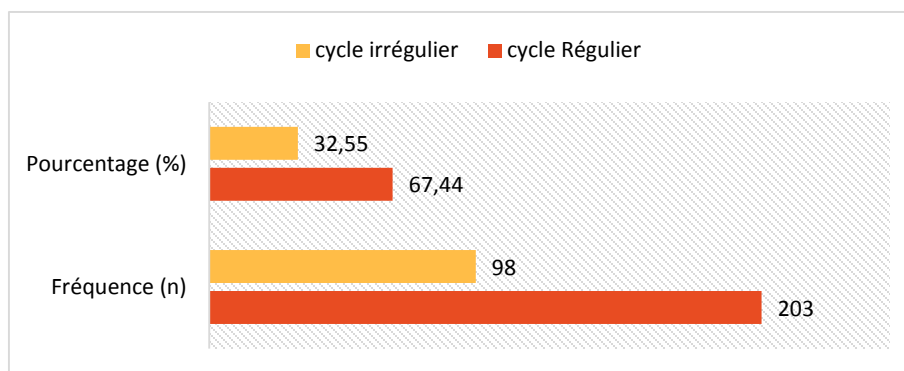


Figure.36. Répartition femmes en fonction de type du cycle menstruel (n=301).

Ensuite, nous avons départagés les deux statuts du cycle menstruel (régulier/ irrégulier) selon le type de pathologie, la répartition est représentée dans la figure 37. Nous constatons que les plus fortes proportions pour chaque pathologie sont concernées par un cycle régulier à savoir 24.5% pour les goitres nodulaires, 29.47% pour les hypothyroïdies, 12.58% pour les hyperthyroïdies, et enfin presque 1% pour les CT.

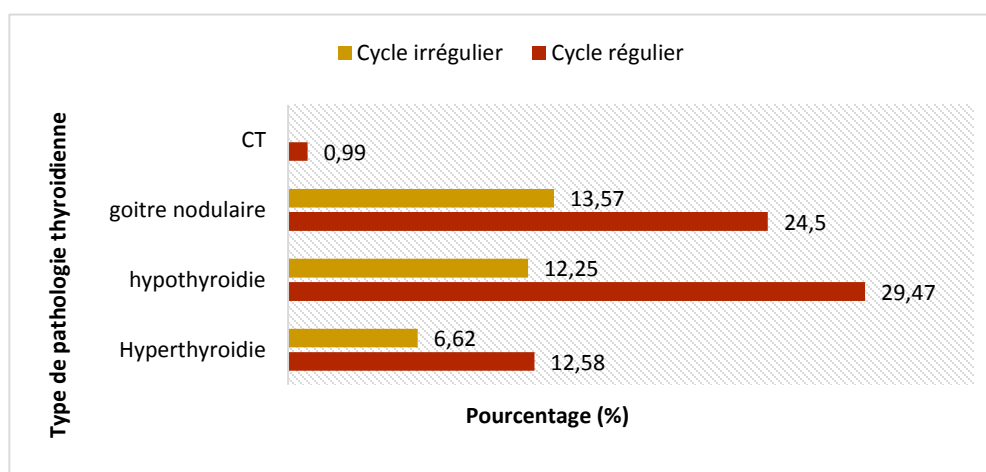


Figure.37. Répartition des femmes selon leur cycle menstruel (n=301).

3.3.4.2. Répartition selon l'âge de 1^{ière} règle

La répartition des cas en fonction de l'âge de leur 1^{ière} règle est représentée dans la figure 38. On remarque un taux élevé des femmes ont eu leurs règles a l'âge de 12 ans ou moins et ceci pour toutes les pathologies (15.28% pour le goitre nodulaire, 14.95% pour l'hypothyroïdie, 8.97% pour l'hyperthyroïdie, et 0.66% pour les CT).

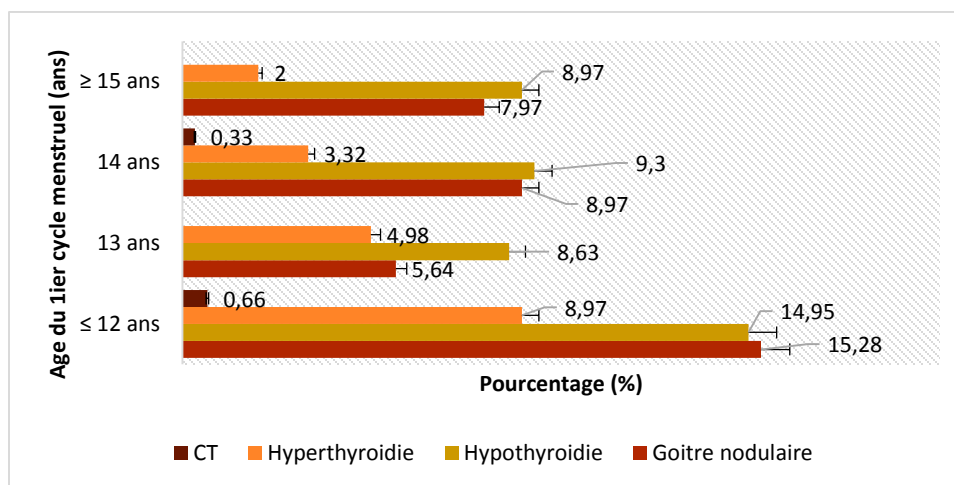


Figure.38. Répartition des femmes selon l'âge de leur 1^{ière} règles (n=301).

3.3.4.3. Répartition selon la longueur du cycle menstruel

Nous avons sélectionné les sujets ayant un cycle menstruel régulier (n=203 cas) afin d'étudier l'association des pathologies avec la longueur du cycle menstruel. La figure 39 montre la répartition des cas selon la longueur de leur cycle. On observe des taux élevés chez les femmes ayant un cycle de 28 jours (19.7% hypothyroïdie, 15.76% goitre nodulaire, 8.87% hyperthyroïdie).

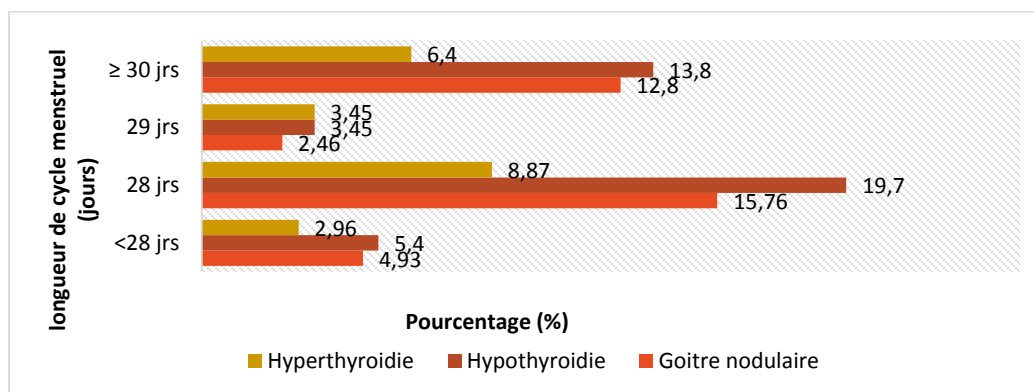


Figure.39. Répartition des femmes selon la longueur de leur cycle menstruel (n=203).

3.3.4.4. Répartition selon le statut ménopausique

Au sein de notre échantillon, une seule femme était âgée de 6 ans et de ce fait a été exclue du calcul, La répartition est représentée dans la figure 40.

On observe que les femmes ménopausées présentent les différentes pathologies avec 25.58% hypothyroïdie, 20.27% goitre nodulaire, 15.61% d'hyperthyroïdies et 0.66% CT).

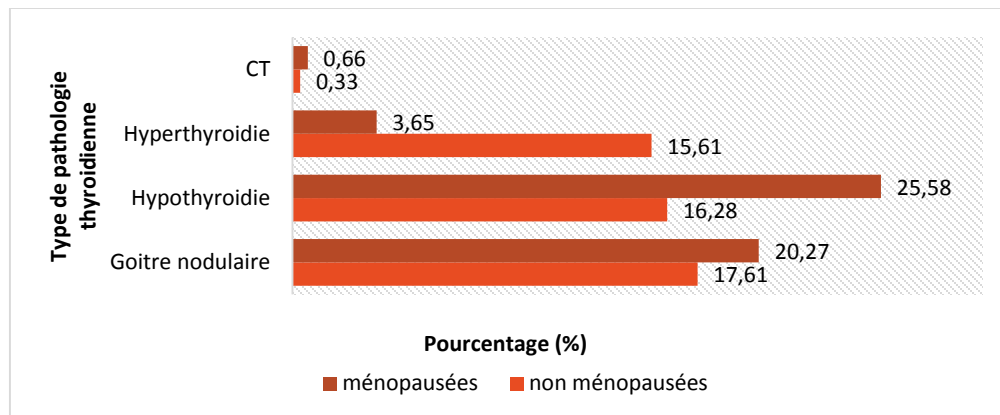


Figure.40. Répartition des femmes selon le statut ménopausique (femmes non ménopausées vs femmes ménopausées, n=301).

3.3.4.5. Répartition selon la prise des contraceptifs

La figure 41 illustre la répartition des femmes selon la prise de contraceptifs. On observe que le taux le plus élevé est celui des femmes qui ne prennent pas des contraceptifs, pourtant elles présentent les différentes pathologies avec les proportions suivantes : 24.92% hypothyroïdie, 19.93% goitre nodulaire, 9.97% hyperthyroïdie, 1% CT.

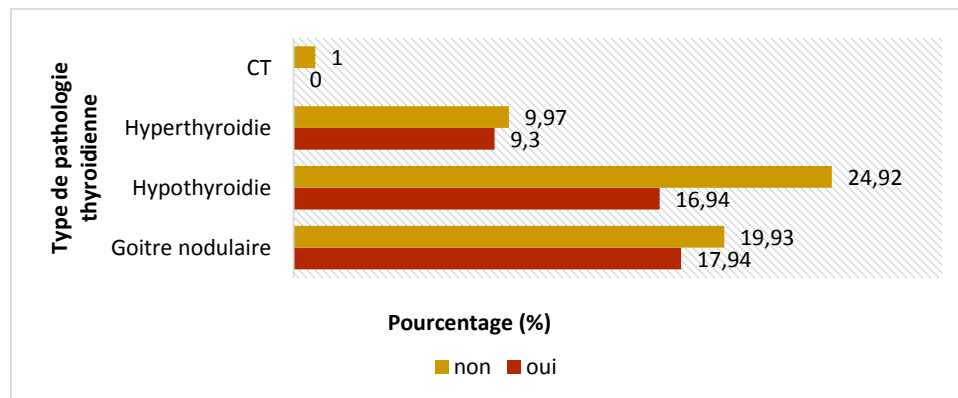


Figure.41. Répartition des femmes selon la prise ou non des contraceptifs (n=301).

3.3.5. Facteurs reproductifs

3.3.5.1. Répartition selon le nombre de grossesse à terme

Afin d'avoir des résultats précis, nous avons enlevé la tranche d'âge des patients appartenant à la classe d'âge (0-15 ans), au nombre de 11 cas. Donc les réponses des 291 cas ont été traitées pour examiner l'association du nombre de grossesses à terme avec le risque de développer une maladie thyroïdienne ; ceci est illustré sur la figure 42. On remarque que plus de 71% des femmes en eu au moins une grossesse à terme et 25.7% d'entre elles ont eu entre 3-4 grossesses à terme.

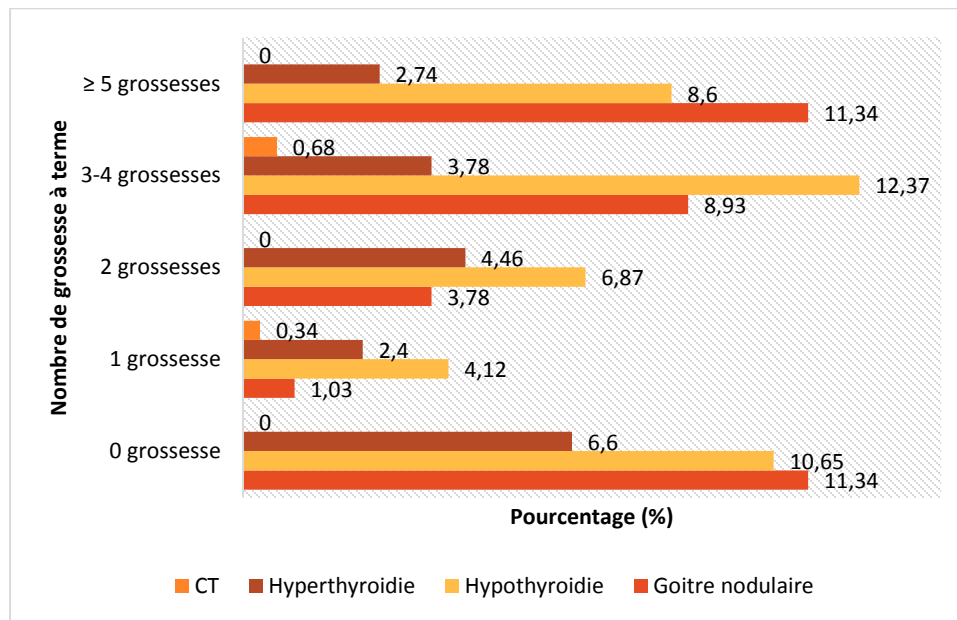


Figure 42. Répartition des femmes selon le nombre de grossesses à terme (n=291).

3.3.5.2. Répartition selon l'antécédent de fausses couches

La répartition des femmes en fonction du nombre de fausses couches est représentée dans la figure 43. On observe un taux élevé des femmes qui n'ont jamais fait de fausses couches cependant, elles présentent les pathologies thyroïdiennes étudiées avec 27.14% hypothyroïdie, 25.43% goitre nodulaire, 13.05% hyperthyroïdie.

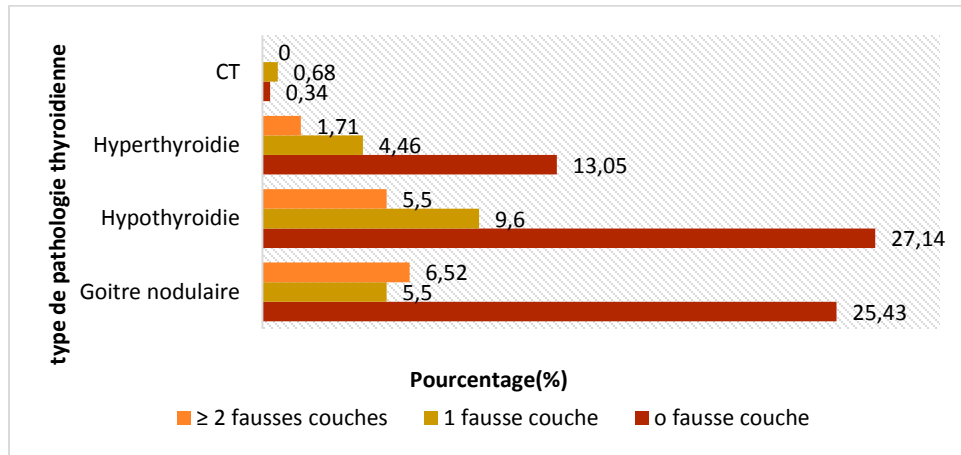


Figure.43. Répartition selon l'antécédent de fausses couches (n=291).

3.3.5.3. Répartition selon le statut d'allaitement

La répartition des cas en fonction du statut d'allaitement est représentée dans la figure 44. On observe que les femmes allaitantes emportent pour toutes les pathologies, notamment pour l'hypothyroïdie où leur proportion atteint 30.6%, ensuite 23% goitre nodulaire, 10.65% hyperthyroïdie et 0.69% CT.

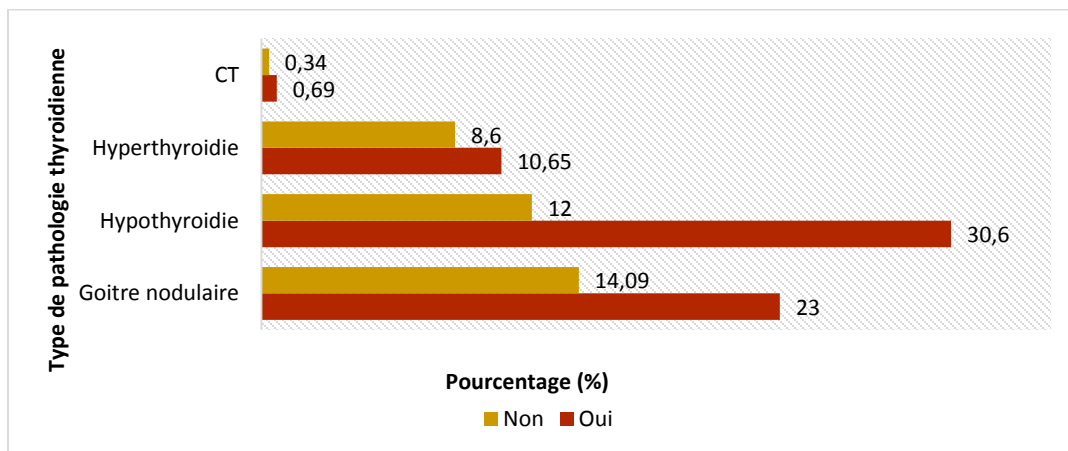


Figure.44. Répartition des femmes selon le statut d'allaitement (n=291).

3.3.5.4. Répartition selon l'antécédent d'une pathologie reproductive

Concernant les antécédents d'une pathologie reproductive, les résultats sont résumés sur la figure 45. On observe que la majorité des femmes n'ont jamais eu un antécédent de pathologie

reproductive (91.39%). Toutefois, 7,94 ont fait un fibrome utérin, 0,66 et 0,33 % ont fait respectivement une hystérectomie ou une ovariectomie.

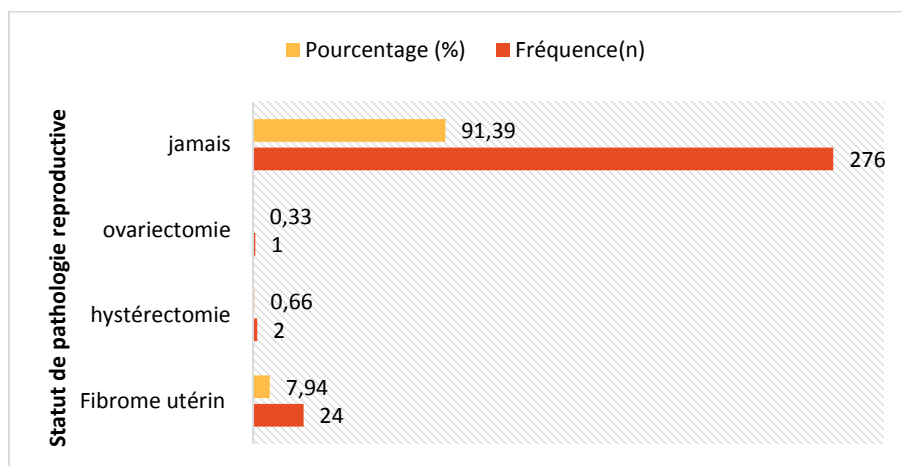


Figure.45. Répartition des femmes en fonction d'antécédent d'une pathologie reproductive (n=302).

3.3.6. Facteurs médicaux

3.3.6.1. Répartition selon l'exposition aux radiations médicales

La répartition en fonction de l'exposition médicale aux radiations est représentée dans la figure 46. On observe que les taux les plus élevés sont ceux qui ne sont pas exposés aux radiations médicales pour les deux pathologies : hypothyroïdie (22.61%) et goitre nodulaire (19.11%).

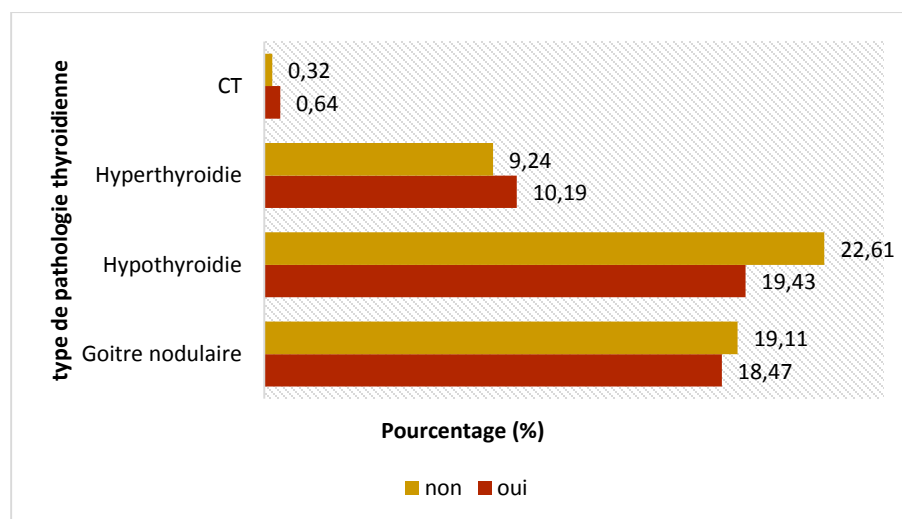


Figure.46. Répartition de l'échantillon selon l'exposition médicale (n=314).

3.3.6.2. Répartition selon l'association avec d'autres pathologies chroniques

Les réponses des participants à notre questionnaire selon l'éventuelle prise de traitement pour d'autres pathologies chroniques sont représentées dans la figure 47. On observe que 17.52% avec un goitre nodulaire sont sous traitements pour une pathologie chronique, suivit de 16.24% des hypothyroïdiens, 5.1% d'hyperthyroïdiens et de 0.32% des CT.

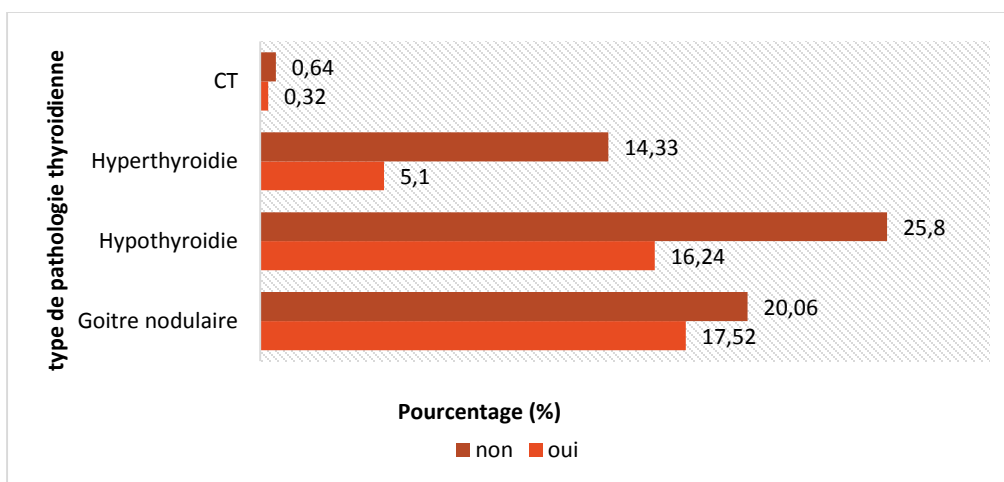


Figure.47. Répartition de l'échantillon selon la présence et le traitement d'autres pathologies chroniques (n=314).

3.3.7. Exposition aux radiations électromagnétiques

3.3.7.1. Téléphone portable

La répartition des patients en fonction de la durée de l'utilisation de téléphone par jour est représentée dans la figure 48. On remarque que 100% des patients utilisent le téléphone portable, On a défini trois durées moyennes et l'on a noté que 27.7% des hypothyroïdiens l'utilisent pour une durée de 11-30 min/jour, 25.8% des goitres nodulaires, 12.42% d'hyperthyroïdiens et même 0.63% des CT.

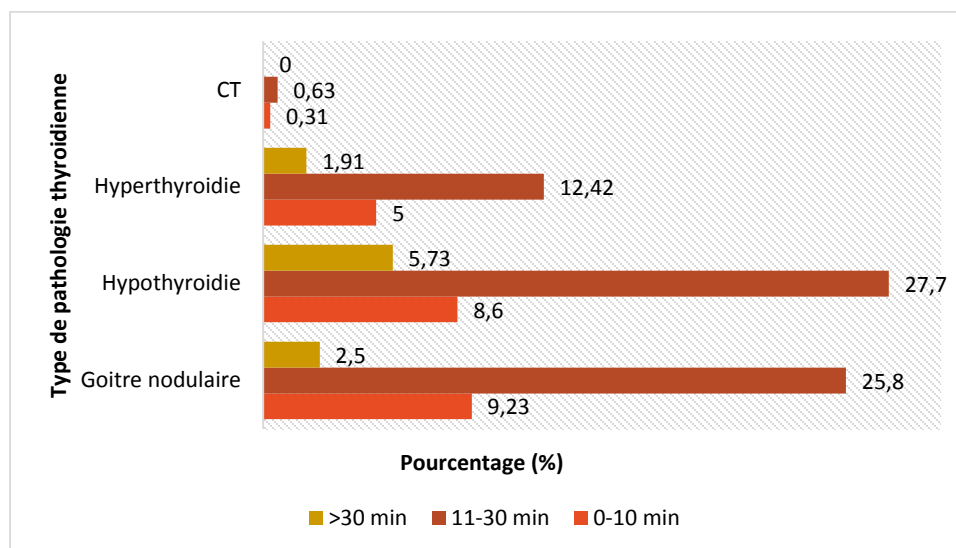


Figure.48. Répartition de l'échantillon selon leur utilisation du téléphone portable minute par jour (n=314).

3.3.7.2. Autres appareils électroniques

La répartition des cas en fonction de l'utilisation journalière des appareils électroniques émetteurs radiofréquence (micro-ordinateurs, tablettes...etc.) est représentée dans la figure 49. On observe que plus de 30% des patients utilisent quotidiennement les appareils électroniques et ceci pour les quatre classes de pathologies (8,28% des goitres nodulaires, 13,69 % hypothyroïdiens, 7,32 % hyperthyroïdiens ainsi que 0.64% des CT).

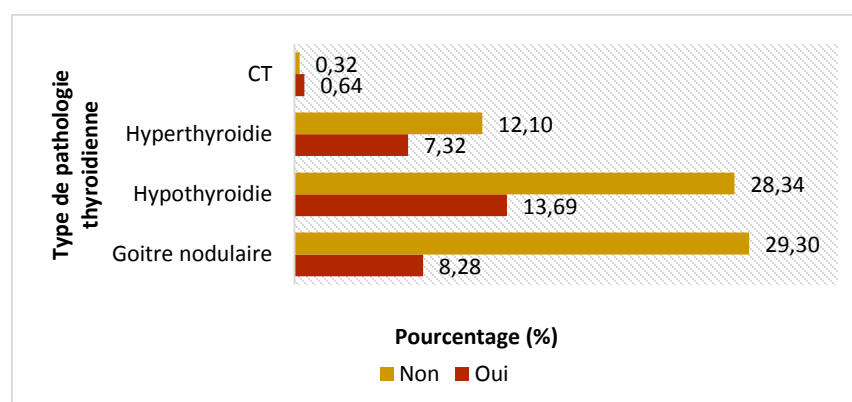


Figure.49. Répartition de l'échantillon en fonction d'utilisation des appareils électroniques (n=314).

3.3.8. Exposition aux PT

3.3.8.1. Produits cosmétiques

La figure 50 illustre la répartition de l'échantillon en fonction d'utilisation des produits cosmétiques. On observe que plus de 54% de notre échantillon utilisent quotidiennement des produits cosmétiques dont les taux les plus élevés de ces utilisateurs sont ceux d'hypothyroïdies avec une proportion de 35.03% et celles qui présentent des goitres nodulaires avec 30.89%.

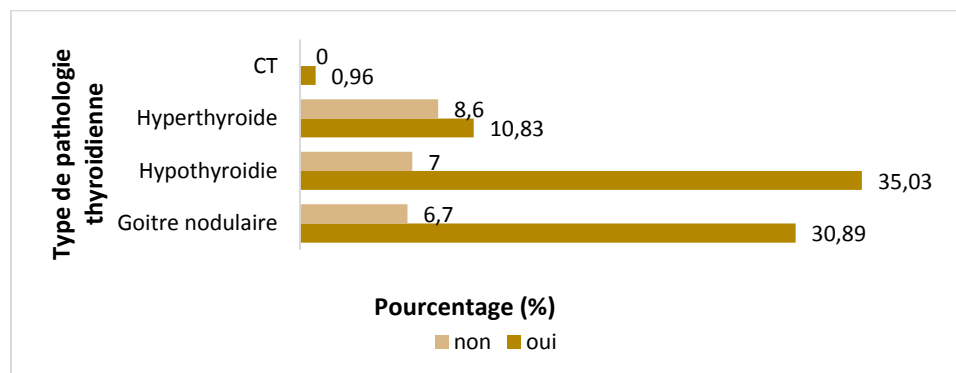


Figure.50. Répartition selon l'utilisation des produits cosmétiques (n=314).

3.3.8.2. Tabac

Concernant le tabagisme, La répartition des cas en fonction de l'exposition au tabac est représentée dans les figures 51 A et B. On remarque un taux de plus de 73% des cas sont non-fumeurs dont les taux les plus élevés sont ceux d'hypothyroïdies 32.17% et hyperthyroïdies 28.66%.

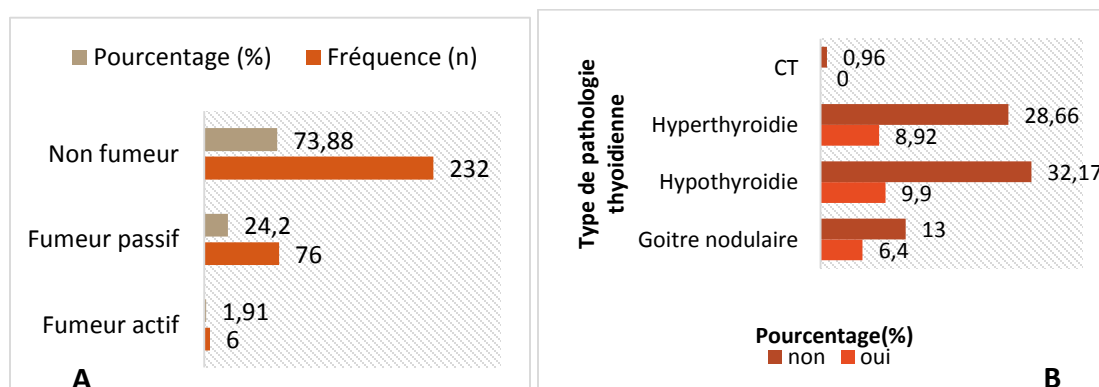


Figure.51. Exposition aux Xénobiotiques.

A. Répartition selon le tabagisme

B. Répartition des pathologies en fonction du tabagisme (n=314)

En dernier lieu, les femmes voilées ayant participé à l'enquête ont été classées en fonction de la qualité et de la matière du foulard utilisée est représentée dans la figure 52. On remarque un taux élevé des femmes voilées utilisant une autre matière que le coton (68%) distribuées sur les quatre classes de pathologies étudiées.

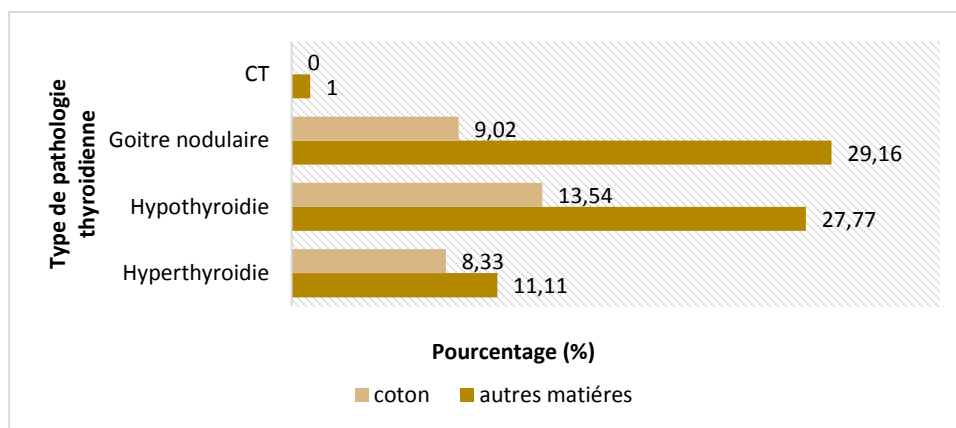


Figure.52. Répartition selon la qualité du foulard utilisé (n=288).

DISCUSSION

4. Discussion

La thyroïde malgré sa petite dimension est une glande très importante chez les vertébrés, car cette dernière intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones qui sont la T₄ et la T₃ (sans oublier la calcitonine). Différents facteurs semblent intervenir dans le bon fonctionnement de celle-ci. Les pathologies thyroïdiennes sont parmi les pathologies endocriniennes les plus répandues dans le monde avec une grande disparité d'une région à l'autre. Elles sont classées après le diabète, qui est la maladie la plus fréquente des endocrinopathies (Guitard-moret et Bournaud, 2009). Les antécédents familiaux des pathologies thyroïdiennes, certaines caractéristiques de la vie hormonale et reproductive, et de nombreux indicateurs environnementaux et alimentaires sont associés au risque de pathologies thyroïdiennes (Leux, 2012; Manji et *al.*, 2006).

Le présent travail s'intéresse à l'étude de l'association des différents facteurs de risque et ces pathologies thyroïdiennes. Afin de réaliser ce travail, Une enquête a été menée chez des patients au niveau des cabinets privés au niveau de la ville d'Annaba où nous avons rassemblé un échantillon diversifié de différentes villes du Nord-Est Algérien.

4.1. Caractéristiques de l'échantillon

4.1.1. Sexe

Bien que les maladies thyroïdiennes ne sont pas strictement féminines ; nous avons marqué une prédominance féminine évidente avec un taux de plus de 96 % et un sexe ratio H/F de 0.039 hommes pour 1 femme.

4.1.2. Age

Plus que 49% des cas avaient moins de 45 ans au moment de la soumission du questionnaire et une moyenne d'âge de 45.09 ± 13.70 ans avec des extrémités de 6 et 81 ans.

4.1.3. Statut matrimonial

78% des cas de notre échantillon sont mariés (14.64% ont une hyperthyroïdie, 34.07% ont une hypothyroïdie, 28.34% ont un goitre nodulaire); 20.07% des cas sont célibataires et 2.23% sont divorcés.

4.2. Cohérence avec la littérature

4.2.1. Facteurs cliniques

4.2.1.1. Type de pathologie thyroïdienne

Nous avons remarqué que notre échantillon est diversifié et regroupe différentes maladies thyroïdiennes. Deux hormonales (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) et une morphologique celle des goitres nodulaires. Au sein de notre échantillon, nous constatons une prédominance de l'hypothyroïdie donnant une proportion de 42%, cependant, sur 314 cas, nous avons enregistré seulement 3 cas de cancer thyroïdien. Les travaux de recherches traitant des études épidémiologiques analysant les différentes pathologies comme elles sont présentes dans notre recherche sont rares. Toutefois, la cohorte SU.VI.MAX, a mis en évidence que l'hypothyroïdie est la pathologie thyroïdienne la plus fréquemment retrouvée dont l'incidence annuelle chez les femmes ont été estimés à 3,1/1 000 et chez les hommes inférieurs à 0,2/1 000 (Estaquio et *al.*, 2009).

4.2.1.2. Age au diagnostic

Une très forte association positive entre l'âge pendant le diagnostic de la maladie et le risque d'une pathologie thyroïdienne est observée dans notre étude ($p=0.002$) ce qui signifie que plus l'âge augmente plus le risque d'avoir une pathologie thyroïdienne augmente (figure 30). Pareillement, nous avons remarqué que les pathologies thyroïdiennes touchent toutes les tranches d'âge et la moyenne d'âge constaté dans notre échantillon est 39.64 ans avec des extrémités de 5 ans et 80 ans. Ce résultat est en accord avec une étude anglaise portée sur 536 patients présentant une pathologie thyroïdienne qui a mis en évidence que les personnes de moins de 40 ans au moment du diagnostic ont une pathologie plus sévère que ceux se présentant plus tard (Allahabadia et *al.*, 2000). Le même résultat trouvé dans une étude japonaise mené sur 371 patients (Aizawa et *al.*, 1989). De plus, nous avons remarqué que la moyenne d'âge des cas pour l'hypothyroïdie est 40.4 ± 13.19 ans avec des extrémités de 12 et 80 ans, et celle du goitre nodulaire est 42.71 ± 14.36 ans avec des extrémités de 5 et 73 ans.

Nous observons un pic de prévalence de 36.6% dans le groupe d'âge >45 ans pour les deux maladies thyroïdiennes (hypothyroïdie et hyperthyroïdie) et les trois cas de CT, de plus, L'hypothyroïdie est la maladie la plus fréquente trouvée dans notre étude. Ce résultat est en accord avec celui de la cohorte SU.VI.MAX réalisée par Estaquio et *al.*, (2009) qui a montré que les maladies thyroïdiennes touchent les sujets d'un âge supérieur à 45 ans.

Au Danemark, dans l'étude de Pedersen et *al.*, (2002), les chercheurs ont observé qu'entre 40-49 et 50-59 ans, les incidences annuelles de l'hypothyroïdie entre 1997 et 1998 étaient, respectivement de 0,29/1 000 et 0,56 /1 000 chez les femmes résidant à Aalborg, et de 0,30/1 000 et 0,86/1 000 chez celles de Copenhague. En Grande-Bretagne, dans la population de Whickham âgée de plus de 40 ans, l'incidence de l'hypothyroïdie a été estimée à 4,1/1 000 par an chez les femmes, et à 0,6/1 000 par an chez les hommes entre 1974 et 1994 (Vanderpump et *al.*,1995).

Nous observons le pic de l'hyperthyroïdie se situe dans le groupe d'âge (26-35ans) et la moyenne d'âge étant de 33.62 ± 12.47 ans avec une prévalence de 6.7%, ensuite il diminue avec l'âge. La moyenne d'âge des cas pour l'hyperthyroïdie est la plus jeune dans les différentes pathologies de notre échantillon, elle est estimée de 33.91ans avec des extrémités de 14 et 66 ans. Ce résultat concorde avec l'étude de **TAYSIDE** en Écosse, où les incidences globales de l'hyperthyroïdie chez les femmes et les hommes n'augmentaient que très faiblement après 40 ans (Flynn et *al.*, 2004). Cependant, les études sur les deux populations Danoises d'Aalborg et de Copenhague ont trouvé que l'incidence de l'hyperthyroïdie était supérieure à celle de l'hypothyroïdie; et qu'elle augmentait très fortement chez les femmes et les hommes dès 40 ans et dépassait 2/1 000 chez les femmes après 60 ans (Pedersen et *al.*, 2002).

A partir de nos résultats, il ressort que l'hypothyroïdie et les goitres nodulaires touchent les cas âgés et que l'hyperthyroïdie touche les cas jeunes. De plus, nous avons observé une moyenne d'âge de moins de 40 ans. Comme la glande thyroïde a un rôle dans le bon fonctionnement de plusieurs organes, donc une anomalie, un excès ou un déficit des HT entraîne une altération du fonctionnement de ces derniers, ce qui conduit les médecins soient généralistes ou bien spécialistes à donner constamment des analyses hormonales thyroïdiennes aux patients afin d'élucider si elles ont un rôle dans l'apparition ou le développement d'autres maladies ; donnant une explication de la découverte précoce et une amélioration des méthodes de dépistage des pathologies thyroïdiennes.

4.2.1.3. IMC

Dans notre étude, nous avons trouvé que 38 % des patients présentent un surpoids, toutefois cette différence n'est pas significative; ce qui implique qu'il n'y a aucune relation entre les maladies thyroïdiennes et le poids (selon l'IMC calculé, $p=0.35$). Nous avons remarqué que les patients les plus touchés ont un $IMC \geq 25$ -29.99 kg/m² et représente un taux de 38.22%, dont le pic de prévalence est observé chez les sujets présentant une hypothyroïdie. Cette tranche de

patients indique un surpoids selon la classification de l'OMS (2018). Suivie de 33% qui sont des patients dont l'IMC est de 18.5-24.99 kg/m², cette tranche est considérée comme ayant une corpulence normale selon l'OMS (2018). Ensuite 26% des patients sont classés dans le groupe $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ qui indique une obésité variant de modéré jusqu'à l'obésité morbide ou massive (OMS, 2018). Finalement nous avons observé que la tranche la moins touchée est la tranche d'IMC $< 18 \text{ kg/m}^2$ avec une prévalence de presque de 2% qui indique une insuffisance pondérale (OMS, 2018).

Dans la littérature, une étude antérieure menée par Iacobellis et *al.*, (2005) a mentionné une association positive entre le taux de TSH et l'IMC chez les femmes obèses. Le même résultat été trouvé dans d'autres études (Sari et al., 2003; Knudsen et al., 2005; Bastemir et al., 2007; Fox et al., 2008; Nannipieri et al., 2009). dans la même étude de Iacobellis et *al.*, (2005), les chercheurs ont observé que les sujet obèses avec un IMC supérieur à 40 Kg/m² montrent un taux de TSH significativement plus élevé que chez les sujet moins obèses. D'autres études ont trouvé que le taux de TSH et les HT sont dans les normes ou légèrement augmentées chez des sujets obèses (Roti et al., 2000; Rosenbaum et al., 2000; Krotkiewski, 2000; Tagliaferri et al., 2001; Ritz et al., 2002). Une autre étude, celle de Silas et al., (2007) menée sur 86 sujets non-fumeurs atteints d'une obésité morbide qui ne présentent pas un désordre thyroïdien et ne prennent aucun médicament pouvant altérer le bon fonctionnement de la glande thyroïde, a révélé une forte corrélation positive entre l'IMC (30–67 kg/m²) et le taux de TSH sérique, tandis qu'aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'IMC et le taux de la T₄ libre.

une suralimentation mène à un accroissement de la concentration du taux de T₃ en raison de l'élévation de désiodation de T₄ en T₃ (Bray et al., 1976). Cependant, d'autres travaux ont observé une fonction thyroïdienne et métabolisme hormonal normal chez des sujets obèses (Glass et al., 1981).

Selon la littérature, une analyse épidémiologique réalisée par Peterson et *al.*, (2012) a révisé 37 études portées sur le CT a trouvé une association positive entre l'IMC et le risque de CT. Une autre analyse de 12 études cas-témoins (2473 cas et 4323 témoins) effectuées en USA, Europe, Japon et en Chine a montré une association positive entre l'IMC et le risque de CT chez les femmes, par contre aucune association n'est observé chez les hommes (Dal Maso et al., 2000). Pareillement, trois études prospectives ont été réalisées en vue d'une meilleure étude de la relation entre l'IMC et le CT. La première étude réalisée aux USA sur des hommes et des femmes âgés entre 50-71 ans a trouvé que les individus avec un surpoids (IMC=25-29.9Kg/m²)

et une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ont un risque élevé de développer un CT (Leitzmann et *al.*, 2010). La deuxième étude a été effectuée par Meinhold et *al.*, (2010) aux Etats Unis où ils ont trouvé qu'un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ est associé à un risque du CT élevé chez les femmes. La troisième étude réalisée en France sur des femmes âgées entre 40 et 65 ans révèle qu'avec chaque accroissement de 5 kg/m^2 dans l'IMC, il y a une augmentation de 20% du risque de CT (Clavel-Chapelon et *al.*, 2010).

Malheureusement, il n'y a pas beaucoup d'études qui démontrent clairement la relation entre le poids et les pathologies thyroïdiennes. La question reste toujours posée, est-ce que développer une maladie thyroïdienne provoque un changement dans le métabolisme et le poids ou bien les changements de ces derniers peuvent altérer le fonctionnement de la glande thyroïdienne ?

A partir de nos résultats, aucune association n'est constatée, ce qui mène à expliquer que les pathologies thyroïdiennes dans notre échantillon ne dépendent pas du poids de nos patients.

4.2.2. Autres facteurs

4.2.2.1. Antécédents familiaux

Plus que la moitié (53%) de notre échantillon ont au moins un membre de leur famille avec une pathologie thyroïdienne.

Nos prévalences sont compatibles avec certaines études qui ont fait état des antécédents familiaux dans 50 à 60 % des cas de maladie thyroïdienne (Bartels, 1941 ; Hall et Stanbury, 1967; Brix et *al.*, 1998; Brix et Kyvik 1998; Manji et *al.*, 2006 et Leux, 2012).

Nous n'avons pas observé une association significative entre le risque d'une pathologie thyroïdienne et le fait d'avoir un antécédent familial ($p=0.27$) En analysant les types de degré de parenté familiale entre les cas de notre échantillon, nous n'avons pas aussi trouvé une association significative entre les pathologies thyroïdiennes et le degré de parenté ($p=0.26$). Nous n'avons pas trouvé beaucoup d'études sur la relation entre les maladies thyroïdiennes et les antécédents familiaux ; néanmoins, nos résultats ne sont pas en accord avec l'étude de Manji et *al.*, (2006) qui ont trouvé une association entre le fait d'avoir un antécédent familial et le risque d'une maladie thyroïdienne. En plus, dans une étude prospective, les chercheurs ont trouvé que plus la personne présente un antécédent familial d'une maladie thyroïdienne, plus il y a un risque de développer cette dernière (Strieder et *al.*, 2008).

Dans la littérature, les études menées dans les pays nordiques (Norvège et Islande) et dans l'Utah, le risque relatif de CT chez les sujets ayant des antécédents familiaux de CT (Goldgar et *al.*, 1994; Hemminki et Vaittinen, 1999; Hrafnkelsson et *al.*, 2001; Kerber et O'Brien, 2005). D'autres études se sont intéressées à l'implication des antécédents familiaux comme facteur de risque du CT, il ont rapporté des odds ratios variant entre 3 et 8 (Ron et *al.*, 1991; Galanti et *al.*, 1997; Mack et *al.*, 2002; Memon, Berrington De Gonzalez et *al.*, 2004; Brindel et *al.*, 2010; Xu, Li et *al.*, 2012). Selon des travaux, une augmentation du risque du CT associée aux antécédents familiaux peut être liés à l'existence de facteurs de risque génétiques communs, soit ils ont un mode de vie similaire, ou bien des expositions environnementales communes entre les membres d'une même famille (Fagin, 1997; Frich et *al.*, 2001; Memon, Berrington De Gonzalez et *al.*, 2004).

Notre résultat peut être expliqué par le fait que l'effectif de notre échantillon n'est pas suffisant pour avoir un résultat tangible sur la relation ou bien l'association entre les antécédents familiaux et l'apparition d'une maladie thyroïdienne.

4.2.2.2. Lieu de résidence, Iode et les habitudes alimentaires

Durant la période de notre enquête (2013-2015), la ville d'Annaba est la seule ville dans le Nord-Est algérien qui dispose d'endocrinologues : un service hospitalier étatique d'endocrinologie et 4 cabinets privés d'endocrinologie dans toute la ville. Ce qui a fait que notre échantillon soit riche regroupant des patients de différentes origines géographiques du Nord-Est Algérien. Les cas interrogés habitaient plus de 5 ans dans ces villes. Nous avons observé que plus que 47% des cas sont originaires d'Annaba, et que 53 % habitent dans les villes avoisinantes.

Nous n'avons pas trouvé une association entre la région où résident les patients interrogés et le risque d'une pathologie thyroïdienne ($p=0.87$). Malgré cette non signification, ces proportions alarmantes peuvent être expliquées par le fait que chaque ville est exposée à des différents facteurs par rapport à l'autre. Prenant le cas de la ville de Skikda qui présente un taux élevé des pathologies thyroïdiennes qui pourraient être dues à la présence d'une industrie de mercure (Mezedjri, 2008; Mohamed Ben Ali, 2014 ; Benhamza, et *al.* ; 2015) en plus la ville de Guelma qui est considérée comme une zone endémique des goitres en raison de déficience en iode (Guidoum, 2015). IL est important de noter, que l'Algérie a mis en place une politique nationale de supplémentation d'iode dans le sel depuis les années 1990 (Guidoum, 2015), cependant, les informations sur les niveaux d'iodines dans différentes populations sont indisponibles.

Pareillement, la ville d'Annaba est devenue une ville très polluée par la présence de différentes industries comme celle du complexe Arcelor Mittal (ex El Hadjar), en plus de Fertial : l'usine fabrication des engrais et des produits phytosanitaires ce qui confronte la population Bônoise à une exposition journalière à d'innombrables agents chimiques considérés comme des perturbateurs de l'homéostasie du corps de l'individu et du système endocrinien.

Une étude réalisée chez des populations des pays industrialisés, a trouvé que celles soumises à un environnement déficitaires en iode seraient moins assujetties à l'hypothyroïdie par apport aux zones où l'apport est élevé voir excessif (Laurberg *et al.*, 2001). Une autre étude a montré aussi que la carence et l'excès en iode affectent la fonction de la glande thyroïdienne (Khatiwada *et al.*, 2015).

La prévalence des goitres dans la population mondiale est importante. Elle a été estimée à 15,8 % en 2003 par l'OMS (Guitard-Moret et Bournaud., 2009), et se réduit dans les pays où l'apport iodé est adéquat, elle est plus élevée dans l'ensemble de l'Europe occidentale qui souffre de carence relative en iode. En effet, des études épidémiologiques réalisées au Maroc ont confirmé l'augmentation de la fréquence du goitre avec l'altitude, à cause de la carence iodée qui en résulte (Wémeau, 2012).

D'autres études ont montré que le fait d'habiter dans une zone d'endémie goitreuse augmente le risque d'avoir un CT, dans des pays comme la Suisse (Levi *et al.*, 1991), le nord de l'Italie (Franceschi *et al.*, 1989), ou la Suède (Wingren *et al.*, 1993). D'autre part; en Suède, Wingren *et al.*, (1993) ont observé que le fait d'habiter sur le littoral diminue significativement le risque de développer un CT.

En ce qui concerne **les habitudes alimentaires**, nous avons marqué un taux de 83.1% des cas consommant au moins une fois par semaine **les fruits de mer**. De plus, une association positive hautement significative est observée dans la plus part des pathologies thyroïdiennes avec la consommation des poissons et autres fruits de mer ($p=0.002$), ce qui fait que plus la fréquence de consommation augmente plus il y a un risque de développer une maladie thyroïdienne pour les cas d'hyperthyroïdie, or, pour les cas d'hypothyroïdie, la fréquence consommation une fois/semaine et de ne jamais consommer des poissons et fruits de mer est plus élevée que la consommation 2fois/semaine. Généralement les poissons et fruits de mer sont une source naturelle très riche en iode (Teas *et al.*, 2004 ; Chung, 2014) et comme nous avons indiqué précédemment un apport excessif ou limité en iode mène au développement des goitres et autres maladies thyroïdiennes (Vanderpump, 2011; Xin *et al.*, 2014; Chung, 2014). Le même résultat

trouvait par Hengqiang et *al.*, (2014) qui stipule qu'il existe une corrélation entre l'apport en iode et les maladies thyroïdiennes; les apports élevés en iode pourrait conduire à l'apparition de maladies thyroïdiennes telles que la thyroïdite de Hashimoto, goitre nodulaire, et l'hyperthyroïdie par l'intermédiaire d'un mécanisme à long terme.

Une analyse combinée de 13 études cas-témoins, menée en Europe, aux Etats-Unis et en Asie, n'ont signalé aucune association globale du CT avec la consommation de poissons (Bosetti et *al.*, 2001). D'autres études ont signalé également des associations positives entre le risque des maladies thyroïdiennes et la consommation de sauce de poisson, du poisson séché ou salé (Horn-Ross et *al.*, 2001; Memon et *al.*, 2002), et des associations négatives avec la consommation des poissons d'eau salée (Mack et *al.*, 2002) ou du poisson frais (Memon et *al.*, 2002). Selon la littérature, ces incohérences entre les études peuvent être expliquées par des différences dans la disponibilité de l'iode local, et l'hypothèse suggère qu'une consommation élevée de poisson ou de fruits de mer serait considérée comme facteur protectif dans les zones présentant une carence en iode, et nuisible dans les zone où l'iode est facilement disponible, et n'aurait aucun effet dans les régions où l'apport en iode est adéquat (Bosetti et *al.*, 2001; Truong et *al.*, 2010).

Au sujet de la consommation de légumes crucifères, nous avons noté que 81.5% des patients de notre échantillon en consomment. De plus, une association positive très hautement significative est observée entre la consommation des légumes crucifères au moins une fois par semaine et le risque de développer une pathologie thyroïdienne ($p=0.013$), comme il est montré dans la figure 35, plus la fréquence de consommation des légumes crucifères augmente plus il y a un risque de développer une pathologie thyroïdienne, et ceci peut être due à la présence des composés perturbateurs comme glucosinolates ou thioglucosides qui altèrent la fonction de la glande thyroïdienne dans ces derniers.

Estaquio et *al.*, (2009) ont trouvé que les légumes crucifères qui sont riches en précurseur de l'anion thiocyanate « SCN » ainsi qu'une consommation assez importante exerce une élévation des concentrations plasmatiques de SCN, bloque l'utilisation de l'iode (Kiranmayi et *al.*, 2005) et la prolifération cellulaire ce qui mène à l'apparition des carcinomes thyroïdiens (Truong et *al.*, 2010).

Dans la littérature, une étude mentionnant que les changements dans les habitudes alimentaires sont fortement associées à l'incidence des maladies thyroïdiennes (Markaki et *al.*, 2003) et les deux groupes alimentaires largement cités dans les études épidémiologiques sont les

glucosinolates ou thioglucosides présents dans les crucifères (Bosetti et *al.*, 2002). Une autre étude a rapporté qu'une forte consommation de légumes crucifères est associée à une augmentation du risque de goitre chez les personnes qui n'ont jamais vécu dans les zones endémiques de goitres en Suède (Galanti, Hansson et *al.*, 1997). Parmi des sujets japonais avec une consommation plus fréquente de légumes crucifères, un odds ratio élevé a été rapporté (Bosetti et *al.*, 2002). Une autre étude effectuée au Koweït (Memon et *al.*, 2002) a rapporté un risque accru de CT chez les consommateurs de choux ou chou-fleur.

Bien que plus de 60% des personnes questionnées consomment **des produits caféiques**, par conséquent, aucune liaison n'est observée entre cette consommation et le risque des pathologies thyroïdiennes ($p=0.79$). Nous n'avons pas trouvé des études portant sur la consommation des produits caféiques et les pathologies thyroïdiennes, mais notre résultat peut être expliqué par le fait que les produits caféiques ne constituent pas un facteur de risque des maladies thyroïdiennes ou bien notre échantillon n'est pas assez suffisant pour analyser clairement ce facteur.

4.2.2.3. Facteurs hormonaux

Nous avons observé que plus de 67 % des femmes présentent un cycle menstruel régulier dans toutes les pathologies de notre échantillon. Nous avons remarqué qu'il n'existe aucune association entre les pathologies thyroïdiennes et la nature de cycle menstruel étant donné que la valeur de p est non significative ($p=0.32$). Des études se sont intéressées sur l'impact des désordres thyroïdiens sur la régularité du cycle menstruel chez la femme mais nous n'avons pas trouvé des études réalisées sur l'influence de la régularité et l'irrégularité du cycle menstruel sur les pathologies thyroïdiennes (Krassas et *al.*, 2010 ; Stagnaro-Green et *al.*, 2011 ; Carp et *al.*, 2012 ; Jefferys et *al.*, 2015).

On s'intéressant à **l'âge des 1^{ières} règles** chez les femmes de notre échantillon, nous avons observé que la tranche la plus importante est celle des sujets qui ont leurs 1^{ier} cycle menstruel à l'âge de 12 ans ou moins (39 % des cas) et ceci dans les différentes maladies thyroïdiennes. Nous avons remarqué que plus que 22 % des femmes ont eu leur 1^{ier} cycle menstruel à l'âge de 14 ans, ensuite 18.75% l'ont eu à l'âge de 15 ans ou plus. L'âge moyen des 1^{ières} règles est de 13.10 ans. L'âge moyen chez celles qui présentent une hyperthyroïdie est un peu plus jeune (12.70 ans) que celles qui présentent les deux pathologies à savoir l'hypothyroïdie et le goitre nodulaire qui est de 13.11 ans. Nous n'avons pas marqué une association des maladies thyroïdiennes avec l'âge des 1^{ières} règles ($p=0.27$).

Pareillement, Nous n'avons pas trouvé des études sur l'association entre l'âge des 1^{ières} règles et le risque de l'une des pathologies : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre nodulaire, Cependant, dans la littérature, des études ont montré une association positive entre l'âge tardif aux premières règles et le risque de CT (Leux, 2012). Les mêmes résultats trouvés par une méta-analyse de Negri, et *al.*, (1999) et ceux des études cas-témoins ultérieures (Rossing et *al.*, 2000; Memon et *al.*, 2002; Truong et *al.*, 2005; Brindel et *al.*, 2008).

Une autre étude note une association modérée entre un âge tardif aux 1^{ières} règles et le risque de CT (Horn-Ross et *al.*, 2011), par contre d'autres travaux n'ont trouvé aucune association (Iribarren et *al.*, 2001; Navarro et *al.*, 2005; Meinhold et *al.*, 2010; Schonfeld et *al.*, 2011).

Concernant **la durée du cycle menstruel** chez les femmes, un pic de prévalence de plus de 46% est observé chez les sujets ayant un cycle menstruel de 28 jours. Malgré l'existence d'un taux assez important ayant un cycle menstruel qui dépasse 30 jours (33%), aucune association significative n'est exprimée entre la longueur du cycle menstruel et le risque d'avoir une maladie thyroïdienne prenant en compte la valeur de $p = 0.78$. Pour ce point, nous n'avons pas aussi trouvé des études sur la relation entre la longueur du cycle menstruel et le risque des maladies thyroïdiennes.

Néanmoins, nous avons pu observer une association très hautement significative entre le risque de pathologie thyroïdienne et **le statut ménopausique** ($p < 0.0001$) comme il est exposé dans la figure 40 où l'on observe un taux des femmes ménopausées élevé par rapport au taux des femmes non ménopausées pour les deux pathologies (hypothyroïdie et goitre nodulaire), En revanche, pour les sujets d'hyperthyroïdie, on remarque que le taux des femmes non ménopausées est élevé par rapport celui des femmes ménopausées.

Ceci peut être dû aux changements hormonaux altérant l'homéostasie de l'organisme où la ménopause devient un risque au développement d'hypothyroïdie et de goitres nodulaires, en effet, les changements hormonaux sont constants durant la période de fertilité de la femme et peuvent endommager le fonctionnement de la glande thyroïde entraînant l'apparition d'hyperthyroïdie.

Nous n'avons pas trouvé des travaux sur l'association entre le statut ménopausique et les hyperthyroïdies, hypothyroïdies et goitres nodulaires. Cependant, dans la littérature, une association inverse est observée entre l'âge à la ménopause et le risque de CT (Negri, Dal Maso et *al.*, 1999; Memon et *al.*, 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et *al.*, 2005;

Brindel et *al.*, 2008; Leux, 2012) suggérant qu'une exposition chronique aux hormones ovariennes, notamment aux estrogènes, exercerait un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer de la thyroïde.

En revanche, d'autres études ont observé une augmentation du risque de CT chez les femmes durant leur période de fertilité et une diminution après la ménopause (Key et *al.*, 2001; Bisschop et *al.*, 2006; Tahboub et Arafah, 2009), ce résultat a permis aux chercheurs de suggérer l'hypothèse selon laquelle les facteurs du cycle menstruel sont impliqués dans la cancérogenèse thyroïdienne favorisant un risque d'accroissement pendant la vie hormonale chez la femme; tandis que les hommes ont un accroissement constant du risque tout au long de leur vie (Schottenfeld et Fraumeni, 2006). Une autre méta-analyse menée par Yijuan et *al.*, (2015) montre que la ménopause à un âge tardif pourrait augmenter le risque d'un CT.

Un âge tardif aux premières règles et un âge précoce à la ménopause diminuent tous les deux la durée d'exposition aux hormones ovariennes au cours de la vie chez la femme, ce qui pourrait constituer un facteur protectif contre le CT (Kelsey et *al.*, 1993; Key et *al.*, 2001; Chavez-MacGregor et *al.*, 2005). Ces deux facteurs : l'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause sont également sous l'influence de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux qui seraient impliqués dans l'étiologie des CTs (Rees, 1993).

À propos de la contraception, bien que plus de 44 % des cas de notre échantillon utilisent des contraceptifs (oraux ou mécaniques (stérilet), aucune association significative n'est trouvée entre la prise de ces contraceptifs et le risque d'une pathologie thyroïdienne ($p=0.46$). Néanmoins, dans les travaux de Wong et *al.*, (1996) aucune association significative n'est observée entre l'utilisation passée de contraceptifs oraux et la présence de nodules thyroïdiens. En contradiction avec d'autres études, comme dans la cohorte des femmes participant à l'étude SU.VI.MAX, la prise d'un contraceptif oral était associée à un moindre risque d'apparition de nodules (Estaquio et *al.*, 2009). Le volume thyroïdien mesuré à l'échographie chez les femmes de 35-44 ans de l'étude SU.VI.MAX prenant des stéroïdes oraux était inférieur à celui mesuré chez celles sans contraception orale (Barrere et *al.*, 2000). Au Danemark, Knudsen et *al.*, (2002a) ont trouvé une association inverse non significative entre la prise d'un contraceptif oral et la présence de nodules d'un diamètre ≥ 10 mm à l'échographie. Une étude a noté une diminution du risque du CT chez les femmes qui avaient pris une contraception orale au cours de leur vie (Leux, 2012) ; cependant, d'autres ne trouvaient pas d'association significative entre la prise des contraceptions oraux et le risque de CT (Mack et *al.*, 1999; Iribarren et *al.*, 2001;

Memon *et al.*, 2002 ; Truong *et al.*, 2005 ; Silvera *et al.*, 2005; Navarro Meinhold *et al.*, 2010; Horn-Ross, Canchola *et al.*, 2011 ; Yijuan *et al.*, 2015).

Selon Knudsen *et al.*, (2002a), l'utilisation des contraceptifs oraux pourrait avoir un effet à court terme des stéroïdes oraux sur le volume thyroïdien et le risque de goitre, alors que la formation de nodules (nodulogenèse) correspondrait à un mécanisme physiopathologique plus lent. L'hypothèse émise par Schottenfeld et Fraumeni, (2006) est que les œstrogènes accroissent le niveau de TSH dans le corps, à son tour, ce dernier accroît la croissance de la glande thyroïde. En fait, les récepteurs œstrogéniques sont fortement exprimés dans des tumeurs thyroïdiennes. En plus, l'œstrogène et l'utilisation de contraceptifs oraux, sont tous associés à des taux de T₄ et de T₃ élevés, ce qui pourrait inciter un renouvellement cellulaire accéléré (Adami *et al.*, 2008).

Les résultats de cette partie pourraient être expliqués par le fait que les facteurs menstruels ne représentent pas un risque dans l'apparition ou bien le développement d'une pathologie thyroïdienne dans notre région, ou bien que notre échantillon ne soit pas suffisant pour bien analyser les facteurs menstruels surtout qu'il soit constitué des différentes classes d'âge.

4.2.2.4. Facteurs reproductifs

Nous avons trouvé une association significative entre **le nombre de grossesses** à terme et le risque d'une pathologie thyroïdienne étant donné que la valeur de p est significative (p=0.026), ceci peut être expliqué par les changements des hormones reproductives que la femme subit pendant et après la grossesse surtout le taux d'œstrogènes qui affecte par suite la thyroïde et son métabolisme. Nos résultats sont en accords avec ceux de (Struve *et al.*, (1993) et Kung *et al.*, (2002) qui ont lié l'augmentation de la taille des nodules thyroïdiens préexistants, et l'apparition de nouveaux nodules chez les femmes enceintes aux modifications que l'œstrogène apporte à la glande et aux HT . Une autre étude aussi a lié ces changements au sexe féminin (Pedersen *et al.*, 1993). Adami *et al.*, (2008) ont suggéré que la grossesse est liée à l'augmentation des taux de T₄ et T₃ menant à l'augmentation du renouvellement cellulaire.

D'autres études se sont intéressées à la relation entre la grossesse et le risque de développer une pathologie thyroïdienne. Dans l'étude de **SU.VI.MAX** menée par Estaquio *et al.*, (2009), une diminution du risque d'hypothyroïdie chez les femmes ayant eu au moins trois enfants est observée, cependant celle-ci est non significative. Néanmoins, dans l'étude de Knudsen *et al.*, (2002c), le taux de TSH sanguin chez les femmes nullipares est significativement supérieur à celles ayant déjà fait trois grossesse ou plus (2,18 vs 2,02 µUI/ml, p=0,009) suggérant

l'hypothèse que le nombre de grossesse jouerait un rôle protecteur contre le risque des maladies thyroïdiennes.

Cependant, nous n'avons pas observé une association entre le fait d'avoir eu un antécédent de fausse couche et le risque d'avoir une pathologie thyroïdienne étant la valeur de p trouvée est non significative ($p=0.34$).

Selon la littérature, des travaux récents sur la relation entre le CT et la grossesse (Peterson et al., 2012; Zamora-Ros et al., 2015), n'ont pas trouvé une association significative entre le nombre de grossesse, de fausses couches et le risque du CT. Des études de cohorte et cas-témoins précédentes n'ont pas observé une association entre un antécédent de fausses couches ou d'avortement volontaire et le risque du CT (Mack et al., 1999; Negri et al., 1999; Iribarren et al., 2001; Sakoda et Horn-Ross, 2002; Brindel et al., 2008; Horn-Ross, Canchola et al., 2011). Toutefois, Leux (2012) a observé une augmentation modérée du risque du CT chez les femmes avec un antécédent d'avortement volontaire.

D'autres études (Truong et al., 2005; Brindel et al., 2008) : la première en Nouvelle Calédonie et la deuxième en Polynésie française, ont révélé une association entre l'augmentation de risque de CT et la grossesse; Ces études sont en parfait accord avec celle réalisée par Memon et al., (2002) sur 238 femmes au Koweït où ils ont trouvés qu'il y a une augmentation légère de risque de CT chez les femmes ayant ≥ 5 grossesse à terme.

En outre, d'autres travaux observent une augmentation modérée du risque de CT chez les femmes avec au moins une grossesse à terme par rapport aux femmes nullipares (Mack et al., 1999; Negri et al., 1999; Rossing, Voigt et al., 2000; Memon et al., 2002; Sakoda et Horn-Ross, 2002; Truong et al., 2005; Brindel et al., 2008; leux, 2012). Encore, une étude met en évidence une augmentation du risque de CT chez les femmes ayant au moins trois grossesses à terme (Iribarren et al., 2001).

Concernant l'allaitement, plus de 64% des cas avaient allaité ce qui représente une proportion assez importante; une association significative est mise en évidence entre le fait d'avoir allaité et le risque de développer une pathologie thyroïdienne ($p=0.03$), on attribue cette association aux changements hormonaux pendant l'allaitement chez la femme. Peu d'études ont été réalisées sur le statut d'allaitement et le risque des pathologies thyroïdiennes.

Selon la littérature, la relation entre l'allaitement et les pathologies thyroïdiennes n'est toujours pas claire (Leux, 2012). Les résultats trouvés dans l'étude de Mack et al., (1999) réalisé sur 292 cas de femmes diagnostiquées avec un CT et celle de Leux, (2012) réalisée sur deux populations

différentes, la 1^{ière} sur 621 cas et la 2^{ème} sur 332 cas font état d'une augmentation du risque de CT chez les femmes ayant allaité, tandis que deux études menées en Polynésie française n'ont pas trouvé d'association entre l'allaitement et ce même risque.

Toutefois, Mack et *al.*, (1999) ont trouvé que l'augmentation de la durée de l'allaitement est associé négativement avec le risque de CT, suggérant un rôle protecteur de l'allaitement dans la cancérogenèse thyroïdienne. Des résultats similaires trouvés par Yijuan et *al.*, (2015) stipulent qu'une durée longue de la période d'allaitement est associée à une diminution modérée du risque de CT. Cependant, aucune association entre l'allaitement et risque du CT n'est observée dans l'étude de Negri, et *al.*, (1999) réalisée sur 2247 femmes diagnostiquées avec un CT; ainsi que dans l'étude de Brindel et *al.*, (2008) effectuée sur 201 femmes présentant un CT.

Les divergences de nos résultats avec ceux de la bibliographie pourraient être attribuées à la différence dans la taille de l'échantillon de chaque étude ou bien dans la durée de l'étude elle-même, ou encore à l'origine géographique des malades.

Aussi, nous avons essayé d'étudier le lien entre les antécédents d'une **pathologie reproductive** et les pathologies thyroïdiennes, plus de 91% des femmes n'ont jamais eu une maladie reproductive, et de ce fait, celle-ci n'est pas considérée comme étant un risque de développer une maladie thyroïdienne.

4.2.2.5. Facteurs médicaux

4.2.2.5.1. Exposition aux radiations médicales

Nous n'avons pas observé une association entre le risque de pathologie de la thyroïde et l'exposition médicale aux radiations des sujets interrogés ($p=0.78$).

Nous n'avons pas trouvé des études sur l'association entre l'exposition médicale aux radiations et les pathologies comme l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie. Cependant, une étude menée sur l'irradiation externe (comme irradiation cervicale), dans la région de la tête et du cou, augmente le risque de développer des nodules et des CT, elle est particulièrement dangereuse chez les enfants et adolescents (Nikiforov, 2010; Leenhardt et Grosclaude, 2011, Leux, 2012). Seules les radiations ionisantes reçues pendant l'enfance à forte dose et à débit de dose élevée ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un CT (Ron et *al.*, 1995; Cardis et *al.*, 2005; Nikiforov, 2010; Leenhardt et Grosclaude, 2011, Leux, 2012).

Les radiographies médicales et dentaires constituent le type le plus courant des expositions médicales (United Nations, 2008). Une étude cas-témoins suédoise suivait l'association des

différents examens radiographiques et le CT chez les enfants et les adultes où il apparaît clairement que l'examen le plus fréquent était les rayons X de tête, du cou et de la partie supérieure de la colonne vertébrale, mais il n'était pas significativement associé à l'augmentation du risque de CT chez les enfants et adultes (Inskip et *al.*, 2006). Une autre étude cas-témoin menée au Kuweït sur 626 individus a rapporté que l'exposition aux rayons X dentaires, surtout une exposition répétée pourrait être associée à une augmentation du risque CT (Memon et *al.*, 2010).

L'association entre le CT et l'exposition à des doses élevées de rayonnements ionisants chez des enfants ayant subi des examens radiologiques (rayons X) pour des affections bénignes telles que les amygdales ou le thymus, l'hémangiome, affections cutanées, arthrose douloureuse et spondylose cervicale est mentionnée par divers auteurs (Ron et *al.*, 1995; Damper et *al.*, 2002). Des études ont rapporté une augmentation du risque du CT chez les assistants dentaires (Wingren et *al.*, 1995; Wingren et *al.*, 1997) et les radiologistes (Wang et *al.*, 1988 ; Wang et *al.*, 1990; Hallquist et *al.*, 1993) suggérant qu'une exposition répétée même à des doses faibles peut être importante. Wingren et *al.*, (1993) ont mené une étude sur 93 femmes ayant un cancer papillaire et ils ont remarqué une association entre l'exposition aux rayons-X dentaires et une augmentation significative du CT, cette augmentation est trouvée aussi dans l'exposition à d'autres examens aux rayons-X, plus particulièrement, celles du cou, la tête et la partie supérieure du dos et de la poitrine. Dans une autre étude menée sur 123 femmes avec un CT, une association positive entre le risque du CT et l'exposition aux Rayons-X dentaires n'est observée que chez les femmes âgées ≤ 50 ans (Hallquist et *al.*, 1994). Cependant l'étude de Inskip et *al.*, (1995) menée sur 484 patients avec un CT, n'a mis en évidence aucune association entre le CT et l'exposition aux rayons-X du cou et la tête (crâne).

4.2.2.5.2. Association d'autres maladies chroniques

Concernant les pathologies chroniques, plus que 38 % de notre échantillon sont sous traitement d'une pathologie chronique autre que la maladie thyroïdienne et ces pathologies sont soit le diabète ou bien tension artérielle. Mais aucune association n'est observée entre les maladies chroniques et le risque des pathologies thyroïdiennes ($p=0.06$). nous n'avons pas trouvé des études sur l'association entre les maladies cardiaques et le risque des pathologies thyroïdiennes, cependant, une étude par Chubb et *al.*, (2005) a constaté que chez les femmes avec le diabète de type 2 sans maladie thyroïdienne connue au début de l'enquête, a révélé que les femmes diabétiques développent une hypothyroïdie (8,6 %) au cours du temps.

Dans une étude dans le district de Kavre du Népal central, le dysfonctionnement de la thyroïde a été observé dans 31,84 % de patients atteints du syndrome métabolique. Aussi, une étude rétrospective en Inde a signalé un dysfonctionnement thyroïdien dans 31,2 % des patients diabétiques de type 2 avec 27,7 % ayant une hypothyroïdie (Demitrost et Ranabir, 2012). De même, une étude en Arabie Saoudite a constaté un dysfonctionnement thyroïdien dans 28,5 % des patients diabétiques de type 2, avec 25,3 % d'hypothyroïdie (Al-Geffari et *al.*, 2013). En Grèce, la prévalence du dysfonction thyroïdienne observée chez des patients diabétiques de type 2 est de 12,3 % (5,53 % chez les hommes et de 18,48 % chez les femmes) (Papazafropoulou, et *al.*, 2010). De plus, Hage et *al.*, (2011) ont trouvé que chez les patients diabétiques, le pic de TSH nocturne est diminué ou bien réduit complètement, et la réponse de la TSH au TRH est altérée. La diminution des taux de T_3 été observées chez les patients diabétiques non contrôlés, ce qui est dû à un trouble de conversion périphérique de T_4 en T_3 qui se normalise avec l'amélioration du contrôle glycémique. Des niveaux d'insuline circulante associée à la résistance à l'insuline ont montré un effet prolifératif sur le tissu thyroïdien résultant dans une plus grande taille de la thyroïde avec une augmentation de la formation de nodules.

Malgré le lien établi par la littérature et si bien documenté, nos résultats montrent qu'il n'existe pas d'association entre les radiations médicales et le risque du développement des maladies thyroïdiennes dans notre étude, ceci pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon. Concernant nos résultats sur l'association des maladies chroniques, on ne sait pas si ces maladies qui présentent un risque de développement des maladies thyroïdiennes ou bien le contraire, car la littérature rapporte une association entre les troubles thyroïdiennes et le diabète, en effet, ces deux pathologies endocriniennes s'influencent mutuellement (Duntas et *al.*, 2011).

4.2.2.6. Exposition aux radiations électromagnétiques

98% des cas interrogés possèdent un téléphone portable et ils l'utilisent au moins une fois par jour et 30 % utilisent quotidiennement d'autres appareils électroniques émetteurs de radiofréquences comme les tablettes et micro-ordinateurs. Des pics de prévalences est observé dans les trois pathologies chez les cas utilisaient le téléphone portable pendant une durée de moins de 15 min/ jour. Aucune association n'est trouvée entre la durée d'utilisation de téléphone portable et les autres appareils avec le risque d'avoir une pathologie thyroïdienne étant donné que la valeur de p est non significative pour les deux facteurs respectivement ($p=0.43$), ($p=0.07$). Nous n'avons pas trouvé beaucoup d'études sur l'association des expositions électromagnétiques et les pathologies thyroïdiennes.

Une étude a rapporté un changement significatif du taux de la TSH chez les utilisateurs de téléphones portables en comparaison avec les non utilisateurs (Mortavazi et *al.*, 2009). Le travail de recherche d'Amin et *al.*, (2016) a montré qu'une exposition chronique des informaticiens aux radiations émis par les moniteurs d'ordinateur a causé une diminution des taux de TSH, T₃ et T₄ libre. Nikita et *al.*, (2017) ont conduit une étude sur 83 étudiants universitaires et trouvé une corrélation significative entre les radiations émises des téléphones portables et le l'augmentation du taux de la TSH.

Nos résultats montrent qu'il n'existe pas d'association entre les radiations électromagnétiques des appareils électroniques et le risque des maladies thyroïdiennes, ceci pourrait être expliqué par la taille de notre échantillon, ou encore par l'inexactitude des réponses des patients.

4.2.2.7. Utilisation des produits cosmétiques

Plus que 54% de notre échantillon utilisent quotidiennement des produits cosmétiques (parfums, maquillage, teinture de cheveux, crèmes solaires...etc.). Nous avons observé une association positive entre l'utilisation des différents produits cosmétiques et le risque des pathologies thyroïdiennes ($P < 0.001$). Cette association positive peut être attribuée aux différents et innombrables composés chimiques rencontrés dans les produits cosmétiques (les parfums, les crèmes, les vernis à ongles, shampoing...etc.).

Citons les phtalates qui sont des agents fixateurs qu'on trouve dans les vernis à ongle et les parfums (INSERM, 2008); aussi le parabène rencontrés dans certains cosmétiques comme les shampoings, gels douche et déodorants (Demeneix, 2016), mais une étude réalisée par Janjua et *al.*, 2007) afin d'évaluer l'effet de Butylparabène en application cutanée n'a pas observé une réaction entre Butylparabène et les HT et cela suite pour une application de 2mg/cm² sur le corps pendant deux semaines d'une crème contenant 2,0% butylparabène (10 fois la concentration maximale autorisée en Europe). La CIR (Cosmetic Ingredient Review) américaine a rendu son rapport concernant la sécurité du butylparabène et son utilisation dans les produits cosmétiques (CIR, 2008). Cette étude mentionne que le butylparabène peut être utilisé dans les produits cosmétiques sans risque pour le consommateur et sans concentration limitée. Cependant, en Europe, la SCCS ne rend pas les mêmes conclusions dans son rapport. En effet par principe de précaution et en attendant des études plus approfondies, elle déclare que le butylparabène peut être utilisé dans les cosmétiques mais à une concentration strictement inférieure à 0,20% (Commission Européenne, 2010). Une étude réalisée par Aker et *al.*, (2016)

a trouvé que les parabènes peuvent provoquer une perturbation des HT surtout en accroissant le taux de T₄ sanguin chez les femmes enceintes.

Le Triclosan, une autre molécule entrant dans la composition des produits anti bactériens, les produits de premiers soins, les produits cosmétiques tels que les crèmes visages, les déodorants, les savons, dentifrices...etc. (Parent, 2009; De Lima Associates, 2017). Selon Paul et *al.*, (2010), cette molécule anti microbienne diminue le taux de T₄ plasmatique, d'autres ont trouvé que le Triclosan perturbe le système thyroïdien chez les rats et les grenouilles (Veldhoen et *al.*, 2006; Crofton et *al.*, 2007; Zorrilla et *al.*, 2009). De plus, d'autres recherches suggèrent que le Triclosan modifié le catabolisme hépatique des HT menant à une diminution des HT (McClain et *al.*, 1989; Hill et *al.*, 1998; Crofton et Zoeller, 2005; Crofton, 2008).

Le BPA est un xénoestrogène qui perturbe le système endocrinien (Vandenberg et *al.*, 2007; Flint et *al.*, 2012). De innombrables recherches ont été publiées sur les effets du BPA chez l'Homme ainsi que lors d'expérimentations sur des animaux de laboratoire (Vom Saal and Hughes, 2005 ; Fujimoto et *al.*, 2006; Willhite et *al.*, 2008; Rubin and Soto, 2009; Vandenberg et *al.*, 2012 ; Rochester, 2013). En outre, son activité oestrogénique, le BPA saurait se fixer aux RT et agir comme un antagoniste en inhibant l'activité de transcription communément induite par les HT (Moriyama et *al.*, 2002; Zoeller, 2005). Mansourian, (2010) a constaté une association entre l'exposition au BPA et une augmentation de l'activité thyroïdienne chez l'Homme. Wang et *al.*, (2013) ont trouvé des concentrations urinaires élevées en BPA chez 3394 chinois âgés de plus de 40 ans, associées à un accroissement de T₃ libre et TSH sérique. Meeker et *al.*, (2009) ont mesuré les concentrations de BPA dans l'urine de 167 hommes infertiles et ont mis en évidence une association entre le taux de BPA et la diminution de la TSH. Par ailleurs, et au cours d'une deuxième étude portant sur une large population comprenant plus de 1346 adultes et 329 adolescents, le BPA était relié négativement avec la concentration de T₄ totale, suggérant ainsi une corrélation négative avec la TSH (Meeker et Ferguson, 2011). Une autre étude menée sur une population de 476 femmes enceintes a été examinée par Chevrier et *al.*, (2013) dans le cadre d'une large étude (CHAMACOS : Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas). Les résultats montrent qu'une exposition au BPA durant la grossesse est associée à une diminution de la T₄ totale chez la mère et une réduction de la TSH chez les fœtus de sexe masculin. Cette corrélation de BPA et TSH était très forte au cours du troisième trimestre de grossesse qui répond à une phase sensible du développement du fœtus (Chevrier et *al.*, 2013).

Chez le poisson zèbre, Gentilcore et *al.*, (2013) ont constaté qu'une faible dose (10^{-9} M) de BPA entraîne une altération des facteurs de transcriptions spécifiques à la thyroïde mais également affecte les cellules thyroïdiennes, et plus précisément la transcription des gènes spécifiques à la synthèse des HT.

Chez *Xenopus tropicalis*, le BPA a inhibé la métamorphose spontanée après neuf jours d'exposition à des concentrations de 2,28 mg/L (Kashiwagi et *al.*, 2008). Etant donné que la métamorphose est contrôlée par les HT, le BPA pourrait agir comme un antagoniste des HT (Kashiwagi et *al.*, 2008).

L'Octyl methoxycinnamate (Octinoxate) (OMC) est un filtre UV qu'on peut trouver dans la composition des produits cosmétiques, absorbant uniquement les rayonnements UVB (Wong et *al.*, 2011). Dans une étude réalisée par Afssaps (2009) sur des substances perturbatrices endocriniennes dont l'OMC fait partie; les auteurs ont trouvé que l'activité de l'enzyme 5'deiodinase hépatique, connue pour être stimulée par les HT, T_3 a été significativement réduite pour tous les groupes des rats traités par l'OMC. D'autres études menées par Schmutzler et *al.*, 2004 et Klammer et *al.*, 2007 suggèrent que l'OMC affecte l'axe HPT chez les rats où ils ont observé que l'OMC diminue la concentration plasmatique des hormones T_3 , T_4 , TSH, et qu'il stimule les récepteurs de TSH au niveau des cellules folliculaires. D'autres études ont trouvé que le 4-méthylbenzylidène camphor utilisé dans les produits cosmétiques pour la protection de la peau contre les rayons UV provoque l'augmentation de la taille de la glande thyroïde et le benzophénone 2 qui est un ingrédient aromatique, un fixateur de parfum, un additif des matières plastiques, et dans les formulations des adhésives; Il est également utilisé dans la fabrication d'insecticides, de produits chimiques agricoles, de médicaments hypnotiques, d'antihistaminiques et d'autres produits pharmaceutiques désactive la thyroperoxydase chez l'être humain (NTP, 2006; Schmutzler et *al.*, 2007 ; HSDB, 2010).

Par ailleurs, un autre PE, **le Resorcinol** ou bien **Résorcine** utilisé beaucoup plus dans les produits cosmétiques et surtout les teintures des cheveux, selon Lynch et *al.*, (2002) ce composant chimique perturbe la synthèse des HT et peut provoquer des effets goitrogéniques, une autre étude a montré une augmentation de la taille de la glande thyroïde et une diminution du taux de concentration de la T_4 plasmatique, une diminution de la demi-vie de T_4 , cependant il n'y a pas de changement significatif dans la demi-vie de T_3 et le taux de T_4 libre (Berthezène et *al.*, 1979).. D'autres travaux ont trouvé que le resorcinol inhibe l'activité de TPO (Hill et *al.*, 1989 ; Atterwill et *al.*, 1995 ; Brucker-Davis, 1998). Une étude italienne menée par Del Guerra

et *al.*, (1992) a rapporté un cas de thyrotoxicose chez une femme qui utilise d'une façon excessive les produits cosmétiques surtout les crèmes de visage

En général les produits cosmétiques sont des produits d'hygiène corporelle telle que les crèmes de visage et corps, la teinture des cheveux et les parfums. Ces derniers appliqués directement sur le cou permettant une absorption directe des composés chimiques par l'épiderme et de ce fait peuvent être des perturbateurs endocriniens et favoriser le dysfonctionnement de la glande. Les produits utilisés en Algérie mis sur le marché sont généralement des produits de mauvaise qualité, beaucoup sont d'une source inconnue ou douteuse, ou encore ne suivent aucune recommandation (Européenne par exemple) pouvant porter préjudice à la santé et au fonctionnement de l'organisme.

En plus, les propriétés chimiques (hydro ou liposolubilité) des PT interfèrent avec leur absorption, certains PT sont des substances hydrophiles et ont une élimination rapide mais la plupart sont des substances lipophiles, c'est-à-dire qu'elles présentent une affinité pour le tissu adipeux et ont la capacité de s'accumuler dans l'organisme (Duva et Simonot, 2010). Des PE comme les parabens ont leur capacité à traverser la couche cornée. D'autres comme les filtres UV sont peu solubles dans l'eau mais facilement solubles dans les solvants organiques (afssaps, 2009). Des études expérimentales ont montré que certains filtres UV, dont, l'OMC, pouvaient pénétrer rapidement à travers la peau et pouvaient être détectés dans le plasma 1-2 h suite à l'application cutanée (Krause et *al.*, 2012).

Concernant **l'utilisation du foulard**, 95% des femmes de notre enquête utilisent le foulard dans leur vie quotidienne. Nous nous sommes intéressés à la matière du foulard utilisé. Nous avons remarqué que 68% utilisent fréquemment des matières synthétiques autres que le coton. Cependant, aucune association n'est observée entre la matière du foulard utilisé et le risque de pathologies thyroïdiennes ($p=0.08$).

4.2.2.8. Tabac

Sur 314 cas, seulement 6 personnes consomment du tabac ce qui représente 1.91% (fumeurs actifs) et 76 personnes étaient exposées à la fumée de cigarettes soit 26% (fumeurs passifs). Une proportion très importante n'est pas exposée à la fumée de cigarette avec 73.88%. Ce faible taux de non-fumeurs s'explique par le fait que 96% des cas sont des femmes et que dans

la société algérienne très peu de femmes sont fumeuses. Donc aucune association ne peut être attribuée entre l'exposition au tabac et le risque de pathologies thyroïdiennes étudiées ($p=0.33$).

Dans la littérature, une étude antérieure, a trouvé qu'il n'y a pas une association entre les taux de concentration de TSH et la fumée du tabac (Benedicta et *al.*, 2012). Toutefois, Une autre étude menée sur 237 femmes âgées entre 18-44 ans a mis en évidence une diminution significative ($p < 0,05$) dans les concentrations de TSH chez les fumeurs passifs par rapport aux non-fumeurs (Soldin et *al.*, 2009). La même étude rapporte également une diminution significative ($p < 0,01$) dans les taux de TSH chez les fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs, mais pas de différence significative dans les taux de TSH entre les fumeurs actifs et les fumeurs passifs. Une étude tunisienne menée sur 300 sujets qui ne présentaient pas une pathologie thyroïdienne a rapporté que le tabagisme perturbe les concentrations de TSH et T_4 avec un accroissement du risque d'hyperthyroïdie et que l'arrêt du tabagisme peut entraîner une infime diminution du taux de T_4 et l'élévation du taux de TSH (Dhouha et al, 2012). D'autres études ont trouvé que la concentration urinaire de SCN est, en majeure partie, associée au tabagisme actif ou passif (Karakaya et *al.*, 1987). Parmi les multiples composés associés au tabac, l'anion SCN constitue le facteur goitrigène essentiel (Fukayama et *al.*, 1992). Une étude récente réalisée en Allemagne a également montré qu'une augmentation du taux de l'anion SCN constitue un facteur de risque dans le développement d'un goitre (Brauer et *al.*, 2006). Encore, des travaux ont noté que le tabagisme actif et passif est associé à un risque important d'avoir un taux de TSH significativement plus faible en comparaison aux non-fumeurs, suggérant qu'il existe un effet inhibiteur de l'exposition à la fumée de cigarette sur la thyroïde (Offie et *al.*, 2009).

Un autre mécanisme suggère que la fumée de cigarettes semble être associée à une altération de l'auto-immunité thyroïdienne, ce qui peut être causé par l'interférence de la fumée avec le transport de l'iodure. De plus, l'arrêt du tabagisme réduit le risque du développement de l'hyperthyroïdie de Basedow (Vestergaard et *al.*, 2002).

La relation entre le tabagisme et la thyroïde est complexe en raison des très nombreux composés qui entrent dans la composition du tabac et de la fumée du tabac, et qui peuvent exercer des effets opposés sur la fonction thyroïdienne. La fumée du tabac contient en particulier des ions thiocyanates qui exercent un effet goitrigène en entrant en compétition avec les ions iodure (I^-) pour pénétrer dans les cellules thyroïdiennes. C'est probablement l'une des raisons pour

lesquelles le volume de la thyroïde apparaît plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Barrere, Valeix et *al.*, 2000).

La fumée de cigarette est un facteur de risque connu de nombreux cancers (Jee et *al.*, 2004; Blakely et *al.*, 2013, Warren et Cummings, 2013, Seki et *al.*, 2013, Furrakh, 2013). L'Agence International de Recherche sur Cancer (IARC) a signalé que le tabagisme actif est un facteur causal d'au moins 12 cancers (IARC, 2004) ; bien que certaines études stipulent l'association inverse entre le tabagisme et le risque de cancer de la thyroïde (Kreiger et Parkes, 2000, Rossing et *al.*, 2000 ; Bandurska-Stankiewicz et *al.*, 2011), d'autres études ont trouvé une association opposée (Sokic et *al.*, 1994) ou bien nulle (Navarro Silvera et *al.*, 2005; Iribarren et *al.*, 2001; Guignard et *al.*, 2007).

4.3. Forces et limites de l'étude

Notre étude étant basée sur un questionnaire riche en différents facteurs (sociodémographiques, antécédents familiaux, facteurs hormonaux et reproductifs, antécédents de maladies chroniques, facteurs environnementaux, alimentaires...etc.) qui pourraient être associés aux différents pathologies thyroïdiennes. Les individus qui ont participé à l'enquête ont été diagnostiqués au moins un an avant l'entretien qui s'est tenue avec les patients au niveau des cabinets spécialisés en endocrinologie suite à la consultation du dossier médical (avec l'accord des patients et du médecin traitant). Les réponses aux questionnaires soumis aux malades ont été enregistrées sur des logiciels informatiques.

5. Conclusion

Les résultats de notre enquête montrent une prédominance féminine avec un sexe ratio : H/F de 0.039. Une association positive entre une association positive entre le risque d'une pathologie de la thyroïde et l'âge au diagnostic, le statut ménopausique, le nombre de grossesse à terme, l'allaitement, utilisation des produits cosmétiques, la consommation des fruits de mer et les légumes crucifères. Cependant, aucune association n'est observée entre le risque de pathologies thyroïdiennes et le poids (IMC), la présence des antécédents familiaux d'une pathologie thyroïdienne, le cycle menstruel, la longueur du cycle, le nombre fausses couches, la prise des contraceptifs, l'exposition aux radiations médicales et électromagnétiques, également l'exposition à la fumée de cigarette et la consommation des produits caféiques.

Un suivi des patients interrogés est encouragé avec une prise de sang et le suivi du changement des taux des HT ainsi que le suivi du développement des nodules et goitre et d'autres symptômes accompagnés afin d'amplifier la fiabilité des résultats.

CONCLUSION GENERALE

Depuis plus de 30 ans, l'augmentation de l'incidence des pathologies thyroïdiennes est une préoccupation de sante publique qui relève de la santé environnementale, le débat sur leurs étiologies persiste encore. Aujourd'hui, il est établi que les PT sont les maladies endocriniennes les plus fréquentes après le diabète. Beaucoup de facteurs environnementaux sont soupçonnés du déclenchement et de la survenue de ces pathologies. Les PT sont au cœur de notre actualité, nombreuses sont les études qui s'intéressent à cet aspect, en effet, une modification d'activité du métabolisme endocrinien n'est un effet toxique que si les possibilités de régulation homéostatique sont débordées. L'organisme est soumis à de nombreuses variations de paramètres biologiques qu'il régule normalement de manière à les conserver constants, c'est la régulation physiologique. Et c'est seulement lorsque cette régulation ne peut plus s'opérer en raison de trop grandes variations que l'on entre dans le domaine de la maladie ou de la toxicité.

De ce fait, Il convient de rappeler que l'objectif principal de ce travail de recherche est d'étudier les facteurs de risque du dysfonctionnement thyroïdien.

Notre projet d'étude porte deux axes qui ont été accompli en parallèle et sur une durée de trois de 2013 au 2015. En premier lieu, nous avons réalisé un dépouillement des pathologies thyroïdiennes partir d'un registre des patients du Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique au niveau du CHU Ibn Roch d'Annaba.

Nos résultats ont montré une prédominance féminine dans l'échantillon en général avec un sex-ratio H/F de 0.21 et dans l'échantillon de chaque année. La tranche d'âge la plus touché est (41-50 ans) des deux premières années (2013, 2014) et (31-40 ans) dans l'année 2015, ainsi qu'une prédominance de l'adénome vésiculaire (57%). La moyenne d'âge de notre échantillon est 47 ± 13 ans. Entre les 83 cas de carcinomes thyroïdiens, la moyenne d'âge la plus jeune est celle du carcinome papillaire 43.80 ans.

Sur 83 cas de carcinome thyroïdien, une prédominance du cancer papillaire avec taux de 73%, suivie 12% de cancer anaplasique, 9% de cancer médullaire et 5% pour le cancer vésiculaire.

46% des cas de notre échantillon sont originaire de la wilaya d'Annaba, suivie de Skikda avec 32%, Guelma avec 10.2% et d'El Taref avec 6%.

Dans un deuxième lieu, nous avons réalisé une enquête sur les facteurs de risque de maladie thyroïdienne. Nos résultats ont montré une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de

0.039. Sur un échantillon de 314 cas, 42% ont une hypothyroïdie, 37% ont un goitre nodulaire, 19% ont une hyperthyroïdie et en final 1% ont CT.

Une association significative entre l'âge au diagnostic, le statut ménopausique, le nombre de grossesse à terme, l'allaitement, utilisation des produits cosmétiques, la consommation des fruits de mer et les légumes crucifères et le risque d'une maladie thyroïdienne.

Enfin, nous n'avons pas trouvé une association entre le poids (IMC), la présence des antécédents familiaux d'une pathologie thyroïdienne, le cycle menstruel, la longueur du cycle, le nombre fausses couches, la prise des contraceptifs, l'exposition aux radiations médicales et électromagnétiques, également l'exposition à la fumée de cigarettes et la consommation des produits caféiques.

Ce travail que nous avons réalisé nous a permis de confirmer certaines hypothèses et de renforcer les connaissances sur les facteurs de risque de différentes pathologies thyroïdiennes. L'amélioration des pratiques diagnostiques ne peut expliquer à elle seule expliquer l'augmentation de l'incidence qui pourrait être liée à des facteurs de risques environnementaux, notamment l'exposition aux PE à petites doses et de façon chronique. La plupart des mécanismes de perturbation de l'homéostasie thyroïdienne et de cancérisation ont été démontrés dans des études *in vitro* sur des modèles cellulaires et sur des modèles animaux (rats, amphibiens...). La difficulté d'isoler les populations exposées et l'effet cocktail des contaminants, à différentes doses et suite à différents modes de contaminations compliquent les études chez l'Homme.

Pour conclure, l'exposition à des composés de type perturbateurs thyroïdiens ou plus largement endocriniens et le risque associé semblent complètement inévitables dans notre société, en raison de leur ubiquité, de leur persistance, et leur tendance à bioaccumuler dans l'environnement et l'organisme. De toute évidence, la poursuite des recherches sur leurs impacts, leurs métabolisations et leurs devenir dans l'environnement est indispensable afin d'enrichir les connaissances permettant d'évaluer leur ubiquité dans nos vies dans le but de prendre des mesures de protection adéquates lorsqu'elles s'imposent.

Recommandations et Perspectives

Toute la problématique est d'avoir suffisamment de preuves scientifiques irréfutables pour pouvoir influencer les praticiens et politiques de santé à l'échelon national et international en général de l'implication des facteurs environnementaux dans les pathologies thyroïdiennes et autres. En effet, comme le nuage de Tchernobyl l'a bien montré, le problème ne s'arrête pas aux frontières des états. Des groupes de travail ainsi que des projets de recherches devraient exister, à la fois pour évaluer la toxicité thyroïdienne de différents xénobiotiques au quels on est soumis suite à une pollution du milieu soit en milieu professionnel ou encore par notre alimentation tels que les additifs alimentaires.

Le chantier est immense avec d'énormes difficultés méthodologiques et pratiques. Nous sommes exposés à des milliers de produits, avec des «effets cocktails» potentiels. La législation impose maintenant de tester la toxicité endocrinienne, mais les tests à utiliser ne font pas l'unanimité. On voit bien pour la thyroïde uniquement, que pour innocenter un produit il faudrait pouvoir tester tous les niveaux de l'homéostasie thyroïdienne, ce qui est considérable et probablement irréalisable. D'autant que dans la vie réelle, ce qui est observé est le résultat d'effet cocktail» dû aux co-expositions. Cependant, on a vu exploser au cours des dernières années la recherche fondamentale sur les perturbateurs endocriniens. L'impact socioéconomique potentiel à l'échelle de la société impose de s'intéresser activement au problème et de trouver des solutions dans un contexte multidisciplinaire.

Pour cela nous proposons en perspectives de :

- Poursuivre les études épidémiologiques en particulier, sur les facteurs de risques des cancers thyroïdiens, les polluants avec toute la difficulté de ces études à documenter l'exposition.
- Réaliser d'un bio essai sur quelques facteurs associés aux dysfonctionnements thyroïdiens.
- Pour cela nous proposons d'élargir l'enquête que nous avons réalisée depuis une série de cas à une enquête cas-témoins accompagnée des dosages hormonaux.
- Identifier le déséquilibre de la balance oxydant/ antioxydant par le dosage de quelques marqueurs du statut pro-oxydant (MDA, protéine carbonylé) et aussi antioxydant (GSH, vitamine C) chez une population atteintes de pathologies thyroïdiennes, en comparaison avec une population saine.

Mener une enquête dans le secteur professionnel sur la ville d'Annaba et les villes avoisinantes telles que Guelma, Skikda, El taref car non seulement ces villes sont des zones d'agriculture intenses mais aussi en raison de la présence d'autres différentes expositions professionnelles telles que le complexe sidérurgique et le complexe des produits phytosanitaires « ARCELOR MITTAL et FERTAIL » au niveau d'Annaba, la présence d'une usine de fabrication des uniformes militaire au niveau de Guelma et Sonatrach : Société nationale pour la recherche, la production, le transport, la transformation et la commercialisation des hydrocarbures au niveau de Skikda.

La réalisation d'enquêtes génétiques afin de définir les gènes mutés (BRAF, RAS...etc.), surtout en cas d'antécédents familiaux des pathologies thyroïdiennes, serait d'un grand apport pour la caractérisation de cette pathologie en ALGERIE.

- Le recueil de données que nous avons effectué au service d'Anatomo-pathologie au niveau du CHU d'Annaba, nous a permis d'avoir un échantillon varié de différents villes du Nord-Est Algérien, cependant, afin d'affiner l'étude, il serait judicieux d'examiner les données des laboratoires privés au niveau des villes du Nord-Est Algérien.

- L'utilisation et le rapprochement des registres d'autres services anatomo-pathologique des CHU des autres villes algériennes donnera un vue sur l'état des pathologies thyroïdiennes en Algérie en général.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Adami, H O., Hunter, D., Trichopoulos, D. (2008). Textbook of Cancer Epidemiology. USA: Oxford University Press. p784.

Adjabi, N., Bensoltane, S, Yassi, F., Tahar, A., Chernine, S. (2017). Can age, weight, tobacco exposure and habitation affect thyroid function in the northeast of Algeria? *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 42(1). 226-229.

Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (afssps). (2009). Avis relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques.

Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (afssps). (2012). Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques.

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). (2012). Point d'information sur l'utilisation du triclosan en tant que conservateur dans les produits cosmétiques : les évolutions en cours au niveau européen.

Aghini-Lombardi, F., Antonangeli, L., Martino, E., Vitti, P., Maccherini, D., Leoli, F., Rago, T., Grasso, L., Valeriano, R., Balestrieri, A., Pinchera, A. (1999). The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 561–566.

Aizawa, T., Ishihara, M., Hashizume, K., Takasu, N., Yamada, T. (1989). Age-related changes of thyroid function and immunologic abnormalities in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. *J Am Geriatr Soc*, 37, 944–948.

Al-Geffari, M., Ahmad, N. A., Al-Sharqawi, A H., Youssef, A M., Alnaqeb, D., Al-Rubeaan, K. (2013). Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 417920, p 6.

Alink, G M., Brouwer, A., Heussen, G A. (1994). Effects of outdoor and indoor airborne particulate matter on thyroid hormone and vitamin A metabolism. *Toxicol Lett*, 72, 73–81.

Allahabadia, A., Daykin, J., Holder, R L., Sheppard, M C., Gough, S C., Franklyn, J A. (2000). Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 8, 1038–1042.

American Diabetes Association (ADA). (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*, 36(01), S11–S66.

Amin, A I., Hegazy, N M., Ibrahim, K S., Mahdy-Abdallah, H., Hammouda, H A., Shaban, E E. (2016). Thyroid Hormone Indices in Computer Workers with Emphasis on the Role of Zinc Supplementation. *Open Access Maced J Med Sci*, 4(2), 296-301.

Andersen, S., Guan, H., Teng, W., Laurberg, P. (2009). Speciation of iodine in high iodine groundwater in china associated with goitre and hypothyroidism. *Biol. Trace Elem. Res*, 128, 95–103.

Andersson, M., Karumbunathan, V., Zimmermann, M B. (2012). Global iodine status in 2011 and trends over the past decade, *J Nutrition*, 142, 744-750.

Article L. 5131-1 du code de la santé publique.

Atterwill, C K et Aylward, S P. (1995). Endocrine toxicology of the thyroid for industrial compounds. In: *Toxicology of Industrial Compounds*. New York: Taylor and Francis Publishers, 257-280.

B

Bandurska-Stankiewicz, E., Aksamit-Bialoszewska, E., Rutkowska, J., Stankiewicz, A., Shafie, D. (2011). The effect of nutritional habits and addictions on the incidence of thyroid carcinoma in the Olsztyn province of Poland. *Endokrynologia Polska*, 62, 145–150.

Barbier, G. (2011). Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Rapport de recherche. Paris : L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

Barral, J P et A, Croibier. (2009). Manipulations vasculaires viscérales. Elsevier Masson 2009 .ch.22 p.257.

Barrere, X., Valeix, P., Preziosi, P., Bensimon, M., Pelletier, B., Galan, P ; Hercberg, S. (2000). Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52(3), 273-278.

Bartels, E D. (1941). Heredity in Graves' disease. With remarks on heredity in toxic adenoma in the thyroid, non-toxic goitre and myxoedema. Einar Munksgaard. Dissertation, University of Copenhagen.

Bastemir, M., Akin, F., Alkis, E., Kaptanoglu, B. (2007a). Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med. Wkly.* 137, 431–434.

Beddouche, B. (2008). Les cancers thyroïdiens: A propos de 72 cas, Actualités et perspectives d'avenir. Thèse n° 118. Université Mohamed V, Rabat, Maroc. p 162.

Below, H., Zollner, H., Volzke, H., Kramer, A. (2008). Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area. *Int J Hyg. Environ Health*, 211, 186–191.

Ben Raïs Aouad, N., Ghfir, I., Missoum, F., Rahali, J., Guerrouj, H., Ksyar, R., Fellah, S., Bssis, A., Ech-Cherrag, I. (2008). Aspects épidémiologiques du cancer différencié de la thyroïde (médullaire exclu) au Maroc, Service de médecine nucléaire, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc. *Médecine Nucléaire*, 32, 580–584.

Benhamza, M., Laraba, A., Picard-Bonnaud F. (2015). Ontamination par les micropolluants métalliques des eaux souterraines de la région d'Azzaba, Nord Est algérien. *Larhyss Journal*, 21, 149-157.

Berthezène F, Perrot L, Munari Y, Ponsin G. (1979). Multiple effects of resorcinol on thyroid function. *Ann Endocrinol (Paris)*, 40(1), 67-8.

Bisschop, P H., Toorians, A W., Edert, E., Wiersinga, W M., Gooren, L J., Fliers E. (2006). The effects of sex-steroid administration on the pituitary-thyroid axis in transsexuals. *European Journal of Endocrinology*, 155(1), 11–16.

Bjoro, T., Holmen, J., Kruger, O., Midthjell, K., Hunstad, K., Schreiner, T et Sandnes, L., Brochmann, . (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*, 143(5), 639-647.

Blakely, T., Barendregt, J J., Foster, R H., Hill, S., Atkinson, J., Sarfati, D., Edwards, R. (2013). The association of active smoking with multiple cancers: national census-cancer registry cohorts with quantitative bias analysis. *Cancer Causes Contro,l* 24, 1243–1255

- Bleyer, A., Viny, A., Barr, R.** (2006). Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist*, 11(6), 590–601.
- Blumenthal, H T., Perlstein, I B.** (1987a). The aging thyroid I. A description of lesions and an analysis of their age and sex distribution. *J Am Geriatr Soc*, 35, 843–854.
- Blumenthal, H T., Perlstein, I B.** (1987b). The aging thyroid II. An immunocytochemical analysis of the age-associated lesions. *J Am Geriatr Soc*, 35, 855–863.
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Main, K M.** (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *Eur. J. Endocrinol*, 154, 599–611.
- Boice Jr, J D.** (2006). Ionizing Radiation Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd Edition. Oxford University Press, New York, p260.
- Boross, M., Penzes, L., Izsak, J., Rajczy, K., Beregi, E.** (1991). Effect of smoking on different biological parameters in aging mice. *Z Gerontol*, 24, 76–80.
- Bosetti, C., Kolonel, L., Negri, E., Ron, E., Franceschi, S., Dal Maso, L., Galanti, M R., Mark, S D., Preston-Martin, S., McTiernan, A., Land, C., Jin, F., Wingren, G., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., La Vecchia, C.** (2001) A pooled analysis of case–control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control*, 12(4), 375–382.
- Bosetti, C., Negri, E., Kolonel, L., Ron, E., Franceschi, S., Preston-Martin, S., McTiernan, A., Dal Maso, L., Mark, S D., Mabuchi, K., Land, C., Jin, F., Wingren, G., Galanti, M R., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., La Vecchia, C.** (2002) A pooled analysis of case–control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer Causes Control*, 13(8), 765–775.
- Boufragech, M.** (2011). Implication des espèces réactives de l’oxygène (ROS) dans la radiocarcinogénèse thyroïdienne. Ecole doctorale : signalisation et réseaux intégratifs en biologie. Université paris XI. p161.
- Brauer, V F., Below, H., Kramer, A., Fuhrer, D., Paschke, R.** (2006). The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol*, 154, 229–235.
- Braverman, L E et Utiger, R D.** (2005). Werner & Ingbar's. The thyroid: a fundamental and clinical text Ninth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Braverman, L E., He, X., Pino, S., Cross, M., Magnani, B., Lamm, S H., Kruse, M B., Engel, A., Crump, K S., Gibbs, J P.** (2005). The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 700–706.
- Bray, G A., Fisher, D A., Chopra, I J.** Relation of thyroid hormones to bodyweight. *Lancet* 1:1206, 1976.
- Brent GA. Braverman LE. Zoeller RT.** (2007). Thyroid health and the environment. *Thyroid*, 17, 807–809.
- Brent, G A.** (2010). Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 20(7), 755–761.
- Brindel, P., Doyon, F., Bourgain, C., Rachédi, F., Boissin, J L., Sebbag, J., Shan, L., Bost-Bezeaud, F., Petitdidier, P., Paoaafaite, J., Teuri, J., de Vathaire, F.** (2010). Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French Polynesia. *Thyroid*, 20(4), 393–400.
- Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J L., Sebbag, J., Shan, L., Chungue, V., Bost-Bezeaud, F., Petitdidier, P., Paoaafaite, J., Teuri, J., de Vathaire, F.** (2009). Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 20(5), 581–590.
- Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J L., Sebbag, J., Shan, L., Chungue, V., Sun, L Y., Bost-Bezeaud, F., Petitdidier, P., Paoaafaite, J., Teuri, J., de Vathaire, F.** (2008). Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, 167, 219–229.
- Brissaud, I et Lestournelle, R.** (2000). Les retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl en France sur les Alpes et la Briançonnais. *Revue de géographie Alpine* 3, 88, 81-88.
- Brix, T H., Christensen, K., Holm, N V., Harvald, B., Hegedus, L.** (1998). Apopulationbased study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 397–400.
- Brix, T H., Hansen, P S., Kyvik, K O., Hegedus, L.** (2000). Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*, 160, 661–666.

Brix, TH., Kyvik, K O., Hegedus, L. (1998). What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 8, 627–634.

Brouet, C. (2011). Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. Université Henri Poincaré - Nancy 1, France. p110.

Brouwer, A., Morse, D C., Lans, M C., Schuur, A G., Murk, A J., Klasson-Wehler, E., Bergman, A., Visser, T J. (1998). Interactions of persistent environmental organohalogens with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Heal*, 14, 59–84.

Brucker-Davis, F. (1998). Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid*, 8, 827-856.

Brucker-Davis, F. (1998). Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid*, 8, 827–856.

Bunevicius, A., Peceliuniene, J., Mickuviene, N., Girdler, S S., & Bunevicius, R. (2008). The association of thyroid immunity with blood pressure and body mass index in primary care patients. *Endocrine Research*, 33(3), 93-103.

C

Cailloux, J. (2014). Rôle du système générateur d'espèces réactives de l'oxygène NOX4-p22phox dans la thyroïde humaine : implication dans la prolifération et la différenciation thyroïdienne. Université Paris Sud - Paris XI.

Calmettes C. (1991). Le cancer médullaire de la thyroïde : acquis et interrogations. *Médecine/Sciences*, 7, 22-29.

Carp, H J., Selmi, C., Schoenfeld, Y. (2012). The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun*, 38, 266–74.

Carrillo, A., Metsios, G., Flouris, A. (2009). Effects of secondhand smoke on thyroid function. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 8(5), 359–363.

CEA-IPSN. Rapport du 12/6/1986. Estimation des conséquences sanitaires en France de l'accident de Tchernobyl à partir des mesures faites par le groupe CEA.

- Chabre, O.** (2003). Cancer de la thyroïde. Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble, France. p8.
- Chanson, D.** (2010). Association between thyroid function and obesity in euthyroid adults. San Diego State University, p 56.
- Chapuis, Y.** (1997). Anatomie du corps thyroïde. *Encycl Med Chir Endoc*, 1, 10-002-A-10.
- Chlumberger, M.** (1998). Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 338, 297-306.
- Chung, H R.** (2014). Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19, 8-19.
- Clavel-Chapelon, F., Guillas, G., Tondeur, L., Kernaléguen, C., Boutron-Ruault, M C.** (2010). Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *Int J Cancer*, 126(12), 2984–90.
- Cléro, E., Leux, C., Brindel, P., Truong, T., Anger, A., Teinturier, C., Diallo, I., Doyon, F., Guénel, P., de Vathaire, F.** (2010). Pooled analysis of two case-control studies in New Caledonia and French Polynesia of bodymass index and differentiated thyroid cancer: the importance of body surface area. *Thyroid*, 20(11), 1285–1293.
- Colborn, T.** (1991). Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. Wingspread Conference Center, Racine, Wisconsin: Princeton Scientific Publishing Co.
- Comission Européenne, OPINION ON Parabens** 2010.
- Comité de la Prévention et de la Precaution (CPP).** (2003). Les perturbateurs endocriniens : quels risques ? Paris : Ministère de l'écologie et du développement durable.
- Corre, C., Dalvai, J., Dampfhofer, M., Lamberlin, M., Terrasson, R.** (2009). Les parabens : quelle problématique pour la Santé Publique ? EHESP.
- Cosmetic Ingredient Review (CIR).** (2008). Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butyl paraben, isobutylparaben and benzylparaben as used in cosmetic products. International journal of toxicology.
- Cossu, A., Budroni, M., Paliogiannis, P., Palmieri, G., Scognamiglio, F., Cesaraccio, R., Attene, F., Trignano, M., Tanda, F.** (2013). Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter. *J Cancer Epidemiol*, vol2013, p 4.

Crofton, K M et Zoeller, R T. (2005). Mode of action: neurotoxicity induced by thyroid hormone disruption during development—hearing loss resulting from exposure to PHAHs. *Crit. Rev. Toxicol*, 35, 757–769.

Crofton, K M., Paul, K B., Hedge, J M., and DeVito, M J. (2007). Short-term in vivo exposure to the water contaminant triclosan: evidence for disruption of thyroxine. *Environ. Toxicol. Pharmacol*, 24, 194–197.

Crofton, K.M., Zoeller, R.T. (2005). Mode of action: neurotoxicity induced by thyroid hormone disruption during development--hearing loss resulting from exposure to PHAHs. *Crit Rev Toxicol*, 35, 757–769.

Cullinan, M.P., Palmer, J E., Carle, A D., West, M J., Seymour, G J. (2011). Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. *The Science of the total environment*, 416, 75-79.

Curado, M P., Edwards, B., Shin, H R, Storm H., Ferlay J., Heanue, M., Boyle, P. (2007). Cancer incidence in five continents, vol IX. IARC Sci Publ No. 160. IARC, Lyon.

D

D’herbomez, M. (2009). Explorations biologiques de la thyroïde. Revue Francophone des laboratoires. Elsevier Masson. Vol 39. N° 411. p 84.

Dal Maso, L., Bosetti, C., La Vecchia, C., Franceschi, S. (2009). Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*, 20, 75-86.

Dal Maso, L., La Vecchia, C., Franceschi, S., Franceschi, S., Preston-Martin, S., Ron, E., Levi, F., Mack, W., Mark, S D., McTiernan, A., Kolonel, L., Mabuchi, K., Jin, F., Wingren, G., Galanti. M R., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Linos, D., Negri, E. (2000). A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control*, 11(2), 137–144.

Dallaire, R. (2009). Exposition aux contaminants organiques et effets potentiels sur les fonctions thyroïdiennes chez la femme enceinte, le nouveau-né et l’adulte. thèse doctorat en Epidémiologie, Québec. p233.

Dallot, C. (2016). Perturbation de la fonction thyroïdienne : mise en place d’une stratégie de criblage des produits chimiques. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, France. p266.

- Damper, L., Johansson, L., Johansson, R., Larsson, L G.** (2002). Thyroid cancer after X-ray treatment of benign disorders of the cervical spine in adults. *Acta Oncol*, 41, 25–28.
- De Gregorio, F., Pellegrino, M., Picchietti, S., Belardinelli, M.C., Taddei, A.R., Fausto, A.M., Rossi, M., Maggio, R., Giorgi, F.** (2011). The insecticide 1,1,1-trichloro-2,2-bis(pchlorophenyl) ethane (DDT) alters the membrane raft location of the TSH receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 253, 121–129.
- De Lellis, R A., Lloyd, R V., Heitz, PU., Eng, C.** (2004). World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, France.
- De Vathaire, F., Hardiman, C., Shamsaldin, A., Campbell, S., Grimaud, E., Hawkins, M., Raquin, M., Oberlin, O., Diallo, I., Zucker, J M., Panis, X., Lagrange, J L., Daly-Schveitzer, N., Lemerle, J., Chavaudra, J., Schlumberger, M., Bonaïti, C.** (1999). Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med*, 159(22), 2713-2719.
- Degroot, L J., Kaplan, E L., McCormick, M., Straus, F H.** (1990). Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 71, 414-424.
- Delisle, M J.** (1992). Le cancer médullaire de la thyroïde et les syndromes de néoplasie endocrinienne multiple, *Rev.Prat (Paris)*, 42, p 7.
- Denham, M J et Wills, E J.** (1980). A clinico-pathological survey of thyroid glands in old age. *Gerontology*, 26, 160–166.
- Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K., Bensimon, M., Boutron-Ruault, M C., Arnaud, J., Hercberg, S.** (2003). Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*, 148(3), 309-315.
- Do Cao, C et Wémeau, J L.** (2009). Aspects diagnostiques et thérapeutiques actuels des cancers thyroïdiens. *Presse Med*, p 210.
- Dolbois, C.** (2017). Perturbateurs endocriniens et cancer de la thyroïde. Université Paul Sabatier Toulouse III. France. These 2017/TOU3/2099. p74.
- Duntas, L H., Orgiazzi J., Brabant G.** The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, vol. 75(01), 1–9.

Duranteau, L., Faure, S., Buxeraud, J. (2012). Les principales pathologies de la thyroïde et leur traitement actualité pharmaceutique n°515.

Duron, F., Dubosclard, E., Ballot, E., Johanet, C. (2004). Thyroïdites. *Encycl Med Chir endoc*, 1(1), 3-18.

Duval G et Simonot B. (2010). Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur*, 79, 9-17

Duval, G et Simonot, B. (2010). Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle,

E

Effraimidis G., Tijssen, J G P., Brosschot, J F., Wiersinga, W M. (2012). Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: A prospective study. *Psychoneuroendocrinolog*, 37, 1191-1198.

Elebrashy, I N., el Meligi, A., Rashed, L., Salam, R F., Youssef, E., Fathy, Sh. (2016). Thyroid dysfunction among type 2 diabetic female egyptian subjects. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1757–1762.

Emile, C. (2009). L'exploration thyroïdienne chez la femme. *Option bio*, 20(414), p. 12°

Engeland, A., Tretli, S., Akslen, L A., Bjørge, T. (2006). Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer*, 95(3), 366–370.

Ericsson, U B et Lindgarde, F. (1991). Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med*, 229, 67–71.

Estaquio, C., Castetbon, K., Valeix, P. (2009). Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire et Université Paris 13, p58.

F

Fagin, J A. (1997). Familial nonmedullary thyroid carcinoma--the case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(2), 342-344.

Feely, J et Isles, T E. (1979). Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *Br Med J.* 1979, 1(6179), 1678.

Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D M. (2004). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. GLOBOCAN 2002. IARC CancerBase No.5, version 2.0. IARC Press, Lyon, France.

Ferlay, J., Shin, H R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893–2917.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D M., Forman, D., Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136, E359-E386.

Fernandez-Soto, L., Ganzalez-Jimenez, A., Escobar-Jimenez, F. (1997). Smoking and autoimmune thyroid disease. *Ann Intern Med*, 126, 1005.

Fischer Ghanassia, P et EGhanassia. E. (2014). Endocrinologie nutrition. VERNAZOBERG-GREGO, PARIS, France. p 502.

Fisher, C L., Mannino, D M., Herman, W H., Frumkin, H. (1997). Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *Int J Epidemiol*, 26, 972–977.

Flier, J S., Harris, M., Hollenberg, A N. (2000) Leptin, nutrition, and the thyroid. the why, the wherefore, and the wiring. *Journal of Clinical Investigation*, **105**, 859–861.

Flouris, A., Metsios, G., Jamurtas, A., Koutedakis, Y. (2008). Sexual dimorphism in the acute effects of secondhand smoke on thyroid hormone secretion, inflammatory markers and vascular function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 294(2), E456–E462.

Flynn, R W., MacDonald, T M., Morris, A D., Jung, R T., Leese, G P. (2004). The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8), 3879-3884.

Foran, C M., Bennett, E R., Benson, W H. (2000). Developmental evaluation of a potential nonsteroidal estrogen : triclosan. *Marine environmental research*, 50, 153-156

Fox, C S., Pencina, M J., D'Agostino, R B., Murabito, J M., Seely, E W., Pearce E. N., Vasan, R S. (2008). Relations of thyroid function to body weight: Cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Archives of Internal Medicine*, 168(6), 587-592.

- Fragu, P.** (1999). Le regard de l'histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960). Vol 60, N° 1. Maison d'édition Masson. Paris, France. P10.
- Franc, B et Demicco, C.** (1993). Cancer de la thyroïde, anatomie pathologique. Rev.prat.Paris, 43 -14.
- Fransceshi, S., Talamini, R., Fassina, A., Bidoli, E.** (1990) .Diet and epithelial cancer of thyroid gland. *Tumori*, 76, 331-338.
- Freyberger, A., Ahr, H.-J.,** 2005. Studies on the goitrogenic mechanism of action of N,N,N',N'-tetramethylthiourea. *Toxicology*, 217(2-3), 169–175.
- Frich, L E., Glatte, E., Akslen, L A.** (2001). Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a populationbased study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10(2), 113-117.
- Fukata, S., Kuma, K., Sugawara, M.** (1996). Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*, 19, 607–612.
- Fukayama, H., Nasu, M., Murakami, S., Sugawara, M.** (1992). Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 127(6), 520-525.

G

- Gaitan, E.** (1986). Environmental goitrogens. In: The Thyroid Gland: Practical Clinical Treatise. *Year Book Medical Publ*, 263-280.
- Galanti, M R., Ekbom, A, Grimelius, L., Yuen, J.** (1997). Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer*, 75(3), 451-456.
- Galanti, M R., Hansson, L., Bergstrom, R., Wolk A., Hjartåker, A., Lund, E., Grimelius, L., Ekbom, A.** (1997). Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a populationbased case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control*, 8(2), 205–214.
- Gallois M.** (2008). L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ? Thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2. France.
- Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D S., Valcavi, R., Hegedus, L., Vitti, P., AAETFoT Nodules.** (2010). American Association of Clinical .Endocrinologists,

AssociazioneMedici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 16(Suppl 1), 1–43.

Ghawil, M., & Tonutti, E., Abusrewil, S., Visentini, D., Hadeed, I., Miotti, V., Pecile, P., Morgham, A., Tenore, A. (2011). Autoimmune thyroid disease in Libyan children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*, 170, 983–987.

Glass, A R., Burman, K D., Dahms, W T., Boehm, T M. (1981). Endocrine function in human obesity. *Metabolism*, 30(1), 89-104.

Goldgar, D E., D F. Easton., Cannon-Albright, L A., Skolnick, M H. (1994). "Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*, 86(21), 1600-1608.

Goldner, W S., Sandler, D P., Yu F., Hoppin, J A., Kamel, F., Levan, T D. (2010). Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiology*, 171(4), 455-464.

Groef, B., De, Decallonne, B R., Van Der Geyten S., Darras, V M., Bouillon, R. (2006). Perchlorate versus other environmental sodium / iodide symporter inhibitors : potential thyroid-related health effects. *Eur J Endocrinol*, 155(1), 17–25.

Guignard, R., Truong, T., Rougier, Y., Baron-Dubourdieu, D., Guenel, P. (2007). Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol*. 166, 1140–1149.

Guitard-moret, M., Bournaud, C. (2009). Goitre simple. *Encycl Méd Chir Endocrinologie-Nutrition*, 10-007-A-10.

Guo, F., Bakal, K., Minokoshi, Y. & Hollenberg, A.N. (2004). Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter *in vivo*. *Endocrinology*, 145, 2221–2227.

Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A J., Meinders, A E., Frölich, M., Westendorp, R G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, 292, 2591–2599.

Guth, S., Theune, U., Aberle, J., Galach, A., Bamberger, C M. (2009). Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 mHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*, 39, 699–706.

H

- Haleng, J., Pincemail, P., Defraigne, J O., Charlier, C., Chapelle, P.** (2007). Le stress oxydant. *Med Liège*, 62(10), 628-638.
- Hall, R et Stanbury, J B.** (1967). Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 2(Suppl):719–725.
- Hallquist, A., Hardell, L., Degerman, A., Boquist, L.** (1993). Occupational exposures and thyroid cancer: Results of a case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 2, 345–349.
- Hallquist, A., Hardell, L., Degerman, A., Wingren, G., Boquist, L.** (1994). Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: A case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 3, 259–267.
- Hazard, J et Perlemuter L.** (2000). Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson, p 484, p 125-222.
- Hemminki, K et P. Vaittinen.** (1999). "Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. *Eur J Cancer*, 35(7), 1109-1117.
- Hengqiang, Zh., Yuan T., Zeming, L., Xiaoyu, L., Mengyu, F., Tao, H.** (2014). Correlation Between Iodine Intake and Thyroid Disorders: A Cross-Sectional Study from the South of China. *Biol Trace Elem Res*, 162, 87–94
- Henjum, S., Barikmo, I., Gjerlaug, A K., Mohamed-Lehabib, A., Oshaug, A., Strand, T A., Torheim, L E.** (2010). Endemic goitre and excessive iodine in urine and drinking water among Saharawi refugee children. *Public Health Nutr*, 13, 1472–1477.
- Hennen George.** (2001). Endocrinologie. 1édition, maison d'édition Boeck Université, p 236.
- Hill, R C., Erdreich, L S., Paynter, O E., Roberts, P A., Rosenthal, S L., Wilkinson, C F.** (1989). Thyroid follicular cell carcinogenesis. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 629-697.
- Hill, R N., Crisp, T M., Hurley, P M., Rosenthal, S L., and Singh, D V.** (1998). Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ. Health Perspect*, 106, 447–457.
- Hintze, G., Windeler, J., Baumert, J., Stein, H., Kobberling, J.** (1991). Thyroid volume and goiter prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationship to laboratory indices. *Acta Endocrinologica*, 124, 12–18.
- Hollowell, J G., Staehling, N W., Flanders, W D., Hannon, W H., Gunter, E W., Spencer, C A., Braverman, L E.** (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States

population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 489–499.

Horn-Ross, P L., Canchola, A J., Ma, H., Reynolds, P., Bernstein, L. (2011). Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the california teachers study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20(8), 1751-1759.

Horn-Ross, P L., Morris, J S., Lee, M., West, D W., Whittemore, A S., McDougall, I R., Nowels, K., Stewart, S L., Spate, V L., Shiau, A C., Krone, M R. (2001). Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 10(9), 979–985.

Hrafinkelsson, J., Tulinius, H., Jónasson, J G., Sigvaldason, H. (2001). Familial non-medullary thyroid cancer in Iceland. *J Med Genet*, 38(3), 189-191.

Völzke, H., Werner, A., Wallaschofski, H., Friedrich, N., Robinson D M., Kindler, S., Matthias, K, Ulrich, J., Wolfgang, H. (2005). Occupational Exposure to Ionizing Radiation Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4587–4592.

I

Iacobellis, G., Ribaud, M C., Zappaterreno, A., Iannucci, C V., Leonetti, F. (2005). Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical Endocrinology*, 62, 487–491.

Iacobellis, G., Ribaud, M.C., Zappaterreno, A., Iannucci, C.V., Leonetti, F., 2005. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 62, 487–491.

Idelman, S et Verdeti, J. (2000). EDP Sciences. Endocrinologie et communications cellulaires. p571.

Iglesias, P., Alvarez Fidalgo, P., Codoceo, R., Diez, J J. (2003). Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 59, 621–629.

Ingrand, J. (2002). À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 17, 165–171.

Inserm - Afsset. (2008). Expertise collective: Cancer et Environnement Questions Proposées Par L'afsset : Pistes De Reflexion Paris, France.

Inskip, P D., Ekbom, A., Galanti, M R., Grimelius, L., Boice Jr, J D. (1995). Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst*, 87(21), 1613-1621.

International Agency for Research on Cancer (IARC). (2004). Cruciferous vegetables, isothiocyanates and indoles. *IARC Handbook of Cancer Prevention*, Vol 9, Lyon, France. p 273.

International Agency for Research on Cancer (IARC). (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83, 1–1438.

Iribarren, C., Haselkorn, T., Tekawa, I S., Friedman, G D. (2001). Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer*, 93(5), 745–750.

J

Jee, S H., Samet, J M., Ohrr, H., Kim, J H., Kim, I S. (2004). Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control*, 15, 341–348.

Jefferys, A., Vanderpump, M., Ephraïm Y. (2015). Thyroid dysfunction and reproductive health. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 17, 39–45.

Jereczek-Fossa, B A., Alterio, D., Jassem, J., Gibelli B, Tradati N., Orecchia, R. (2004). Radiotherapy induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev*, 30, 369-384.

Johnson, J L. (2006). Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes Spectrum*, 19(3), 148–153.

K

Kabat, G C., Kim, M. Y., Wactawski-Wende, J., Lane, D., Wassertheil-Smoller, S., Rohan, T E. (2012). Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of thyroid carcinoma in postmenopausal women,” *Cancer Causes and Control*, 23(12), 2031–2040.

Kanaya, A M., Harris, F., Volpato, S., Pérez-Stable, E J., Harris, T., Bauer, D C. (2002). Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population. The Health, Aging and Body Composition Study. *Arch Intern Med*, (162), 773–779.

- Karakaya, A., Tuncel, N., Alptuna, G., Kocer, Z., Erbay, G.** (1987). Influence of cigarette smoking on thyroid hormone levels. *Hum Toxicol*, 1987, 6(6), 507-509.
- Kassim, I.A., Moloney, G., Busili, A., Nur, A Y., Paron, P., Jooste, P., Gadain, H., Seal, A J.** (2014). Iodine intake in Somalia is excessive and associated with the source of household drinking water. *J. Nutr*, 144, 375–381.
- Kerber, R A et O'Brien, E.** (2005). A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database. *Cancer*, **103**(9), 1906-1915.
- Key, T J., Verkasalo, P K., Banks, E.** (2001). Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*, 2(3), 133-140.
- Khatiwada, S., Gelal, B., Shakya, P R., Lamsal, M., Baral, N.** (2015). Urinary iodine excretion among Nepalese school children in Terai region. *The Indian Journal of Pediatrics*. 83 (1), 15-17.
- Kiortis, D.N., Durack, I., Turpin, G.** (1999). Effects of a low-calorie diet on resting metabolic rate and serum triiodothyronine levels in obese children. *Eur. J. Pediatr*, 158, 446–450
- Kiranmayi, T., Chang,Y., Ashok, B T., Yuangen Chen , Moscatello, A., Schaefer, S D., Schantz, S P., Policastro, A J., Geliebter, J., Tiwari, R K.** (2005). 3,30-Diindolylmethane, a cruciferous vegetable derived synthetic anti-proliferative compound in thyroid disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 337, 1019–1025.
- Klammer, H., Schlecht, C., Wuttke, W., Schmutzler, C., Gotthardt, I., Köhrle, J., Jarry H.** (2007). Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology*, 238(2-3), 192-199.
- Knudsen, N., Bulow, I., Jorgensen, T., Laurberg, P., Ovesen, L., Perrild, H.** (2000). Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53(4), 479-485.
- Knudsen, N., Bulow, I., Laurberg, P., Perrild, H., Ovesen, L., Jorgensen, T. (a).** (2002). High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol*, 175, 571–576.
- Knudsen, N., Bulow, I., Laurberg, P., Perrild, H., Ovesen, L., Jorgensen, T. (b).** (2002). Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3,712 women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57(1), 71-76.

- Knudsen, N., Jørgensen, T., Rasmussen, S., Christiansen, E., Perrild, H.** (1999). The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 361–367.
- Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L.B., Bulow, I., Perrild, H., Ovesen, L., Jorgensen, T.** (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 90, 4019–4024.
- Knudsen, N., Perrild, H., Christiansen, E., Rasmussen, S., Dige-Petersen, H., Jorgensen, T.** (2000). Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*, 142(3), 224-230.
- Koniecki, D., Wang, R., Moody, R P., Zhu, J.** (2011). Phtalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environnemental Research*.111, 329-336.
- Krassas, G E., Poppe, K., Glinoe, D.** (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 31, 702–55.
- Krause M. Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Skakkebaek NE, Drzewiecki KT.** (2012). Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters, *International journal of andrology*, 35(3), 424-36
- Kreiger, N et Parkes R.** (2000). Cigarette smoking and the risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer*, 36, 1969–1973.
- Krotkiewski, M.** (2000). Thyroid hormones and treatment of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders*, 24 (Suppl. 2), S116–S119.
- Kumar,V., Chakraborty, A., Kural, M., Roy, P.** (2009).Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reproductive toxicology*, 27, 177-185.

L

Labourea-soares B S., Boux de Casson. F., Rohmer, V. (2007). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. *EMC*, 10, 002-E-10.

Lachaud Y. (2011). Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkyphénols. Rapport de recherche.

Lalmia, F., Sadoulb, J L., Rohmera V. (2015). Les cancers de la thyroïde: de l'épidémiologie à la biologie moléculaire. *Annales d'Endocrinologie*, 76, p 20-21.

Lamm, S H., Braverman, L E., Li F X, Richman K, Pino S, Howearth G. (1999). Thyroid health status of ammonium perchlorate workers:a cross-sectional occupational health study. *J Occup Environ Med*, 41(4), 248-260.

Lassalle S , Hofman V, Butori C, Long E, Guevara N, Santini J, Brucker-Davies, F, Sadoul, J L., Hofman, P. (2008). Role du cytopathologiste dans la prise en charge d'un nodule thyroïdien. *RFL*, 38(398), 37-44.

Leboulleux, S et Baudin, E. (2003). Follow-up of thyroïde cancer patients with favorable prognostic indicators. *Annales of endocrinology*, 64, 64-67.

Leboulleux, S., Déandreis, D., Lumbroso, J., Baudin, E., Schlumberger, M. (2014). Cancers de la thyroïde et traitement par iode 131. Service de médecine nucléaire et cancérologie endocrinienne, institut Gustave- Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France. P 173-174.

Leclère, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienge., J, L . (2001). La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier, *passim*, p 617.

Leenhardt, L et Grosclaude, P. (2011). Épidémiologie des cancers thyroïdiens dans le monde. *Annales d'Endocrinologie*, 72, 136-138.

Leenhardt, L et Grosclaude, P. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers thyroïdiens. (2012). Vol 36. N°1. Service de médecine nucléaire, université Paris-VI, hôpital Pitié-Salpêtrière Médecine Nucléaire. France. p 10.

Leenhardt, L., Bernier, M O., Boin-Pineau, MH., Conte Devolx, B., Marechaud, R., Niccoli-Sire, P., Leenhardt L 1., Bernier, M O., Boin-Pineau M H, Conte Devolx, B., Maréchaud, R., Niccoli-Sire, P., Nocaudie, M., Orgiazzi, J., Schlumberger, M., Wémeau, J L., Chérie-

- Challine, L., De Vathaire, F.**(2004). Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*, 150, 133-139.
- Léger, A.** (1999). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). *Encycl Med Chir endoc*, 1, 10-002-E-10.
- Léger, A.** (2001). Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. 4ème édition. Médecine-Science Flammarion, Paris. p225.
- Leitzmann, M F., Brenner, A., Moore, S C., Koebnick, C., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., Elaine, R.** (2010). Prospective study of body mass index, physical activity, and thyroid cancer. *Int J Cancer*, 126(12), 2947–2956.
- Lind, P., Langsteger, W., Molnar, M., Gallowitsch, H J., Mikosch, P., Gomez, I.** (1998). Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid*, 8, 1179–1183.
- lv, S., Wang, Y., Xu, D., Rutherford, S., Chong, Z., Du, Y., Jia, L., Zhao, J.** (2013). Drinking water contributes to excessive iodine intake among children in Hebei, China. *Eur. J. Clin. Nutr*, 67, 961–965.
- Lynch, B S., Delzell, E S., Bechtel, D H.** (2002). Toxicology review and risk assessment of resorcinol: thyroid effects. *Regul Toxicol Pharmacol*, 36(2):198-210.
- Lynch, B S., Delzell, E S., Bechtel, D H.** (2002). Toxicology review and risk assessment of resorcinol: thyroid effects. *Regul Toxicol Pharmacol*, 36(2), 198-210.

M

concrètes.

- Mack, W J., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Dajun, Q., Min, X.** (1999). Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8(11), 991–997.
- Mack, W J., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Qian, D.** (2002). Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles county females. *Ann Epidemiol*, 12(6), 395–401.
- Malgorzata K L et Agnieszka, K B.** (2012). Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Res*, 5, 1-6.
- Manji, N., J. D. Carr-Smith, J D., Boelaert, K., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, V K., Lazarus, J H., Pearce, S H S., Vaidya, B., Gough, S C., Franklyn, J A.** (2006).

Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 4873–4880.

Markaki, D., Linos, A., L. (2003). The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer, *Eur. J. Cancer*, 39, 1912–1919.

McClain, R M. (1989). The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicol. Pathol*, 17, 294–306.

Meeker J.D., Sheela, S., Shanna, H S. (2009). Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 27, 364(1526), 2097-113.

Meinhold, C L., Ron, E., Schonfeld, S J., Alexander, B H., Freedman, D M., Linet, M S., Berrington de González, A. (2010). Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the U.S. Radiologic Technologists Study. *Am J Epidemiol*, 171(2), 242–252.

Memon, A., Berrington De Gonzalez, A., Luqmani, Y., Suresh, A. (2004). Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer*, 40(5), 754-760.

Memon, A., Darif, M., Al-Saleh, K., Suresh, A. (2002). Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer*, 97(1), 82-89.

Memon, A., Godward, S., Williams, D., Siddique, I., Al-Saleh, K. (2010). Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study. *Acta Oncol*, 49(4), 447-453.

Memon, A., Varghese, A., Suresh, A. (2002). Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case–control study in Kuwait. *Br J Cancer*, 86(11), 1745–1750.

Merle, D., Benedicta, S A., Missmer, K K., Fergusone, A F., Vitonisd, D W., Cramere, Meeker, J D. (2012). Secondhand tobacco smoke exposure is associated with prolactin but not thyroid stimulating hormone among nonsmoking women seeking *in vitro* fertilization. *Environ Toxicol Pharmacol*, 34(3), 761–767.

Messarah, M., Boulakoud, M S., Boumendjel, A., Abdenmour, C., El Feki, A. (2006). The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats. *C. R. Biologies*, 330 (2007) 107–112.

Mezedjri, L. (2008). Modélisation de l'impact de la pollution industrielle hydrique dans le golfe de skikda (littoral est algerien). Université de Badji Mokhtar, Annaba. P 145.

- Michalaki, M A., Vagenakis, A G., Leonardou, A S., Argentou, M N., Habeos, I G., Makri, M G., Psyrogiannis, A I., Kalfarentzos, F E., Kyriazopoulou, V E.** (2006). Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*, 16(1), 73–78.
- Miller, M D., Crofton, K M., Rice, D C., Zoeller, R T.** (2009). Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Env. Heal. Perspect*, 117, 1033–1041.
- Miller, M et Agrawal, A.** (2009). Hypothyroidism in post radiation head and neck cancer patients: Incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 17, 111-115.
- Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie (MEDDE).** (2014). Présentation de la stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens : trois décisions
- Mohamed Ben Ali, R.** (2014). Evaluation de la pollution des eaux issue de la zone industrielle de Skikda. Université de Constantine1. P 109.
- Monteiro, S.** (2015). Les perturbateurs endocriniens :des ingrédients contestes dans les produits cosmetiques. .Université Toulouse III Paul Sabatier. France. p134.
- Mortavazi, S., Habib, A., Ganj-Karami, A., Samimi-Doost, R., Pour-Abedi, A., Babaie, A.** (2009). Alterations in TSH and Thyroid Hormones following Mobile Phone Use. *Oman Med J*, 24(4), 274-278.
- Moulin de Moraes, C M., Mancini, M C., de Melo, M E., Figueiredo, D A., Villares, S M., Rascovski, A., Zilberstein, B., Halpern, A.** (2005). Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg*, 15, 1287–1291.
- Muller, B., Zulewski, H., Huber, P., Ratcliffe, J G., Staub, J.** (1995). Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, 333, 964–969.
- Multigner, L et Kadhel, P.** (2008). Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 69, 710-717
- Murat, A., Modigliani, E., Conte-Devolx, B., ; Rohmer, V., Leclerc, L., Guilhem, I., Bigorgne, J C., Boneu, A., Maes, B., Chabre, O., Niccoli, P., Schuffenecker, I., Giraud S.** (1998). Prise en charge thérapeutique précoce des sujets prédisposés génétiquement au cancer médullaire de la thyroïde. *Annales de chirurgie*, 52(5), 455-460.

N

Nannipieri, M., Cecchetti, F., Anselmino, M., Camastra, S., Niccolini, P., Lamacchia, M., Ferrannini, E. (2009). Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss. *International Journal of Obesity*, 33, 1001-1006.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRM). (2009). Scientific Committee 6e2 on Radiation Exposure of the U.S. Population. Ionizing radiation exposure of the population of the United States: recommendations of the national council on radiation protection and measurements. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.

National Toxicology Program (NTP). (2006). Toxicology and carcinogenesis studies of benzophenone (CAS No. 119–61–9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 533, 1–264

Navarro Silvera., S A, Miller, A B., Rohan, T E. (2005). Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer*, 116, 433–438.

Negri, E., Dal Maso, L., Ron, E., La Vecchia, C., Mark, SD., Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L., Yoshimoto Y., Jin F., Wingren G., Rosaria Galanti M, Hardell L., Glatte E., Lund E., Levi F., Linos D., Braga C., Franceschi S . (1999). A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control*, 10(2), 143-155.

Nikiforou Y.K et Nikiforova M.N. (2011). Molecular genetics and diagnostics of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*, 7(10), 569-580.

Nikita, M B., George, K., Anna, M. (2017). The Effect of Electromagnetic Radiation due to Mobile Phone Use on Thyroid Function in Medical Students Studying in a Medical College in South India. *Indian J Endocrinol Metab*, 21(6), 797–802.

Nordby, K C., Andersen, A., Irgens, L M., Kristensen, P. (2005). Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work EnvironHealth*, 31(2), 89-96

Noris, D O et Carr, J A. (2006). Endocrine disruption. Biological Bases for Health Effects in Wildlife and Human. *Oxford University Press*. p92.

Norjan, S. (2014). Cancers de la thyroïde : expérience du service de chirurgie K à l'INO à propos de 50 cas avec revue de la littérature. Thèse n° 168. Université de Mohamed V, Rabat, Maroc. P 144.

Normand Blanchard, H. (2009). Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, France.

Nouedoui, C., Juimo, A J., Dongmo, L. (1999). Les thyroïdites en milieu camerounais : aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs. *Médecine d'Afrique noire*, 46(4), 200-204.

Nyrnes, A., Jorde, R., Sundsfjord, J., (2006). Serum TSH is positively associated with BMI. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 30, 100–105.

Nystrom, E., Bengtsson, C., Lapidus, L., Petersen, K., Lindstedt, G. (1993). Smoking: a risk factor for hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*, 16, 129–131.

O

Organisation Mondiale de Santé (OMS). (1994). Protection et amélioration de la qualité de l'eau. 2ème édition. Volume 1. Genève:18.

Ormond, G., Nieuwenhuijsen, M J., Nelson, P., Toledano, M B., Iszatt, N., Geneletti, S. (2009). Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect*, 117(2), 303- 307.

ORS. (2013). Les perturbateurs endocriniens. N°10 : Les dossiers santé – environnement de l'ORS.

P

Paul, K B., Hedge, J M., DeVito, M J., Crofton, KM. (2010). Short-term exposure to triclosan decreases thyroxine in vivo via upregulation of hepatic catabolism in young Long-Evans rats. *Toxicol Sci*, 113(2), 367–379.

Parkin, D M., Ferlay, J., Curado, M P., Bray, F., Edwards, B., Shin, H R., Forman, D. (2010). Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer*; 127, 2918-2927.

Parle, J V., Franklyn, J A., Cross, K W., Jones, SC., Sheppard, MC. (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 34, 77–83.

- Patrick, L.** (2009). Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. *Altern Med Rev*, 14, 326–346.
- Pearce, E N et Braverman, L E.** (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23, 801–813.
- Pedersen, I B., Knudsen, N., Jorgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., Laurberg, P.** (2002). large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10), 4462–4469.
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., Vigneri, R.** (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* vol2013, 965212.
- Perlemuter, G et Morin, N H.** (2002). Endocrinologie diabétologie nutrition 4ème édition. Edition ESTEM et édition MED-LINE. p 309.
- Perros, P., McCrimmon, R J., Shaw, G., Frier, B M.** (1995). Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic Medicine*, 12(7), 622–627.
- Peterson, E., De, P., Nuttall, R.** (2012). BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS ONE*, 7(1): e29177.
- Pouget, J P.** (2000). Effet du rayonnement ionisant sur l'ADN cellulaire : mesure des bases puriques et pyrimidiques modifiées. Université Paris XI, France. p234.
- Prummel, M F et Wiersinga, W M.** (1993). Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 269, 479–482.
- Prummel, M F., Strieder, T., Wiersinga, W M.** (2004). The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol*, 150(5), 605–618.

Q

- Qingqing, S., Guotao, L., Bin, Q.** (2015). Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Vol 2015, p10.

Quignodon, L. (2007). Effets physiologiques et pathogéniques de l'aporecepteur de l'hormone thyroïdienne alpha 1 au cours du développement de la souris. Sciences du Vivant [q-bio]. Ecole normale supérieure de Lyon - ENS LYON, France. p146.

R

Radaideh, A R M., Nusier, M K., Amari F L., Bateiha, AE., El-Khateeb, MS., Naser, AS., Ajlouni, KM. (2004). Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Medical Journal*, 25(8), 1046–1050.

Radi, J. (2016). LES GOITRES CHIRURGICAUX (à propos de 300 cas). Thèse N° 145/16. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc. p122.

Rapp, K., Schroeder, J., Klenk, J., Stoeckl, S., Ulmer, H., Concin, H., Diem, G., Oberaigner, W., Weiland, SK. (2005). Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer*, 93(9), 1062–1067.

Rees, M. (1993). Menarche when and why?. *Lancet*, **342**(8884), 1375-1376.

Reinehr, T et Andler, W. (2002). Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch. Dis. Child*, 87, 320–323.

Reinehr, T. (2010). Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316, 165–171.

Reinehr, T., de Sousa, G., Andler, W. (2006). Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 91, 3088–3091.

Reiners, C., Wegscheider, K., Schicha, H., Theissen, P., Vaupel, R., Wrbitzky, R., Schumm-Draeger, PM. (2004). Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, 14, 926–932.

Réseau Environnement Santé (RES). (2013). Risques liés aux phtalates. Articles parus d'octobre 2012 à mars 2013 dans la littérature scientifique.

Réseau environnement santé (RES). (2011). Liste SIN : Substitution Immédiate Nécessaire. Dossier de presse. Bruxelles.

Retornaz, F., Castinetti, F., Molines, C., Oliver, C. (2013). La thyroïde de la personne âgée (partie 2). *La Revue de médecine interne*, 34, 694–699

- Retornaz, F., Castinetti, F., Molines, C., Oliver, C.** (2013). Thyroid in the elderly (Part 1). *La Revue de médecine interne*, 34, 623–627.
- Richardson, V.M., Staskal, D.F., Ross, D.G., Diliberto, J.J., DeVito, M.J., Birnbaum, L.S.** (2008). Possible mechanisms of thyroid hormone disruption in mice by BDE 47, a major polybrominated diphenyl ether congener. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 226, 244–250.
- Rigutto, S., Hoste, C., Grasberger, H., Milenkovic, M., Communi, D., Dumont, J E., Corvilain, B., Miot, F., De Deken, X.** (2009). Activation of dual oxidases Duox1 and Duox2: differential regulation mediated by camp-dependent protein kinase and protein kinase C-dependent phosphorylation. *J Biol Chem*, 284, 6725–6734.
- Riou, A.** (2016). Les perturbateurs endocriniens dans les produits cosmétiques. Université Claude Bernard - Lyon 1. France.p193.
- Ritz, P., Dumas, J F., Salle, A., Simard, G., Malthiery, Y., Rohmer, V.** (2002). Thyroid hormones and obesity. *Annals of Endocrinology*, 63, 135–139.
- Ron, E.** (2003). Cancer risks from medical radiation. *Health Physics*, vol. 85 (1), 47–59.
- Ron, E., Kleinerman, R. A., LiVolsi V A., Fraumeni Jr, J F.,** (1991). Familial nonmedullary thyroid cancer. *Oncology*, 48(4), 309–311.
- Ron, E., Lubin, J H., Shore R E., Mabuchi, K., Modan, B., Pottern, L M., Schneider, A B., Tucker, M A., Boice, J D, Jr.** (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*, 141, 259–277.
- Rosenbaum, M., Hirsch, J., Murphy, E., Leibel, R L.** (2000). Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 1421–1432.
- Rossing, M A., Cushing, K L., Voigt, L F., Wicklund, K G., Daling, J R.** (2000). Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology*, 11, 49–54
- Roth, J.** (2006). Ecrans de protection lors de radiographies dentaires : Réflexions à propos de l'efficacité des moyens de radioprotection des patients lors de radiographies. *Rev Mens Suisse Odontostomatol*, 11, 1155–1157.
- Roti, E., Minelli, R., Salvi, M.** (2000). Thyroid hormone metabolism in obesity. *International Journal of Obesity*, 24 (Suppl. 2), S113–S115.

Routledge, E., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., Sumpter, J P. (1998). Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic, *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1), 12-29.

Ruth M B, Astor, B C., Powe, N R., Ladenson, P W. (2004) Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Autoantibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6077–6086.

S

Sadoul L. (2005). Nodules du corps thyroïde. *J. Encycl Med ChirEndoc*, 10-009-A 10.

Sakoda, L C et Horn-Ross, P. L. (2002). Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11(1), 51-57.

Samanic, C., Chow, W H., Gridley, G., Jarvholm, B., Fraumeni, J F. (2006). Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control*, 17(7), 901–909.

Santini, F., Vitti, P., Ceccarini, G., Mammoli, C., Rosellini, V., Pelosini, C., Marsili, A., Tonacchera, M., Agretti, P., Santoni, T., Chiovato, L., Pinchera, A. (2003). In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest*, 26, 950–955.

Sari, R., Balci, M K., Altunbas, H., & Karayalcin, U. (2003). The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical Endocrinology*, 59, 258-262.

Schmutzler, C., Bacinski, A., Gotthardt, I., Huhne, K., Ambrugger, P., Klammer, H., Schlecht, C., Hoang-Vu, C., Grüters, A., Wuttke, W., Jarry, H., Köhrle, J. (2007). The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 148(6), 2835-2844.

Schmutzler, C., Hamann, I., Hofmann, P J., Kovacs, G., Stemmler, L., Mentrup, B., Schomburg, L., Ambrugger, P., Grüters, A., Seidlova-Wuttke, D., Jarry, H., Wuttke, W.,

- Köhrle, J.** (2004). Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology*, 205(1-2), 95-102.
- Schneider, A B., Ron, E., Lubin, J., Stovall, M., Gierlowski, T C.** (1993). Doserresponse relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence of the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 77(2), 362-369.
- Schonfeld, S. J., E. Ron., CM Kitahara, A., Brenner, Y., Park, AJ., Sigurdson, A., Schatzkin, A., Berrington de González.** (2011). Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol*, 35(6), 85-90.
- Schottenfeld D et Fraumeni Jr. J F.** (2006). Cancer Epidemiology and Prevention. Third Edition edition. Oxford University Press, New York, USA. p 1416.
- Schussler, G C.** (2000). The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, 10(2), 141-149.
- Shen, O., Du, G., Sun, H., Wu, W., Jiang, Y., Song, L., Wang, X.** (2009). Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. *Toxicol. Lett*, 191, 9–14.
- Sherman, S I.** (2003). Thyroid carcinoma. *Lancet*, 361, 501–511.
- Shore, R. E.** (1992). Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced Thyroid cancer. *Radiat Res*, 131(1), 98-111.
- Siliart, B.** (2007). Rôle des oligo-éléments dans le stress oxydatif. *Bulletin des GVT*, 4-50.
- Sokic,´ S I., Adanja, B J., Vlajinac, H D., Jankovic,´ R R., Marinkovic,´ J P., Zivaljevic,´ V R.** (1994). *Neoplasma*, 41, 371–374.
- Soldin, O., Goughenour, B., Gilbert, S., Landy, H., Soldin S.** (2009).Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid*, 19(8), 817–823.
- Sowers, M., Luborsky, J., Perdue, C., Araujo, K L., Goldman, M B., Harlow, S D.** (2003). Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 58(3), 340-347.
- Srivastava, A., Gupta, B., Bihari, V., Mathur, N., Pangtey, B., Bharti, R S., Godbole, M M.** (1995). Organochlorine pesticide exposure and thyroid function: a study in human subjects. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 14(2), 107-110.

- Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R.** (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 21, 1081–125.
- Stansifer, K J., Guynan, J F., Wachal, B M., Smith, R B.** (2015). Modifiable risk factors and thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 152(3), 432-437.
- Stewart, B W et Wild C P.** (2014). World cancer Report 2014. International agency for research on Cancer, Lyon. France.
- Stichel, H., l'Allemand, D., Gruters, A,** (2000). Thyroid function and obesity in children and adolescents. *Horm. Res* 54, 14–19.
- Stocker, T E., Gibson, E K., Zorrilla, L M.** (2010). Triclosan exposure modulates estrogendependent responses in the female wistal rat. *Toxicological sciences*, 117(1), 45-53.
- Strieder, T G A., Tijssen, J G P., Wenzel, B E., Endert, E., Wiersinga, W M.** (2008). Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the thyroid events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med*, 168, 1657–1663.
- Strieder, T.G.A., Prummel, M.F., Tijssen, J.G.P., Brosschot, J.F., Wiersinga, W.M.** (2005). Stress is not associated with thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid women. *Brain Behav. Immun.* 19, 203—206.
- Struve, C W., Haupt, S., Ohlen, S.** (1993). Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid*, 3(1), 7-9.
- Sui, H X., Li, J W., Mao, W F., Zhu, J H., He, Y N., Song, X Y., Ma, N., Zhang, L., Liu, S N., Liu, Z P., Li, F Q.** (2011). Dietary iodine intake in the Chinese population. *Biomed. Environ. Sci*, 24, 617–623.
- Suna, X S., Guevarac, N., Fakhryd, N., Sune, S R.** (2013). Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde. Département de radiothérapie, centre hospitalier régional universitaire de Besanc 2, boulevard Fleming, 25030, France. p 2.
- Sundbeck, G., Lundberg, P A., Lindstedt, G., Jagenburg, R., Eden, S.** (1991). Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women: results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. *Age Ageing*, 20(4), 291-298.

Suzuki, T., Matsuo, K., Hasegawa, Y., Hiraki, A., Kawase, T., Tanaka, H., Tajima, K. (2008). Anthropometric factors at age 20 years and risk of thyroid cancer. *Cancer Causes Control*, 19(10), 1233–1242.

Strieder, T G A., Prummel, T G A., Tijssen, M F., Endert, E., Wiersinga, W M. (2003). Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 59(3), 396–401.

T

Tagliaferri, M., Berselli, M E., Calo, G., Minocci, A., Savia, G., Petroni, M L., Viberti, G C., Liuzzi, A. (2001). Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obesity Research*, 9, 196–201.

Tahboub, R et Arafah, B M. (2009). Sex steroids and the thyroid,” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23(6), 769–780.

Taouil, A et Maaouni, A (1995). Cancer de la thyroïde, expérience de la chirurgie A à propos de 80 cas. Th : Rabat, faculté de la médecine et la Pharmacie,, n°329.

Teas, J., Pino, S., Critchley, A., Braverman, L E. (2004). Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid*, 14, 836–841.

Toft, G., Flyvbjerg, A., Bonde, J P. (2006). Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Health*, 5:32.

Truong, T., Baron-Dubourdieu, D., Rougier, Y., Guénel, P. (2010). Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control*, 21, 1183–1192.

Truong, T., Orsi, L., Dubourdieu, D., Rougier, Y., Hémon, D., Guénel, P. (2005). Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol*, 161(11), 1056–1065.

Tulinius, H., Sigfusson, N., Sigvaldason, H., Bjarnadottir, K., Tryggvadottir, L. (1997). Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 6(11), 863–873.

Tunbridge, W M G., Evered, D C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J G., Young, E., Bird, T., Smith, P A. (1977). The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 7, 481–493.

U

United Nations. (2008). Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation: Volume I: Sources - Report to the General Assembly Scientific Annexes A and B. New York: United Nations.

Utiger, R D. (1995). Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med*, 333, 1001–1002.

V

Valeix, P., Zarebska, M., Bensimon, M., Cousty, C., Bertrais, S., Galan., Hercberg, S.(2001). Ultrasonic assessment of thyroid nodules, and iodine status of French adults participating in the SU.VI.MAX study. *Ann Endocrinol (Paris)*, 62(6), 499-506.

Vandenberg, L N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., Welshons, W V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, 24(2), 139-177.

Vander, J B., Gaston, E A., Dawber, T R. (1968). The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of malignancy. *Ann Intern Med*, 69, 537–40.

Vanderpump, M P J. (2005). The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edn. JB Lippincott-Raven: Philadelphia, 398–496.

Vanderpump, M P J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*; 99: 39–51.

Vanderpump, M P., Tunbridge, W M., French, JM., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D M., Rodgers, H., Tunbridge, F., Young, E T. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43(1), 55-68.

Veldhoen, N., Skirrow, R. C., Osachoff, H., Wigmore, H., Clapson, D. J., Gunderson, M. P., Van Aggelen, G., and Helbing, C. C. (2006). The bactericidal agent triclosan modulates thyroid

hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol*, 80, 217–227.

Verdecchia, A., Francisci, S., Brenner, H., Gatta, G., Micheli, A., Mangone, L., Kunkler, I., EURO CARE-4 Working Group. (2007). Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*, 8, 784–796.

Verger, P et Chérié-Challine L. (2000). Rapport : Evaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France : dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives. Institut De Protection Et De Sureté Nucleaire, Institut National De Veille Sanitaire, France. p 72.

Verkooijen, H M., Fioretta, G., Pache, J C., Franceschi, S., Raymond, L., Schubert, H., Bouchardy, C. (2003). Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control*, 14, 13–17.

Vestergaard, P., Rejnmark, L., Weeke, J., Hoeck, H C., Nielsen, H K., Rungby, J., Laurberg, P., Mosekilde, L. (2002). Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*, 12, 69–75.

Vestergaard, P., Rejnmark, L., Weeke, J., Hoeck, H C., Nielsen, H K., Rungby, J., Laurberg, P., Mosekilde, L. (2002). Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*, 12, 69–75.

W

Wailly, J M (2002). Environnement et santé au travail « Une empreinte publique - Des préoccupations privées ». Document de travail n°50. Université du littoral-côte d'opale. Dunkerque, France.

Wang, J X., Boice Jr, J D., Li, B X., Zhang, J Y., Fraumeni Jr, J F. (1988). Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J Natl Cancer Inst*, 80, 344–450.

Wang, J X., Inskip, P D., Boice Jr, J D., Li, B X., Zhang, J Y., Fraumeni Jr, J F. (1990). Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer*, 45, 889–895

- Ward, E M., Jemal, A., Chen, A.** (2010). Increasing incidence of thyroid cancer: is diagnostic scrutiny the sole explanation? *Future Oncol*, 6(2), 185-188.
- Wartofsky, L.** (2010). Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*, 9, 103-108.
- Wémeau, J L.** (2010). Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris, p 186.
- Weneau, J L.** (2011). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde EMC Elsevier Masson Les maladies de la thyroïde. Ch. 1, p12.
- Willem, J P.** (2010). Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin, *passim*. p 172.
- Williams, D.** (2009). Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*, 27, S9–18.
- Wingren G, Hallquist A, Doberman A, Hardell L.** (1995). Occupation and female papillary cancer of the thyroid. *J Occup Environ Med*, 37, 294–297.
- Wingren, G., Hallquist, A., Hardell, L.** (1997). Diagnostic X-ray exposure and female papillary thyroid cancer: A pooled analysis of two Swedish studies. *Eur J Cancer Prev*, 6, 550–556.
- Wingren, G., Hatschek, T., Axelson, O.** (1993). Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol*, 138, 482–491.
- Wong, F L., Ron, E., Gierlowski, T., Schneider, A B.** (1996). Benign thyroid tumors: general risk factors and their effects on radiation risk estimation. *Am J Epidemiol*, 144(8), 728-733.

X

- Xin, S., Zhongyan, Sh., Weiping, T.** (2014). Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab*, 29, 240-247.
- Xing, M.** (2013). Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer, *Nat Rev Cancer*, 13(3): 184-199.
- Xu, L., Li, G., Wei, Q., El-Naggar, A K., Sturgis, E M.** (2012). Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 118(5), 1228–1235.

Y

- Yijuan, C., Zengyan, W., Juan, G., Fangfang, H., Yujuan, Q., Qianqian, Y., Yuqian, L., Kawashima, A., Ishido, Y., Aya Yoshihara, A., Kenzaburo, O., Hiroi, N., Tetsuhide, I., Norihisa, I., Koichi, S.** (2014). Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 12895-12912.
- Youn, Y K., Lee, K E., Choi, J Y.** (2014). Color Atlas Of Thyroid Surgery, Open, Endoscopic and Robotic Procedures, XII, p150.
- Young A C et Jeongseon K.** (2014). Thyroid cancer risk and smoking status: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, (2014) 25, 1187–1195.

Z

- Zamora-Ros, R., Rinaldi, S., Biessy, C., Tjønneland, A., Halkjær, J., Fournier, A., Boutron-Ruault, M Ch., Mesrine, S., Tikk, K., Fortner, RT., Boeing, H., Förster, J., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Papatesta, EM., Masala, G., Tagliabue, G., Panico, S., Tumino, R., Polidoro, S., Peeters, PH., Bueno-de-Mesquita, HB., Weiderpass, E., Lund, E., Argüelles, M., Agudo, A., Molina-Montes, E., Navarro, C., Barricarte, A., Larrañaga, N., Manjer, J., Almquist, M., Sandström, M., Hennings, J., Tsilidis, KK., Schmidt, JA., Khaw, KT., Wareham, NJ., Romieu, I., Byrnes, G., Gunter, MJ., Riboli, E., Franceschi, S.** (2015). Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *International Journal of Cancer*, 136, 1218–1227.
- Zava, T T et Zava, D T.** (2011). Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res*, 4, 14:1–14:7.
- Zhu, C., Zheng, T., Kilfoy, B A., Han, X., Ma, S., Ba, Y., Bai, Y., Wang, R., Zhu, Y., Zhang, Y.** (2009). A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States. *Thyroid*, 19(10), 1061-1066.
- Zimmermann, M B.** (2012). The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 26(Suppl. 1), 108–117.
- Zoeller, R T., Bansal, R., Parris, C.** (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*, 146, 607–612.

Zoeller, R T., Dowling, A L S., Herzig, C T A., Iannacone, E A., Gauger, K J., Bansal, R. (2002). Thyroid hormone, brain development, and the environment. *Environ Health Perspect*, 110(Suppl 3), 355-361.

Zoeller, R T; Tan, S W; Tyl, RW. (2007). General background on the hypothalamic-pituitarythyroid (HPT) axis. *Crit Rev Toxicol*, 37(1-2), 11-53.

Zorrilla, L M., Gibson, E K., Jeffay, S C., Crofton, K M., Setzer, W R., Cooper, R L., Stoker, T E. (2009). The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol. Sci*, 107, 56–64.

Webographies

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Bisphénol A. <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol-1> consulté le 04 octobre 2015.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Perturbateurs endocriniens : présentation et travaux de l'ANSES. <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1> consulté: 13/01/2016. Updated: 09/11/2017.

Cancer et Environnement (CE). (2016). Les parabènes. www.cancer-environnement.fr consulté le : 6 septembre 2015.

Cancer et Environnement (CE). (2017). Bisphénol A. <http://www.cancer-environnement.fr/231-Bisphenol-A.ce.aspx> consulté le: 04 octobre 2017.

Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langues Françaises (CISMEF). <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/agents-phyto-oestrogenes> consulté le: 15/06/2017. Updated: 21/04/2018.

Chemsec. SIN List. <http://sinlist.chemsec.org/search/> consulté le: 12 mars 2016.

DeLima Associates. (2001). US Department of Health and Human Service. Household Products Database: Health and Safety Information on Household Products. <https://hpd.nlm.nih.gov/cgi-bin/household/search?tbl=TblChemicals&queryx=3380-34-5> Consulté le : 27/12/2017. Updated: 09/2017.

Department of Health and Social Care (DHSC). (2010). Imaging and Radiodiagnostics. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Statistics/Performancedataandstatistics/HospitalActivityStatistics/DH_077487 Consulté le : 15/03/2018

Duron F. (2006). Nodules thyroïdiens : les cancers. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.3.html>. Consulté le : 08/09/2017.

Fondation Canadienne de la Thyroïde (FCT). http://www.thyroid.ca/know_the_facts.php. Consulté le : 17/02/2017. Updated : 12/06/2016.

HSDB. (2010). *Benzophenone*. Hazardous substance database. <http://toxnet.nlm.nih.gov> consulté le : 22/12/2017

International Agency for Research on Cancer (IARC). (2010). Globocan 2008. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/>. Consulté le: 22/09/2010.

Kosary, C L. (2007). Cancer of the thyroid. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (eds). SEER survival monograph: cancer survival among adults: U.S. SEER program, 1988–2001, patient and tumor characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, MD. NIH Pub. No. 07-6215. http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_thyroid.pdf

Larousse. <http://www.larousse.fr/encyclopedia/divers/hormone/185887> consulted: 18/02/2018

Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes (MASSDF). Produits cosmétiques. <http://www.sante.gouv.fr/produits-cosmetiques-accueil,2043.html> consulté le: 23 août 2017.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2012). Detailed Review Paper on the State of the Science on Novel in vitro and in vivo Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors. <http://www.oecd.org> last update: 2018

Pages de généalogies. <http://pdg.beziaud.org/degre.php>. Consulted: 05/01/2017. Updated: September 2016

Parent, L. (2009). Le triclosan. <http://benhur.telug.quebec.ca/SPIP/pe/spip.php?article46>. Consulté le : 27/12/2017.

Sarne D. Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285560/>. Updated: 27/09/2016.

Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). (2015). Opinion on Methylisothiazolinone. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_178. consulté le : 5 janvier 2016.

Vascularisation de la thyroïde, <http://www.humans.be/pages/thyroide.htm>. Consulté le : 11/02/2015.

World Health Organization (WHO). Globale Database on Body Mass Index. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Consulté le: 01/02/2018. Updated: 01/02/2018.

FORMATIONS ET PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Article publié:

- Nesrine ADJABI, Samira BENSOLTANE, Fatiha YASSI, Ali TAHAR, Saoussen CHERINE.

Can age; weight, tobacco exposure and habitat affect thyroid function in the northeast of Algeria?

Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. February 2017, 38, 226-229.

Communications :

Adjabi, N, Bensoltane, S, Yassi, F, Cherine, S. Diestry risk factors of thyroid disease. 1re Journée Nationale de l'Agro-Alimentaire, Engineering et Environnement Université de M'hamed Bougara – Boumerdes, Algérie, le 16 Avril 2017

Adjabi, N, Bensoltane, S, Chernine, S. Fifth International Congress of environment Physiology & Bio-monitoring (ATPBE) Hammamet, Tunisie, 18-21 Décembre, 2016

Adjabi, N, Bensoltane, S, Chernine, S. Environment risk factors ans thyroid disease in women. Le premier Colloque International de "Toxicologie et Santé" Université 8 Mai 1945, Guelma, les 28-29 Novembre 2016

Adjabi, N, Bensoltane, S, Yassi, F. Etude épidémiologique des pathologies thyroïdiennes au niveau de la ville d'Annaba durant l'année 2013 » International Days of Biotechnology Tunisian association of Biotechnology (ATP) Tunisia, 20-24 December 2014

Stage et Formations :

Stage au niveau du service d'Anatomo-Pathologie. Hôpital universitaire Ibn-Roch, Annaba.
Responsable du service : Pr. LANKAR. Mars 2013

Formation sur les bonnes pratiques de l'expérimentation animale. Université des Sciences et Technique, Alger. Novembre 2015

Formation sur matériels d'équipement du laboratoire SINAL. "Division of scientific and didactic equipment". Laboratoire d'Ecophysiologie Animale, Université Badji-Mokhtar. Décembre 2015

Annexes

La date :**Questionnaire médical-biologique :**

Téléphone :

Âge : sexe : femelle ☐ male ☐

Poids :

Lieu de naissance :

Taille :

Lieu de résidence :

Ancien lieu de résidence :

Situation familiale : marié ☐ divorcé ☐ célibataire ☐Est-ce que vous souffrez d'une maladie thyroïdienne ? Oui ☐ Non ☐

Quand vous avez découvert votre maladie ?

0-15 ans ☐ 15-25 ☐ 25-35 ☐ 35-45 ☐ au-delà de 45 ans ☐

Quelle est exactement votre pathologie ?

Hyperthyroïdie ☐ Hypothyroïdie ☐ Tumeur (cancer de la thyroïde) ☐ Goitre ☐**Antécédents :**Vous avez quelqu'un dans la famille qui présente une maladie de la thyroïde ? Oui ☐ Non ☐Parents ☐ enfants ☐ fratrie ☐ apparentés 1^{er} degré femme ☐ apparentés 1^{er} degré Homme ☐Apparenté 2^{ème} degré femme ☐ apparenté 2^{ème} degré homme ☐Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne : maligne ☐ bénigne ☐Antécédents personnels de : goitre ☐ nodule ☐ thyroïdite ☐**Hormonale et reproductifs :**

Age des premières règles :

Avez-vous un cycle « règle » régulier ☐ irrégulier ☐longueur de votre cycle est de : 28jours ☐ 30jours ☐Prenez-vous les contraceptifs (pilule) ? Oui ☐ non ☐ stérilet ☐

Nombre de grossesses à terme :

Nombre de fausses couches :

Statut de ménopause : ménopause ☐ non ménopause ☐Prenez-vous de médicament hormonal pour la ménopause ? Oui ☐ Non ☐Avez-vous déjà eu ces problèmes : fibrome utérin ☐ hystérectomie ☐ ovariectomie ☐Vous avez allaité vos enfants ? Oui ☐ Non ☐ nombre de mois :

Professionnelles et environnementales :

Votre lieu de travail : Ancienneté :

Vous avez fait des radios ou scanners le long de votre vie ? Oui Non

Télé thorax ☐ Radio dentaires ☐ irml Scanner ☐
mammographie ☐ Kinésithérapie (lampe UV région cervicale) ☐ Laser (yeux) ☐

Avez-vous déjà fait une radiothérapie pour traiter un autre cancer ? Oui Non

À quel âge avez-vous fait des radios ?

0-15 ans ☐ 15-25 ☐ 25-35 ☐ 35-45 ☐ au-delà de 45 ans ☐

Avez-vous d'autres maladies chroniques ?

Précisez :

Alcool, tabac et polluant :

Fumez-vous le tabac ? non ☐ fumeur actif ☐ fumeur passif ☐

Utilisez-vous beaucoup les parfums ? Oui ☐ Non ☐

Utilisez-vous souvent le maquillage ? Oui ☐ Non ☐

Teintez-vous vos cheveux ? Oui ☐ Non ☐

Mettez-vous un foulard ? Oui ☐ Non ☐

La matière de votre foulard est de nature : coton ☐ synthétique ☐

Avez-vous un téléphone portable ? Oui ☐ Non ☐

Combien de temps passez-vous en communication au portable par jour ? 15 min ☐
30 min ☐ plus 1 h ☐

Utilisez-vous les tablettes et micro-ordinateur?

Alimentation :

Consommez-vous le café ? Oui ☐ Non ☐

Consommez-vous les poissons et les fruits de mer au moins une fois par semaine ? Ou ☐ Non ☐

Consommez-vous les légumes crucifère (brocoli, choux fleur, radis...) au moins 2 fois par semaine?
Oui ☐ non ☐

- Questionnaire médical-biologique

Date enquete

(*)= choix (tapez F9)

===== Identification =====

Ident Age Sexe : Poids (kg)Lieu naissance Taille (m)Residence IMC Ancien lieu resid. Situat.familiale (M,D,C)

Capture Plein écran

===== La maladie =====

Maladie tyhroid. Année decouvertmdie ou depuis (ans) periode *Hyperthyroidie Hypothyroidie nodule TM Kc thyroide Goitre kYSTE

===== Antécédents =====

Famile présentant mdie Parent Enfants Fratrie App.1deg.femme App.1deg.homme App.2deg.femme App.2deg.homme

Epi InfoTM

Créer Questionnaire

Saisir Les Données

Analysé Des Données

Quitter

Créer Les Cartes

Créer Les Rapports

Site Web d'Epi Info

Version 3.5.4

July 30, 2012



Research Article



Can age, weight, tobacco exposure and habitation affect thyroid function in the northeast of Algeria?

Nesrine Adjabi^{1*}, Samira Bensoltane^{2,4}, Fatiha Yassi², Ali Tahar³, Saoussen Chernine⁴

¹ Animal Eco physiology and Environment laboratory, Department of Biology, ² Faculty of Medicine, ³ Vegetal Biology and Environment Laboratory, Department of Biology, ⁴ Cell toxicology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji-Mokhtar University, Annaba, Algeria.

*Corresponding author's E-mail: adjabi-nesrine@hotmail.fr

Received: 18-11-2016; Revised: 12-01-2017; Accepted: 20-01-2017.

ABSTRACT

Thyroid disease has been in the increase these last decades for that many studies were carried out to determine the risk factors of it cause. This work aim is to examine some factors that can alter thyroid function that may lead to hypothyroidism and hyperthyroidism. The study was conducted on 246 subjects with hypothyroidism and hyperthyroidism to investigate the influence of habitat, age, Body Mass Index (BMI) and exposure to tobacco smoke on both diseases. The subjects were asked to fill in a questionnaire covers different parts. For 246 subjects, 31.70% of patients were ≥ 45 years. More than fifty-two percent of patients lived at coastal city Annaba. The age at diagnosis reported to have a dependent influence on hyperthyroidism and hypothyroidism ($P < 0.05$). It has been noted a significant association between the habitat and both pathologies ($P < 0.001$). There was no association of BMI and the exposure of subject to tobacco smoke with both diseases.

Keywords: Hypothyroidism, hyperthyroidism, environment factors, thyroid.

INTRODUCTION

Millions of people are suffering from thyroid pathology such as goiter, nodules wither are benign or malign, hyperthyroidism, and hypothyroidism¹ and its prevalence has reached 15% in adult females². Hypothyroidism is rather common in adult population³ also; the prevalence of hyperthyroidism is 0.02 to 2.5% after 60 years⁴. The thyroid is a sensitive organ that can be influenced by different endogenous and environmental factors. Many Researchers are interested in the influence of age^{5,4}, Body weight and smoke exposure⁶ on thyroid function. The prevalence of thyroid diseases increases with aging including hypothyroidism and hyperthyroidism⁴. Further, tobacco is considered as an independent risk factor Graves' orbitopathy and multi-nodular goiter in iodine-deficient area⁷⁻⁸. Exposure to cigarette smoke can alter thyroid function by increase or decrease of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) concentrations in serum⁹⁻¹⁰. There is at least 200 endocrine disrupters in cigarette smoke¹¹. Therefore; smokers have height risk to develop autoimmune thyroid diseases⁵. In addition, it is noted that regions play a role in the manifestation of thyroid pathologies, for regions with iodine deficiency or excessive iodine intake¹², polluted environment by toxicants and different agents also can alter thyroid function¹³. There is little population database studies to show the association between those factors and thyroid disorder.

The aim of this paper is to examine the association of the age, habitat (living area), Body Mass Index, cigarette exposure with Hyperthyroidism and Hypothyroidism.

SUBJECTS AND METHODS

Study population

The study was conducted at private clinics of endocrinology at Annaba province. The subjects consisted on 246 volunteered patients who have been diagnosed with two of thyroid pathology: hyperthyroidism, hypothyroidism.

The aim of this study is to assess the relationship between the risk factors such as age, Body Mass Index, and cigarettes exposure with thyroid pathologies. For that purpose, we prepared a structured questionnaire that covered: personnel information, body parameters as: weigh, high, body mass index (BMI), as well as a hormonal and reproductive factors, medical history, family history with thyroid pathology, medical X-ray exposure, professional exposure. The interview was done in person during medical checkup at the clinic.

Statistical analyze

The data was collected using EpiData version 3.1 and Minitab (version 16). Chi-Square Test (Two-Way Table in Work Sheet) was used to determine the dependence of the Hyperthyroidism and Hypothyroidism on the Age, Body Mass Index, living area and tobacco.

RESULTS

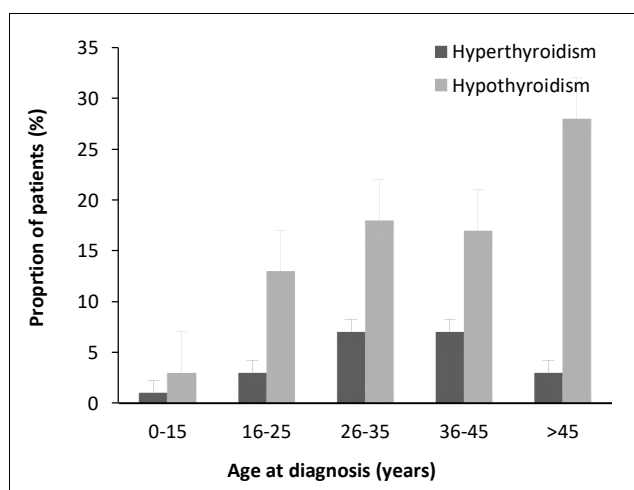
Out of 246 patients, 52 were diagnosed with Hypothyroidism and 195 diagnosed with Hyperthyroidism. The peak age at diagnosis in both subjects were in the fourth group (≥ 45 years) as it is shown in the figure1 with percentage of 31.70% (28% are Hypothyroidism vs 3% Hyperthyroidism).



Table 1: Body Mass Index (BMI) classification (kg/m^2)¹⁵

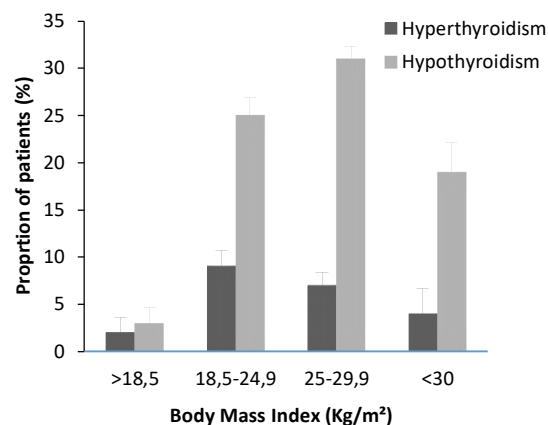
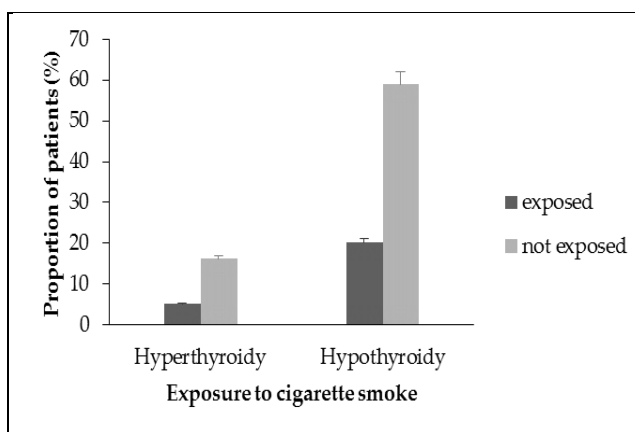
Classification	BMI
Underweight	<18.50
Normal range	18.50 - 24.99
Overweight	≥ 25 -29.99
Obese class I	30.00 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99
Obese class III	≥ 40.00

The median age was younger for the subjects with Hyperthyroidism 40 years (inter quartile range <IQR>45-30) compared to subjects with Hypothyroidism 45 years (IQR 45-35). Almost 24% of patients are ranged in the group between (36-45 years). Following the group (26-35 years) with 24.39%, 16.26% for the group (16-25) and lastly 3.65% presenting the group (0-15). It appears that thyroid disease depends on the age ($P=0.044$).

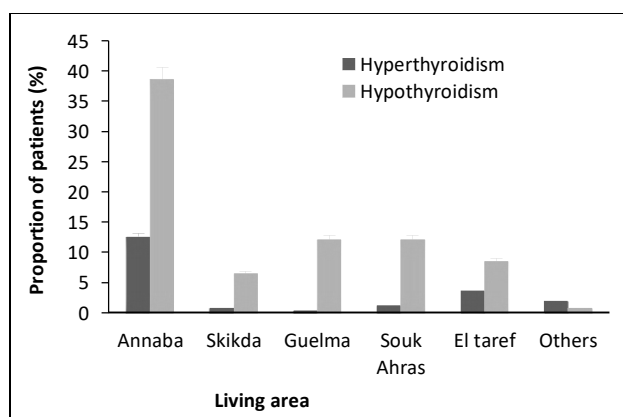
**Figure 1:** Age at diagnosis (years) of patients with Hyperthyroidism and patients with hypothyroidism.

It is shown in the figure 2 that the group of patients with Body Mass Index (BMI) between (≥ 25 -29.9 Kg/m^2) represents the highest proportion with 38.21% (IQR 25.47- 28.16) that is considered an overweight. A rate of 34.14% (IQR 22.56- 24.61) represents the group of patients between (18.5-24.9/ m^2) which is classified a normal range (OMS), 23.98% (IQR 30.67-36) of patients have BMI ≤ 30 Kg/m^2 that is ranged as a class of obesity. It is noted that the disease depends not on the weight ($P=0.296$).

We recorded (in figure 3) 25.20% of patients with thyroid disease were exposed to cigarette smoke (4.87% Hyperthyroidism patients vs 20.32% Hypothyroidism patients), while 74.79% were not exposed to cigarette smoke (15.85% vs 58.94%). It was observed that both pathologies do not depend on cigarette smoke exposure ($P=0.757$).

**Figure 2:** Body Mass Index of patients with Hyperthyroidism and patients with hypothyroidism.**Figure 3:** Proportion of patients with Hyperthyroidism (n=12 exposed to cigarette smoke, n=39 not exposed to cigarette smoke) and Hypothyroidism (n=50 exposed to cigarette smoke, n=145 not exposed to cigarette smoke).

More than 51% of subjects lived at Annaba (38.61% were Hypothyroidism patients vs 12.6% that were Hyperthyroidism patients as it is shown in the figure 4), 13.4% were from Souk ahras while Guelma had an approximated rate (12.49%). Followed by 12.18% of patients from El teref and 7.31% that lived at Skikda. It is observed that both pathologies Hypothyroidism and Hyperthyroidism depend on living area ($P<0.001$).

**Figure 4:** Proportion of patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism living in different areas.

DISCUSSION

This study is a cohort of 246 subjects with defined hyperthyroid and hypothyroid diseases to determine the dependence or not on some environment and daily life quotidian factors. There was no similar population database study on the northeast Algerian regions.

It has been shown that the median age was higher in subjects with hyperthyroidism than in subjects with hypothyroidism and that the higher rate of group age for both pathologies was in the group (36-45 years). Chi Square Test demonstrated that both diseases depend on the age. This finding agrees with similarly study of 2805 subjects in which has been marked an association of age and thyroid autoimmune disease⁵ as well a French study on elderly subjects⁴. It was found that the higher proportion of subjects suffer an overweight but there was no dependent effect of both Hyperthyroid and Hypothyroid diseases on weight (BMI) and thus disagree with a large-scale Chinese study on women in whom where a positive relationship of BMI and thyroid disease¹⁴. In one study, it was reported that abdominal obesity was associated with thyroid disease¹⁶.

The influence of exposure to cigarette smoke was examined and it was found that the higher proportions are of subjects with hypothyroid disease than hyperthyroid disease. However, there was no association marked of active cigarette smoke exposure and hyperthyroidism and hypothyroidism, in contrast with American study in which they have proven a low risk association between subject exposed to tobacco smoke and thyroid abnormalities (hypothyroidism in the general)¹⁷.

The subjects were arranged depending on the area they live in (more than a year). The results have shown that the highest proportion are for subjects that lived at Annaba with high rate of hypothyroidism that is a coastal region, known for its polluted environment due to the different chemical and metallic industries. Comparable Canadian study on 41 communities has reported the rise of hypothyroidism on the western and southern coastal polluted areas¹³. Souk ahras and Guelma, which are inland cities, had significant equal rate. It is worth noting that those two regions had history of iodine deficiency. It was shown that there is association between the living area of subjects and thyroid diseases. Some report of countries¹⁸⁻¹⁹ that had deficiency in iodine intake suffer from thyroid disorder. Another Japanese report in iodine deficient regions, prolonged stimulation by TSH causes multinodular autonomous development and function, leading to hyperthyroidism in middle-aged and elderly subjects²⁰.

CONCLUSION

In conclusion, we marked association between the age and the habitation areas of the concerned subjects and hyperthyroidism and hypothyroidism, while Body Mass Index and exposure to tobacco smoke exerted no

influence on both diseases. We encourage expanding the study on nationwide territory of Algeria which would be interesting to have large significant screening of thyroid diseases and.

Acknowledgements: First, we are grateful to the patients who participated in this survey. Also to the doctors and nurses who helped us in our research study that we conducted at their clinics: Dr. Amraoui, Dr. Mesbah, and Dr. Sedrati.

REFERENCES

1. Thyroid foundation of Canada. Available from: http://www.thyroid.ca/fr/thyroid_disease.php (accessed on 05-01-2016)
2. Coceani M, Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond, *The Anatolian Journal of Cardiology*, **13**, 2013, 62-66.
3. Estaquio C, Castetbon K, Valeix P, Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire et Université Paris 13, Août 2009, pp58.
4. Retornaza F, Castinetti C, Molinesa C Olivera. La thyroïde de la personne âgée (Partie 1). *La Revue de médecine interne*, **34**, 2013, 623-627.
5. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, Lazarus J, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA, Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype, *J Clin Endocrinol Metab*, **91**, 2006, 4873-4880.
6. Offie PS, Bethany EG, Sappho ZG, Helain JL, Soldin SJ, Thyroid Hormone Levels Associated with Active and Passive Cigarette Smoking, *Thyroid*, **19**, 2009, 817-823.
7. Prummel MF, Wiersinga WM, Smoking and risk of Graves' disease, *JAMA*, **269**, 1993, 479-482.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L, Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism, *Thyroid*, **12**, 2002, 69-75.
9. Burguet A, Kaminski M, Truffert P, Menget A, Marpeau L, Voyer M, Roze JC, Escande B, Cambonie G, Hascoet JM, Grandjean H, Breart G, Larroque B, Does smoking in pregnancy modify the impact of antenatal steroids on neonatal respiratory distress syndrome? Results of the Epipage study, *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, **90**, 2005, 41-F45.
10. Pontikides N, Krassas G, Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders, *Hormones (Athens)*, **1**, 2002, 91-98.
11. Pieraccini G, Furlanetto S, Orlandini S, Bartolucci G, Giannini I, Pinzauti S, Moneti G, Identification and determination of mainstream and sidestream smoke components in different brands and types of cigarettes by means of solidphase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry, *J Chromatogr A*, **1180**, 2008, 138-150.
12. Vanderpump M J, The epidemiology of thyroid disease, *British Medical Bulletin*, **99**, 2011, 39-51.



13. Sarkar A, Knight JC, Babichuk NA, Mulay S, Skewed distribution of hypothyroidism in the coastal communities of Newfoundland, Canada, *Environ Int*, 83, 2015, 171-175.
14. Lei Z, Wenhua Y, Yue K, Ping L, Yiming M, An Epidemiological Study of Risk Factors of Thyroid Nodule and Goiter in Chinese Women, *Int J Environ Res Public Health*, 12, 2015, 11608–11620.
15. World Health Organization, BMI classification 2004.. Available from: http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (accessed on 25-01-2016).
16. Tamer G, Mert M, Tamer I, Mesci B, Kilic D, Arik S, Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyper lipidaemia, *Endokrynol. Pol*, 62, 2011, 421–428.
17. Ruth MB, Brad CA, Neil RP, Paul WL, Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Auto antibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2014, 6077–6086.
18. Gaberšček S, Zaletel K. Epidemiological trends of iodine-related thyroid disorders: an example from Slovenia, *Arh Hig Rada Toksikol*, 67, 2016, 93-98.
19. Gärtner R. Recent data on iodine intake in Germany and Europe. *J Trace Elem Med Biol*, 37, 2016, 85-89.
20. Kasagi K, Epidemiology of thyroid tumors: effect of environmental iodine intake, *Nihon Rinsho*, 65, 2007, 1953-1958.

Source of Support: Nil, **Conflict of Interest:** None.

